MALFORMACIÓN ADENOMATOIDEA QUÍSTICA Y RIESGO DE TUMORES MALIGNOS PULMONARES

ADENOMATOID LUNG MALFORMATION AND MALIGNANT TUMORS

Dr. Pablo Jorquera P.¹, Dr. Ricardo Madrid H.¹

1. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias Infantiles. Unidad de Broncopulmonar Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Sotero del Río, Santiago, Chile

ABSTRACT

Cystic adenomatoid malformation is the most frequent congenital pulmonary malformation. The usual treatment is surgical resection. However there is controversy over management in asymptomatic patients. The possible malignization would justify surgery of cystic lesions. Relation with pleuropulmonary blastoma has been described, however it is not clear whether this is a primary tumor or cyst malignization. Cystic adenomatoid malformation also has association with adenocarcinoma and rhabdomyosarcoma. Currently available evidence suggests surgical resection, despite the natural course of congenital lung cystic lesions is uncertain.

Keywords: cystic adenomatoid malformation, congenital, pleuropulmonary blastoma, surgery

RESUMEN

La malformación adenomatoidea quística (MAQ) es la anomalía del desarrollo pulmonar más frecuente. El tratamiento habitual es la resección quirúrgica, no obstante existe controversia sobre el manejo en pacientes asintomáticos. La posible malignización de las lesiones quísticas es uno de los argumentos que justifican la cirugía en estos pacientes. Se ha descrito relación con blastoma pleuropulmonar, sin embargo no está claro si se trataría de una lesión quística que se maligniza o es una entidad diferente. También hay asociación con adenocarcinoma y rhabdomyosarcoma. Actualmente se sugiere la resección quirúrgica como el tratamiento más adecuado, sin embargo la evolución natural de las lesiones quísticas pulmonares congénitas es incierta.

Palabras clave: malformación adenomatoidea quística pulmonar, blastoma pleuropulmonar, cirugía

INTRODUCCIÓN

La malformación adenomatoidea quística (MAQ) es la lesión quística congénita pulmonar más frecuente, con una incidencia aproximada de 1 en 25.000 - 35.000 embarazos (1). Se caracteriza por una proliferación anormal de elementos mesenquimales pulmonares, siendo lo común la presencia de quistes recubiertos de epitelio columnar cuboideo tipo bronquial, paredes constituidas por fibras elásticas y músculo liso, ausencia de glándulas mucosas y de cartílago (2). Se produce por un trastorno en la etapa pseudoglandular del desarrollo fetal, desarrollándose una zona pulmonar de aspecto quístico adenomatoso con comunicación con el árbol bronquial y con vascularización habitualmente proveniente de la circulación pulmonar (1).

La primera clasificación histológica fue realizada en 1977 por Stocker (3). La denominación actual fue propuesta por el mismo autor el año 2002 (4) (malformación congénita de la vía aérea pulmonar), debido a que en muchas ocasiones no se encontraban ni quistes ni malformaciones adenomatosas. De esta forma, agregó 2 categorías nuevas que se sumaron a los clásicos tipos I, II y III de 1977 que se basaba en el tamaño de los quistes y el probable punto de origen de desarrollo de la malformación a lo largo de la vía aérea (4,5) (Tabla I).

La expresión clínica de la MAQ es variable e incluye

desde pacientes asintomáticos, rara vez muerte fetal o neonatal, e infecciones recurrentes pulmonares localizadas (1,2). El tratamiento habitual es la extirpación quirúrgica. No hay duda que un niño con una MAQ sintomática necesita la intervención quirúrgica (6,7). No obstante existe discusión en el niño asintomático que tiene una lesión detectada habitualmente en forma prenatal. Quienes defienden la cirugía usan los argumentos de un potencial riesgo de malignización, además de otras complicaciones como neumotórax, atelectasias y neumonías a repetición (6-9). Por otro lado quienes se inclinan por la observación médica argumentan que un alto número de niños evolucionan asintomáticos (6-10).

El presente artículo tiene como objetivo describir conceptos actuales acerca del riesgo de malignización de la MAQ.

ASOCIACIÓN DE MALFORMACIÓN ADENOMATOIDEA QUÍSTICA Y BLASTOMA PLEUROPULMONAR

Inicialmente la asociación de malignidad de la enfermedad quística pulmonar, de la cual forma parte la MAQ estuvo confinada a reportes de casos de rhabdomyosarcomas y carcinomas (11). El reconocimiento del blastoma pleuropulmonar (BPP) y la creación del Registro Internacional de Blastoma Pleuropulmonar (IPPBR, sigla en inglés) ha permitido avances en el tratamiento precoz de este (11,12).

El BPP es una neoplasia maligna disembrionica descrita por primera vez en 1988 y se cree surge del mesénquima intersticial primitivo del pulmón. Sería el análogo pulmonar de tumores más comunes como el tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma y meduloblastoma, ya que presentan semejanza histológica con los tejidos embrionarios. El 94 % de los casos diagnosticados se produce en niños menores de 6 años (11,12).

Correspondencia:

Dr. Pablo Jorquera
Av Concha y Toro 3459, Puente Alto
Santiago-Chile
Correo electrónico: pablojorquera@vtr.net

Tabla 1. Clasificación de las malformaciones congénitas de vía aérea pulmonar (1)

Tipo	Tipo 0	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
Frecuencia	1-3%	>65%	20-25%	8%	2-4%
Diámetro máximo del quiste	0,5 cm	10 cm	2,5 cm	1,5 cm	7 cm
Células epiteliales	ciliado, pseudo estratificado, columnar alto, con células	ciliado, pseudo estratificado, columnar alto	ciliado, cuboidal columnar	ciliado columnar	
Células mucosas	100%	33%	No	No	No
Músculo liso (espesor)	100-500 um	100-300 um	50-100 um	0-50 um	25-100 um
Cartílago	100%	5-10%	No	No	No
Músculo estirado	No	No	Sí	No	No

Se reconocen 3 tipos patológicos de BPP según sus características morfológicas: el tipo I es una lesión completamente quística, indistinguible clínica y radiológicamente de otros quistes pulmonares congénitos; el tipo II se presenta con un patrón mixto sólido-quístico y el tipo III es sólido con patrones sarcomatosos (13-16). La edad media de diagnóstico es claramente diferente entre las tres: el 97% de las lesiones tipo I se diagnostican antes de los 3 años, siendo la mayoría durante el primer año, con un promedio de 8 meses. Para las lesiones tipo II y III la edad promedio diagnóstico es a los 35 y 4x1 meses respectivamente (16).

Un 66% de los casos de BPP se manifiestan como quistes pulmonares, grandes y multiloculares, radiológicamente indistinguible de la MAQ tipo 4 al momento del diagnóstico. Desde el punto de vista de localización la MAQ tiende a ser unilateral (98%) y confinada a un solo lóbulo (95%), en cambio el BPP con frecuencia tiende a presentarse como quistes bilaterales o multifocales (13).

La mayoría de los pacientes con BPP tienen mutación DICER 1. Esta frecuencia es la misma para los 3 tipos de BPP. Este trasfondo genético otorga una explicación para la asociación de una historia familiar con otros tumores: nefroma quístico, tumor ovárico de células de Sertoli-Leydig, meduloeipiteloma de cuerpo ciliar, hiperplasia nodular y carcinoma diferenciado de la glándula tiroidea, blastoma pituitario, pineoblastoma, hamartoma condromesenquimático nasal y rhabdomyosarcoma embrionario (16).

La relación de blastoma pleuropulmonar y malformación adenomatoidea quística es controvertida, si bien existe superposición histológica entre BPP tipo I y MAQ tipo 4, algunos autores postulan que el BPP se genera de novo (17). Un estudio en secciones de tejido pulmonar estableció que el factor de crecimiento fibroblástico (FGF10) y la proteína hedgehog (SHH) se expresan fuertemente en MAQ como en muestras de control, mientras no se expresan en BPP tipo I, similar discrepancia se encontró en el factor de transcripción Yy1, reducido en BPP pero sin cambios en MAQ. Sin embargo el factor de crecimiento de fibroblastos Fgf9 se encontró sobreexpresado tanto en pacientes

con BPP y MAQ fetal, lo que sugiere que comparten en parte mecanismos patogénicos moleculares comunes. Debido a la baja incidencia de MAQ y BPP la cantidad de análisis de expresión génica en fetos es escasa aún para determinar si MAQ y BPP están o no relacionados (18).

ASOCIACIÓN DE MALFORMACIÓN ADENOMATOIDEA QUÍSTICA Y OTROS TUMORES PULMONARES

La MAQ tipo 1 puede asociarse con carcinoma broncoalveolar, llamado actualmente adenocarcinoma in situ o adenocarcinoma de bajo grado. El adenocarcinoma de bajo grado ha sido reportado en MAQ tipo 1 en edades que varían desde los 6 meses a los 63 años, su verdadera incidencia es difícil de determinar pero la mejor estimación es de alrededor del 1 % de las MAQ tipo 1 (16). La presencia de agrupaciones intraquísticas de células mucinosas y focos de hiperplasia adenomatosa atípica descritos en asociación con MAQ tipo 1 pueden ser precursores de adenocarcinoma de bajo grado (16).

La mayoría de los adenocarcinomas de bajo grado asociados a MAQ tipo 1 se comportan de manera benigna y la resección completa parece ser curativa en la mayoría de los casos (16,19,20). Se debe considerar sin embargo que el seguimiento clínico de muchos de los casos reportados es relativamente corto y que hay informes de lesiones metastásicas (19).

Si bien la localización primaria en el pulmón de un rhabdomyosarcoma es extremadamente rara, su desarrollo se asocia a malformaciones congénitas quísticas pulmonares. Ozcan y cols reportan un total de 29 casos de rhabdomyosarcomas primarios y 15 de ellos se asociaron a lesiones quísticas (21). Se ha postulado que puede deberse a la transformación maligna de células mesenquimales primitivas del estroma o que se debe a la presencia de tejido de músculo esquelético heterotópico en el pulmón (22).

CONCLUSIÓN

La malignización o la presencia de una lesión maligna preexistente ha sido propuesta como uno de los argumentos que justifican el tratamiento quirúrgico de las lesiones quísticas pulmonares congénitas aún en ausencia de síntomas. Una revisión de la literatura disponible considera la resección quirúrgica con evidencia de un nivel moderado de calidad (23) y un metaanálisis concluye que la cirugía es un procedimiento seguro y que evita la aparición de síntomas y el riesgo de malignización (24).

La evidencia disponible actualmente sugiere que la conducta más adecuada es la resección electiva de las lesiones quísticas pulmonares congénitas, sin embargo existe carencia de experiencia con el manejo conservador y la evolución natural de las lesiones pulmonares quísticas es incierta (21). La pregunta sobre si la aparición de células malignas corresponde a una transformación o se trata de una entidad independiente (en el caso del blastoma pleuropulmonar) tampoco ha sido resuelta en forma satisfactoria (17,18).

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Antón Martín P, Cuesta Rubio MT, López González MF, Ortiz Movilla R, Lorente Jareño ML, López Rodríguez E, Cabanillas Vilaplana L. Malformación Adenomatoidea Quística Congénita. *Rev Chil Pediatr* 2011; 82(2):129-136.
2. Acuña Navas MJ, Arce Rodríguez E, Baquero Barcenás AM, Bonilla Mora W, Coto Chinchilla K, Guerrero Gamboa L y cols. Embriología del desarrollo de los bronquios y del parénquima pulmonar. *Med Leg Costa Rica* 2010; 27(1) 61-74.
3. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol*. 1977;8(2):155-71.
4. Stocker JT, Nicholson AG, Colby TV, Burke AP, Frazier AA, Virmany R, Tazelaar HD. Symposium 24: Non-neoplastic lung disease. *Histopathology* 2002 ; 41 (Suppl 2) 424-458.
5. Salinas JA. Patología pulmonar congénita: evaluación y manejo perinatal. *Rev Med Clin Condes* 2016;27(4):485-498.
6. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, Patel S, Davenport M. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg* 2009; 44(5) 1027-1033.
7. Kotecha S, Barbato A, Bush A, Claus F, Davenport M., Delacourt C et al. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Pediatr Respir Rev* 2012;13(3) 162-171
8. Lo AY, Jones S. Lack of consensus among Canadian pediatric surgeons regarding the management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 2008 ; 43(5) 797-799
9. Kotecha S. Should asymptomatic congenital cystic adenomatous malformations be removed? The case against. *Pediatr Respir Rev* 2013; 14(3) 171-172
10. Faroux B. Congenital cystic adenomatous malformation (CCAM) remove or not, how can progress? *Paediatr Respir Rev* 2013 ; 14(3)168
11. Hill DA, Jamberwobski JA, Priest JR, Williams G, Schoettler P, Dehner LP. Type I pleuropulmonary blastoma :pathology and biology study of 51 cases from the international pleuropulmonary blastoma registry. *Am J Surg Pathol* 2008 ;32(2)282-295
12. Torres J, Salas E, Monsante L, Yabar A. Blastoma pleuropulmonar: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Neumol Pediatr* 2011;6(2) 88-94
13. Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A . Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44 (1) 14-30
14. Bosch J, Medin M, Garrido P, Martínez J, Teper A. Blastoma pleuropulmonar : Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(1) e25-e28
15. Stanton M. The argument for a non-operative approach to asymptomatic lung lesions. *Sem Pediatr Surg* 2015; 24:183-186
16. Dusmet M . Adult lung tumours of childhood origin. *Sem Pediatr Surg* 2015; 24: 196-200
17. Ducar ME, Ibañez O, Ferrari C, Pollono D. Tumores pulmonares en pediatría. *Rev Chil Enf Resp* 2012; 28:199-211
18. Boucherat O, Jeannotte L, Hadchouel A, Delacourt C, Benachi A. Pathomechanics of Congenital Cystic Lung Diseases: Focus on Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Pleuropulmonary Blastoma. *Paediatr Respir Rev* 2016; 19: 62-68
19. Lantuejoul S, Ferretti GR, Goldstraw P, Hansell DM, Brambilla E, Nicholson AG. Metastases from bronchioalveolar carcinomas associated with long-standing type 1 congenital cystic adenomatoid malformations. A report of two cases. *Histopathol* 2006; 48(2) 204-206.
20. Granata C, Gambini C, Balducci T, Toma P, Michelazzi A, Conte M, Jasonni V. Bronchiolaveolar carcinoma arising in congenital cystic adenomatoid malformation in a child: a case report and review on malignancies originating in congenital cystic adenomatoid malformation . *Pediatr Pulmonol* 1998 ;25(1)62-66.
21. Ozcan C, Celik A, Ural Z, Candiloglu G, Balik E. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma arising within cystic adenomatoid malformation : A case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2001 ; 36: 1062-1065.
22. Albert Sorribes MV, Aliaga Vera J, Ferris J, Torajada MM, Hernández Martí M, Menor Serrano F. Malformación adenomatoide quística y rbdomiosarcoma asociado. *Rev Esp Pediatr* 2004;60(4)314-317.
23. Baird R, Puligandia P, Laberge JM. Congenital lung malformations: Informing best practice. *Sem Pediatr Surg* 2014; 23:270-277.
24. Kapralik J, Wayne C, Chan E, Nasr A. Surgical versus conservative management of congenital pulmonary airway malformation in children: A sistematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*.2016 ; 51(3)508-512