

MALFORMACIÓN CONGÉNITA DE LA VÍA AÉREA PULMONAR

Juan Carlos Tasayco Saravia^{1a}, Claudia Saldaña Díaz^{1b}, Juan Carlos Roque^{2b}, Jorge Segundo Paredes^{1b}, Marcos Espinola Sánchez^{1b}.

RESUMEN

La malformación congénita de la vía aérea pulmonar (MCVAP), antiguamente conocida como malformación adenomatoide quística congénita del pulmón (MAQP), pertenece al grupo de las malformaciones congénitas pulmonares, representando al 95% de estas. Se caracteriza por distintos grados de distress respiratorio según el nivel de la vía aérea que comprometa la lesión pudiendo ser desde incompatible con la vida hasta pasar inadvertida hasta adultez temprana. Los adelantos de la biología molecular han descubierto que existe un desbalance entre los genes proliferadores y apoptóticos dentro de estas lesiones interrumpiendo la segmentación del árbol bronquial desencadenando la formación de estas lesiones. Por su lado los avances en la ecografía fetal han permitido que se detecten el 50% de los casos desde la vida fetal, logrando que a estos niños se les extirpe la lesión durante las primeras semanas de vida y su pronóstico de vida mejore. La presente revisión literaria, busca actualizar conceptos sobre los últimos descubrimientos en la fisiopatología, detección y manejo de la MCVAP.

Palabras clave: Malformación adenomatoide quística congénita del pulmón; Anomalías del sistema respiratorio. (Fuente: DeCS BIREME).

CONGENITAL PULMONARY AIRWAY MALFORMATION

ABSTRACT

Congenital pulmonary airway malformation (MCVAP), formerly known as congenital cystic adenomatoid pulmonary malformation (MAQP), belongs to the group of congenital pulmonary malformations, representing 95% of these. It is characterized by varying degrees of respiratory distress according to the level of the airway that compromises the injury and may be incompatible with life until it goes unnoticed until early adulthood. Advances in molecular biology have discovered that there is an imbalance between proliferating and apoptotic genes within these lesions, disrupting the segmentation of the bronchial tree, triggering the formation of these lesions. On the other hand, advances in fetal ultrasound have allowed 50% of cases to be detected from fetal life, causing these children to have their lesions removed during the first weeks of life and their improved life prognosis. This literary review seeks to update concepts on the latest discoveries in the pathophysiology, detection and management of MCVAP.

Key Words: Cystic Adenomatoid malformation of lung congenital; Respiratory system abnormalities. (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

malformación adenomatoidea quística pulmonar (MAQP), es una enfermedad rara con una incidencia de 1 por 8300 a 35 000 nacidos vivos¹ y corresponde a la más común de las malformaciones congénitas pulmonares. Fue descrita por primera vez por Ch'in y Tang en 1949. Años después en 1977, Stocker brindo su primera clasificación en 3 tipos de lesión según el tamaño del quiste y su tipo celular: tipo 1 bronquiolar, tipo 2 bronquiolar/alveolar, y tipo 3 células ductales. Bajo esta clasificación más del 65% eran del tipo 1, mientras que el tipo 2 comprometía 20-25% y tipo 3 el 8%²infection or pneumothorax. Asymptomatic cysts present a therapeutic dilemma: surgical intervention and "conservative" observation have advocates. The risk of malignancy in such cysts is considered by some an indication for surgical intervention and is reviewed in this paper. Pleuropulmonary blastoma (PPB. Sin

embargo, en el 2002, al encontrar múltiples lesiones no compatibles con dichos parámetros, propuso una nueva clasificación siguiendo una aproximación topográfica planteando 5 tipos de MCVAP (Tabla 1); así mismo sugirió replantear el nombre ya que no todas estas lesiones son adenomatoideas o quísticas como lo indicaba su nombre cambiándolo a MCVAP como lo conocemos hoy.³

Etiología Por mucho tiempo se asumió que estas eran lesiones hamartomatosas esporádicas benignas, su formación no se relaciona con factores maternos, raza, edad o exposición. En algunas series las lesiones presentes en la infancia tienen ligera preponderancia masculina. Kumasaki en el 2006 realizó una investigación en la que propuso que las malformaciones congénitas de pulmón tenían u origen en la atresia bronquial⁴ ya que solía encontrar esta lesión asociada a las malformaciones⁵.

¹ Instituto Nacional Materno Perinatal

² Instituto de Investigación de ciencias biomédicas

^a Médico Anatómo Patólogo, Jefe del Departamento de Anatomía patología del INMP

^b Médico investigador de una Unidad Funcional de Investigación del INMP

Citar como: Tasayco JC, Saldaña-Díaz C, Roque JC, Paredes JS, Espinola-Sánchez M. Malformación congénita de la vía aérea pulmonar. Rev Peru Investig Matern Perinat 2020; 9(1): 45-8.

DOI <https://doi.org/10.33421/inmp.2020182>

Recibido: 15-02-20 Aprobado: 12-03-20

Los avances de la genética e inmunohistoquímica han permitido plantear 2 rutas fisiopatológicas de MCVAP. La hipótesis ambiental plantea que la expresión persistente de marcadores de desarrollo del pulmón joven causado por potenciales efectos genéticos llevarían a una interrupción focal y temporal de la morfogénesis pulmonar. Por otro lado los hallazgos histológicos han permitido plantear la hipótesis obstructiva, la cual consiste en una obstrucción focal del árbol bronquial tanto funcional por alguna anomalía de la peristalsis de las células ciliadas u orgánica por estenosis bronquial; podría generar un aumento de los mediadores y engendrar anomalías como la MCVAP. Un estudio de MCVAP de fetos y recién nacidos demostró que tenían el doble de proliferación celular y 5 veces más de cuerpos apoptóticos del que tenían los tejidos pulmonares fetales y neonatológicos⁶.

Otro elemento encontrado como target de MCVAP es el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), un factor de crecimiento que es ampliamente expresado en órganos con un desarrollo caracterizado por interacción entre epitelio y mesénquima. En un reporte la GDNF se detectó en las células epiteliales de los MCVAP y no se detectó en tejido pulmonar normal de infantes mayores de 4 meses a 3 años de edad⁷. Los genes claves conocidos por tener potencialmente un rol en la morfogénesis temprana del pulmón estarían también involucradas en la patogénesis de la MCVAP⁸. Entre estos se encuentran el gen del factor de transcripción tiroideo (Nkx2), ⁹surrounding normal lung tissue, and both preneoplastic and neoplastic lesion el gen de la región determinante del sexo 2 (SOX 2), el gen HOX (Hoxb-5), el gen Ying Yang 1 (Yy1), Factor de crecimiento fibroblasto (FGF 1, 9,7)^{10 11 12}.

Clasificación Los 5 diferentes tipos de MCVAP según Stocker planteada en el 2002 suceden a diferentes niveles del árbol traqueobronquial y en diferentes momentos del desarrollo pulmonar¹³. Su compromiso clínico depende de la localización de la lesión, llegando a ser asintomáticos y muchas veces son hallazgos incidentales como en las lesiones tipo 2 y algunas tipo 1 y 2, hasta llegar a ser incompatibles con la vida como la tipo 0 o traer una fuerte carga oncogénica como la tipo 1 y 4. Las tipo 1 y 2 suelen ser las más frecuentes y comparten como principal síntoma el distress respiratorio en diferentes grados de severidad³.

Diagnóstico Un estudio del 2016 demostró que un 85.7% de las lesiones podía ser detectadas con ecografía a una edad gestacional media de 21 a 24 semanas. Se puede observar como una masa dentro del pulmón. Se ha categorizado prenatalmente como 3 tipos: tipo 1 (25% de los casos) lesión macroquística y multiquística caracterizada por uno o más quistes de tamaño variable de un máximo de 10 cm, tipo 2 (25% de los casos) una masa mixta con quistes y un área adyacente con ecogenicidad aumentada de tipo 3 (50%) una lesión microquística de menos de 5 mm, anecogénica dentro del pulmón fetal. La hiperecogenicidad no es específica y no predice el diagnóstico histológico. La precisión de la ecografía puede alcanzar 90 y 77% para sensibilidad y especificidad respectivamente. Su principal diagnóstico diferencial, el secuestro pulmonar, puede identificarse visualizando el origen del vaso nutricio viniendo directo de la aorta con la ecografía Doppler⁴.

Otra herramienta importante en el diagnóstico prenatal es la resonancia magnética, tanto su sensibilidad y

Tabla 1. Clasificación de Malformación congénita de vía aérea pulmonar según Stocker 2002³

Tipo	Macroscopía	Microscopía	Compromiso fetal
Tipo 0 Traqueo-bronquial: <2% Displasia acinar	Pulmones pequeños y firmes con superficie granular Peso pulmón es 30-50% del peso esperado Parénquima sólido con espacios vacíos de < 0,1cm.	Quistes pequeños 0.5cm máximo. Revestido de epitelio pseudoestratificado ciliado Células mucosas y cartilaginosas presentes, músculo esquelético ausente.	Incompatible con la vida.
Tipo 1 Bronquial-bronquiolar: 60-70% Lesión quística grande	95% limitada a un lóbulo. Tamaño de 1 – 10 cm Paredes delgadas Rodeada de membrana lisa. Multiloculados.	Revestido de epitelio columnar pseudoestratificado Epitelio contraído de apariencia polipoidea 35-50% de los casos hay focos de células mucinosas.	Desplazamiento de estructuras adyacentes según tamaño. Focos mucinosos asociados a carcinoma bronquioalveolar. Buen pronóstico tras resección.
Tipo 2 Bronquiolar: 15-20% Lesiones quísticas pequeñas	Múltiples quistes de 0.5 a 1.5 cm de diámetro rodeadas de membrana lisa que se une al parénquima normal.	Revestido de epitelio cuboidal y columnar parcialmente separado de estructuras tipo alveolo ductales irregulares. Células mucinosas ausentes.	60 % asociado a anomalías congénitas 50% asociado a secuestro pulmonar
Tipo 3 Bronquiolar- alveolo ductal: 5-10% Lesión adenomatoidea	Compromete un lóbulo entero o incluso el pulmón entero. Masa voluminosa no quística de 0,5 a 1.5 cm con paredes delgadas	Estructuras tipo bronquiolo/alveolar dispersos al azar revestidas por epitelio cuboidal bajo Cartilago y células mucinosas ausentes.	Casi exclusivo de hombres. 80% asociado a polihidramnios maternos. Óbito fetal, distress respiratorio severo o muerte neonatal.
Tipo 4 Acinar distal 5-10%	Quistes de paredes delgadas Periféricos, distendidos y semitransparentes	Revestidos de células epiteliales planas tipo alveolares tipo 1 y tipo 2. Células mucinosas y musculares ausentes.	Leve distress respiratorio, infecciones recurrentes o neumotórax a tensión, incidental Asociado a blastoma pleuropulmonar.

especificidad pueden alcanzar hasta un 95% de precisión. Sin embargo no es una médica costo efectiva¹⁵.

El crecimiento de la MCVAP suele detenerse alrededor de las 28 semanas, 11 a 49% de estas puede desaparecer espontáneamente, 18-42% encogerse y 33 a 44% progresar. Se ha observado que 44.7% de los casos diagnosticados prenatalmente fueron confirmados postnatalmente. Sin embargo es importante detectar complicaciones prenatalmente como hidrops, shift mediastinal, hidramnios o muerte fetal¹⁶.

Crombleholme *et al.* Desarrollo un índice llamado el índice de volumen de la MCVAP (CVR por sus siglas en ingles). El cual estandarizada el volumen de una MCVAP según la edad gestacional. Representaba el índice entre el volumen estimado de la MCVAP y la circunferencia cefálica, siendo el volumen determinado de la estimación de la MCVAP como una elipse y multiplicando la longitud por la altura por el ancho por 0.52. Múltiples autores observaron que un CVR mayor de 1.6 era altamente predictivo de hidrops¹⁴.

La indicación de cirugía fetal depende los hallazgos ecocardiográficos. Una regurgitación significativa valvular, disminución de la función ventricular o cambios en el doppler parecen predecir un resultado adverso. El tratamiento esteroideo ha sido usado en lesiones microquísticas con hidrops con menor riesgo de prematuridad, de requerimiento de ventilador y un mejor resultado¹⁵.

El diagnóstico postnatal es principalmente hecho en pacientes con distress respiratorio en distinto grado de severidad que no mejora o empeora al nacer o con neumonías a repetición, sibilantes durante los primeros meses de vida. Incluso algunos casos suelen manifestarse durante la niñez o la adultez. En la radiografía la MCVAP se puede ver como una masa radio opaca, puede detectar hasta un 50-60% de MCVAP incluso de manera incidental. Por otro lado la TEM con contraste puede detectar el 100% de las MCVAP¹⁷.

Progresión a malignidad El pleuroblastoma pulmonar (PBP) es un tumor raro, cuya incidencia es difícil de calcular debido a sus escasos casos. Se divide en tres tipos, tipo I quístico, tipo II, quístico y sólido y tipo III sólido. Hasta hace poco no existía ningún criterio clínico o radiológico o biológico para distinguir entre PBP tipo I y MCVAP tipo 4 aludiendo una relación de posible transformación maligna de la MCVAP. No existe límite de edad para la evolución a PBP y es impredecible¹⁸.

Por otro lado se ha observado que las células mucinosas de los focos mucinosos encontrados en MCVAP tipo 1 y tipo 2 comparten el mismo perfil inmunológico que los adenocarcinomas bronquioalveolares, expresando MUC5AC, CK7, MUC1, CDX2, BRAF y ALK; así como también mutaciones en el gen KRAS y LOH con o sin alteraciones de los microsaletelites del locus p16 ink 4,

todo esto justificaría su consideración como lesiones precursoras de adenocarcinoma¹⁹⁻²⁰.

Conclusiones. En los últimos años se han hecho múltiples avances radiológicos como patológicos para comprender mejor las MCVAP. Es importante mantenerse actualizado dado que corresponde a la malformación congénita pulmonar más frecuente, principalmente por su diagnóstico prenatal y su potencial maligno. El debate permanece abierto sobre el manejo adecuado de esta malformación dado que un buen porcentaje se mantiene asintomático, por lo que su resección suele ser discutida. Sin embargo los últimos hallazgos inmunohistoquímicos están probando un claro perfil premaligno de estas lesiones por lo que la tendencia actual es a resecionarlos. Es necesario continuar haciendo revisiones de los últimos hallazgos moleculares para poder llegar a conclusiones más certeras con respecto a este tema, así mismo corroborar en nuestra población la incidencia de esta enfermedad para manejar información local.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener algún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leblanc C, Baron M, Desselas E, Phan MH, Rybak A, Thouvenin G, *et al.* Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur J Pediatr.* diciembre de 2017;176(12):1559-71.
2. Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffe A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatric Pneumology* [Internet]. enero de 2009 [citado 20 de diciembre de 2019];44(1):14-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061226>
3. JT Stocker. Congenital pulmonary airway malformation—a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. En Department of pathology National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama, Japon: *Histopathology*; p. 424-58. (Suplemento 2; vol. 41).
4. Kunisaki SM, Fauza DO, Nemes LP, Barnewolt CE, Estroff JA, Kozakewich HP, *et al.* Bronchial atresia: the hidden pathology within a spectrum of prenatally diagnosed lung masses. *J Pediatr Surg.* enero de 2006;41(1):61-5; discussion 61-65.
5. Aditi Jain, K Anand, Saurabh Singla, Ashok Kumar. Congenital Cystic Lung Diseases. *J Clin Imaging Sci* [Internet]. 2013 [citado 20 de diciembre de 2019];3(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625881/>
6. Leblanc C, Baron M, Desselas E, Phan MH, Rybak A, Thouvenin G, *et al.* Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur J Pediatr.* diciembre de 2017;176(12):1559-71.
7. Barazzone-Argiroffo C, Lascano Maillard J, Vidal I, Bochaton-Piallat ML, Blaskovic S, Donati Y, *et al.* New insights on congenital pulmonary airways malformations revealed by proteomic analyses. *Orphanet J Rare Dis.* 28 de 2019;14(1):272.
8. Zhu H, Liu D, Jia H. Analysis of Wnt7B and BMP4 expression patterns in congenital pulmonary airway malformation. *Pediatr Pulmonol.* marzo de 2020;55(3):765-70.

9. Stacher E, Ullmann R, Halbwedl I, Gogg-Kammerer M, Boccon-Gibod L, Nicholson AG, et al. Atypical goblet cell hyperplasia in congenital cystic adenomatoid malformation as a possible preneoplasia for pulmonary adenocarcinoma in childhood: A genetic analysis. *Hum Pathol*. mayo de 2004;35(5):565-70.
10. Qu Y, Liu D, Jia H, Zhou X. Expression Analysis of ACSL5 and Wnt2B in Human Congenital Pulmonary Airway Malformations. *J Surg Res*. 2018;232:128-36.
11. Swarr DT, Peranteau WH, Pogoriler J, Frank DB, Adzick NS, Hedrick HL, et al. Novel Molecular and Phenotypic Insights into Congenital Lung Malformations. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 de mayo de 2018 [citado 13 de febrero de 2020];197(10):1328-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5955056/>
12. Nasr A, Himidan S, Pastor AC, Taylor G, Kim PCW. Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma? *J Pediatr Surg*. junio de 2010;45(6):1086-9.
13. Teresa Berrocal, Carmen Madrid Susana Novo, Julia Gutierrez, Antonia Arjonilla, Nieves Gomez-Leon. Congenital Anomalies of the Tracheobronchial Tree, Lung, and Mediastinum: Embryology, Radiology, and Pathology | *RadioGraphics*. *RadioGraphics* [Internet]. febrero de 2003 [citado 20 de diciembre de 2019];24(1):e17. Disponible en: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.e17?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed
14. Thakkar HS, Durell J, Chakraborty S, Tingle B-L, Choi A, Fowler DJ, et al. Antenatally Detected Congenital Pulmonary Airway Malformations: The Oxford Experience. *Eur J Pediatr Surg*. agosto de 2017;27(4):324-9.
15. Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. Congenital lung malformations--antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardiothorac Surg*. enero de 2005;27(1):45-52.
16. Krous HF, Harper PE, Perlman M. Congenital cystic adenomatoid malformation in bilateral renal agenesis. Its mitigation of Potter's syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. julio de 1980;104(7):368-70.
17. Ortac R, Diniz G, Yildirim HT, Aktas S, Karaca I. Retrospective Evaluation of Children with Congenital Pulmonary Airway Malformation: A Single Center Experience of 20 Years. *Fetal Pediatr Pathol*. 2016;35(3):143-8.
18. MacSweeney F, Papagiannopoulos K, Goldstraw P, Sheppard MN, Corrin B, Nicholson AG. An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations and their relationship to malignant transformation. *Am J Surg Pathol*. agosto de 2003;27(8):1139-46.
19. Cangiarella J, Greco MA, Askin F, Perlman E, Goswami S, Jagirdar J. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: insights into the pathogenesis utilizing quantitative analysis of vascular marker CD34 (QBEND-109 and cell proliferation marker MIB-1. *Mod Pathol* [Internet]. 1995 [citado 20 de diciembre de 2019];8(9):913-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8751331>
20. Stephanov O, Robert Y, De Fraipont F, Piolat C, Sartelet H. Mucinous adenocarcinoma with lepidic pattern and with K-RAS mutation in a newborn with antenatal diagnosis of congenital pulmonary airway malformation. *Histopathology*. 2018;72(3):530-1.

Correspondencia:

Juan Carlos Tasayco
Dirección: Jr. Santa Rosa 941 Lima
Correo: jcts80@hotmail.com
Teléfono: 941979660