



**Universidad
Zaragoza**

**MALFORMACIÓN ADENOMATOIDEA QUISTICA
PULMONAR. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO**

**CYSTIC ADENOMATOID MALFORMATION OF THE LUNG. FOR THE PURPOSE OF A
CLINICAL CASE**



AUTOR: Antonio Manuel Bermúdez Pérez.

DIRECTORES:

Dr. Jesús Benito Rodríguez

Dra. Teresa Lorente Martín

TRABAJO FIN DE GRADO

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANAS
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA. 2018

Al Dr. Jesús Benito, por sus correcciones, continuas ayudas y buenos consejos.

Al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en especial a la Dra. Elena de Diego, por su amabilidad al darme el caso clínico, profesionalidad y disponibilidad en todo momento.

Gracias.

INDICE

- RESUMEN.	Pág. 4
- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.	Pág. 5
- RECUERDO EMBRIOLOGICO.	Pág. 6
- CASO CLINICO.	Pág. 12
- ACTUALIZACIÓN DEL TEMA.	Pág. 13
o Definición MAQ.	
o Historia y clasificación.	
o Etiopatogenia.	
o Diagnóstico diferencial.	
o Diagnóstico.	
o Clínica.	
o Malformaciones asociadas	
o Tratamiento.	
o Pronóstico.	
- DISCUSIÓN.	Pág. 29
- CONCLUSIONES.	Pág. 32
- ANEXOS.	Pág. 33
- BIBLIOGRAFÍA.	Pág. 36

RESUMEN

La malformación adenomatoidea quística pulmonar (MAQP) es una rara alteración del desarrollo pulmonar, que consiste en la formación de áreas quísticas, sólidas o solido-quísticas a consecuencia de una embriogénesis anormal. Se desarrolla así un sobrecrecimiento adenomatoso de los bronquiolos terminales acompañada de una reducción del crecimiento alveolar. Gracias a los avances en las técnicas diagnósticas, así como en las medidas terapéuticas, el abordaje de la malformación adenomatoidea quística pulmonar comienza a tener mejor pronóstico, si bien es cierto que la presencia de determinados signos clínicos, como el hidrops fetal, hace que termine en muchas ocasiones con la muerte del feto.

Palabras clave: Malformación adenomatoidea quística pulmonar (MAQP), polihidramnios, hidrops fetal, diagnóstico prenatal, ecografía, distrés respiratorio neonatal, feto.

ABSTRACT

Cystic adenomatoid malformation of the lung (PCMA) is a rare abnormality of pulmonary development, which consists in the formation of cystic, solid or solid cystic areas as a consequence of abnormal embryogenesis. Thus, an adenomatous overgrowth of the terminal bronchioles accompanied by a reduction in alveolar growth develops. Thanks to advances in diagnostic techniques, as well as in therapeutic measures, the approach of the cystic adenomatoid malformation of the lung begins to have a better prognosis, although it is true that the presence of certain clinical signs, such as fetal hydrops, makes that ends on many occasions with the death of the fetus.

Key words: Pulmonary cystic adenomatoid malformation (MAQP), polyhydramnios, fetal hydrops, prenatal diagnosis, ultrasound, neonatal respiratory distress, fetus.

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Durante mi rotatorio en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, en el departamento de Ginecología y Obstetricia, tuve la oportunidad de asistir a numerosas consultas donde se realizaban el seguimiento de embarazos mediante ecografías periódicas, con el fin de obtener información sobre el estado de salud y bienestar del feto, así como del cribado y diagnóstico de las posibles patologías o malformaciones que se pueden presentar en el periodo fetal.

Fue aquí donde surgió mi interés por estudiar la patología que presento en este trabajo final de grado. Los motivos residen en que en un primer lugar, resultaba una enfermedad que desconocía como estudiante de medicina, por lo que me parecía oportuno conocer un poco más sobre ella. En segundo lugar, por el pronóstico tan ominoso que desarrolló durante el seguimiento, lo que me llevó a preguntarme si actualmente no se disponían de medios o técnicas que pudieran frenar a tiempo el desarrollo de la malformación.

Mi objetivo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre la enfermedad adenomatoide quística pulmonar, utilizando medios como Pubmed, donde los artículos de revisión, libros y la diversa literatura consultada me proporcionen información sobre la misma. Concretando un poco más, al final del trabajo me gustaría conocer:

- Desarrollo embriológico del pulmón, que me proporcione la base anatómica donde tiene lugar el origen de la patología.
- La enfermedad propiamente dicha y su clínica.
- Las diferentes enfermedades que pueden desarrollarse intrauterino y que puedan ser motivo de confusión diagnóstica.
- Los distintos medios diagnósticos de los que se dispone.
- Los posibles tratamientos que impidan o que corrijan el progresivo y fatal desarrollo que acompaña la enfermedad.
- El pronóstico de la enfermedad.

En resumen, he elegido esta patología para llevar a cabo el trabajo final de grado porque es una enfermedad grave, que como veremos en el caso clínico puede llegar a ser mortal para el feto, con un gran impacto emocional para la familia, y que invita a reflexionar sobre cómo sería posible detectarla a tiempo y buscar las posibles soluciones terapéuticas que puedan existir y ponerlas en marcha antes de que sea demasiado tarde.

RECUERDO EMBRIOLÓGICO

Nos centraremos en el estudio del desarrollo embriológico de las estructuras correspondientes al tórax, y más concretamente a las estructuras que conforman el aparato respiratorio, pues es dónde nuestra patología a analizar tiene lugar y dónde se produce la clínica que más tarde comentaremos. ^(1, 2)

En primer lugar, el aparato respiratorio se va a dividir en dos partes principales:

- Superior: conformada por fosas nasales, nasofaringe y laringe.
- Inferior: conformada por tráquea, bronquios y pulmones.

Para comprender el desarrollo y génesis pulmonar, es necesario explicar la formación de parte del tubo digestivo primero, debido a la complejidad del mismo.

A las cuatro semanas de desarrollo del embrión, aparece el divertículo respiratorio (esbozo pulmonar o divertículo laringotraqueal), el cual se produce por una evaginación de la pared ventral del intestino anterior. Es por esto, que tanto el epitelio de revestimiento interno de la laringe, la tráquea, los bronquios, así como el de los pulmones, va a tener un origen endodérmico. El mesodermo esplácnico que rodea al intestino anterior va a ser el encargado de la formación del tejido cartilaginoso, muscular y conectivo de la tráquea y los pulmones. Visto así, el divertículo laringotraqueal queda comunicado con el intestino anterior, pero cuando el divertículo se extiende en dirección caudal (formando la yema respiratoria), quedan separados por dos rebordes longitudinales, conocidos como rebordes traqueoesofágicos. Más tarde, estos rebordes se fusionan, formando el tabique traqueoesofágico, el cual hace que el intestino anterior se divida en una porción dorsal: el esófago, y otra ventral: la tráquea y los esbozos pulmonares. Sin embargo, el primordio respiratorio sigue comunicado con la faringe a través del orificio laríngeo. (Figura 1; A, B, C, D).

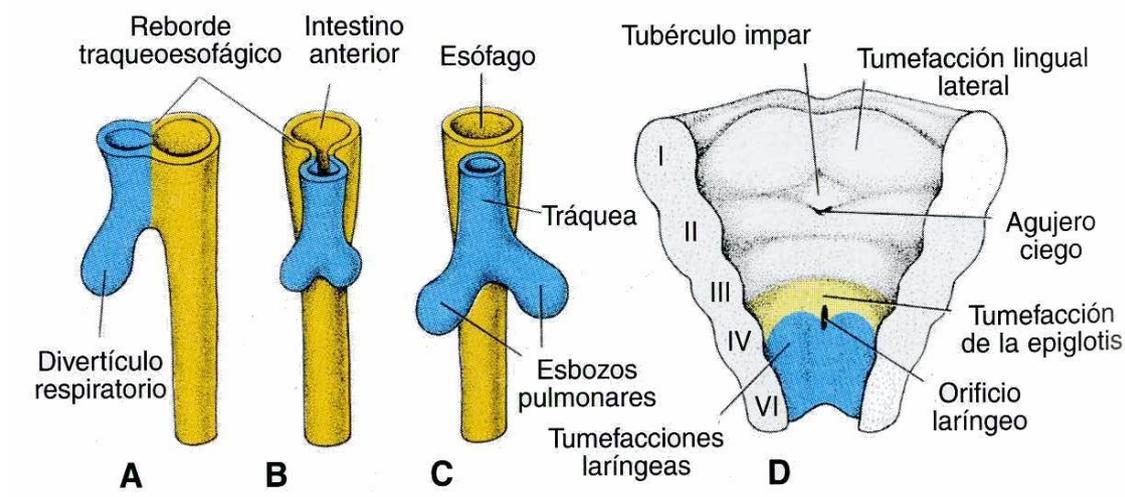


figura 1: Sadler T. Langman. 8th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004 ⁽²⁾

Laringe.

El revestimiento interno de la laringe tiene un origen endodérmico. Los cartílagos y músculos laríngeos provienen del mesénquima de los arcos faríngeos cuarto y sexto. Más tarde, el mesénquima de los dos arcos forma el cartílago tiroideos, cricoides y aritenoides, pudiéndose identificar ya la forma característica del orificio laríngeo en el adulto. Es importante destacar que la epiglotis se formaría a partir de la eminencia hipobranquial, la cual proviene del tercer y cuarto arco branquial.

Al mismo tiempo de la formación de los cartílagos comentados, también hay una rápida proliferación del epitelio laríngeo, el cual ocluye la luz. Cuando se produce la vacuolización y la recanalización de la luz laríngea (10ª semana), se forman dos cavidades laterales, conocidas como ventrículos laríngeos. Estos espacios se van a diferenciar posteriormente en las cuerdas vocales falsas y verdaderas, es decir, los llamados pliegues vocales superiores son los pliegues vestibulares (cuerdas vocales falsas) y no participan en la producción de sonidos. Los inferiores, son los pliegues vocales verdaderos, responsables de la producción de sonidos al efectuar la vibración. Como hemos comentado anteriormente, los músculos de la laringe al derivar del mesénquima del cuarto y sexto arco faríngeo, estarán inervados por el nervio vago. El nervio laríngeo superior inerva a los músculos derivados del cuarto arco faríngeo, y el nervio laríngeo recurrente a los del sexto arco faríngeo.

Tráquea, bronquios y pulmones.

Una vez se produce la separación del intestino anterior, el esbozo pulmonar forma la tráquea y dos evaginaciones o yemas laterales, los esbozos bronquiales. En la quinta semana cada uno de los esbozos se agranda para formar los bronquios principales derecho e izquierdo. El bronquio derecho se divide en tres bronquios secundarios, y el izquierdo en dos, lo cual explica la presencia de tres lóbulos derechos y dos izquierdos.

El crecimiento progresivo en dirección caudal y lateral hace que los esbozos se introduzcan en la cavidad torácica. Este espacio para los pulmones recibe el nombre de canal pericárdicoperitoneal, el cual se encuentra a cada lado del intestino anterior y es ocupado por los esbozos pulmonares a medida que estos crecen.

Los bronquios secundarios se dividen por dicotomía (subdivisión), y forman diez bronquios terciarios segmentados en el pulmón derecho y ocho en el izquierdo, creándose así los segmentos broncopulmonares del pulmón adulto. Sobre el final de las 24 semanas de gestación, nos encontramos con unas 17 subdivisiones bronquiales aproximadamente. (Figura 2).

En el periodo posnatal se forman unas seis divisiones adicionales. Las ramificaciones bronquiales son reguladas por interacciones epitelio-mesenquimáticas, entre el endodermo de los esbozos pulmonares y el mesodermo esplácnico que los rodea. Las señales que impulsan dichas ramificaciones, pueden provenir de miembros de la familia del factor de crecimiento fibroblástico (FGF). El crecimiento progresivo de los pulmones en sentido caudal hace que en el momento del nacimiento, la bifurcación de la tráquea quede en una posición medial a la altura de la cuarta vértebra torácica.

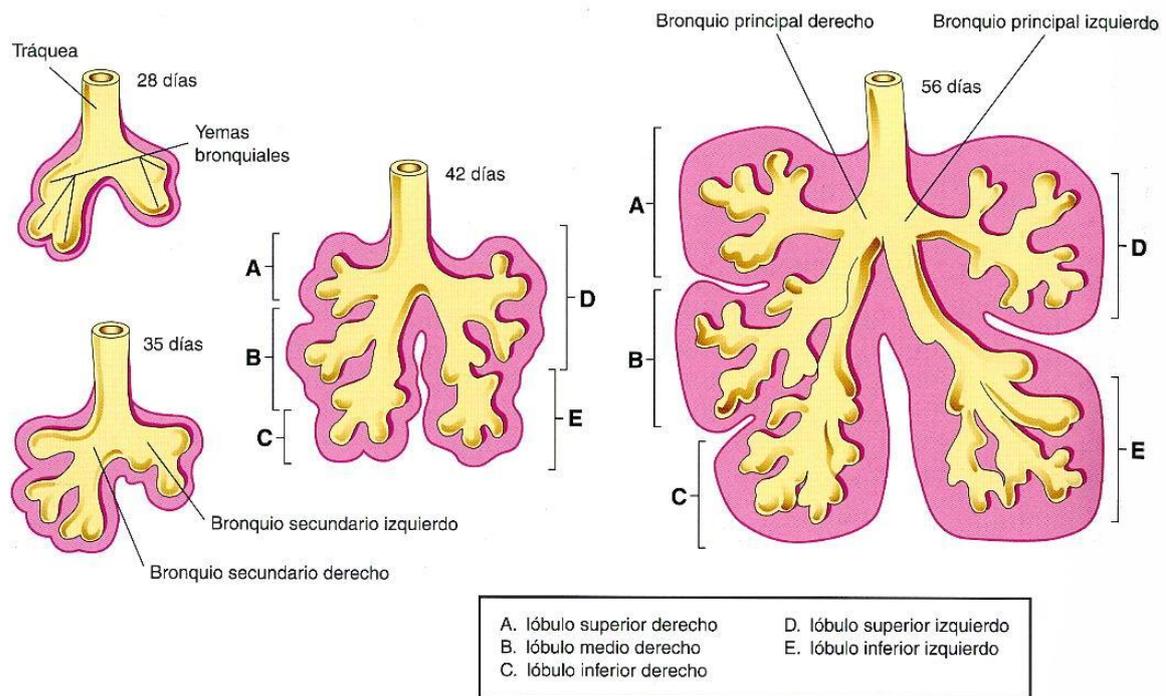


Figura 2: Moore KL, Persaud T, Torchia M. Embriología clínica. 10th ed. España: Elsevier; 2016. ⁽¹⁾

Cabe recordar de nuevo que el epitelio que recubre la tráquea y los bronquios es de origen endodérmico mientras que el cartílago y músculos que los rodean proceden del mesénquima circundante.

Maduración pulmonar.

Hasta las 28 semanas de gestación, los bronquiolos se encuentran en continua división formando conductos cada vez más pequeños. La respiración comienza a ser posible cuando algunas de las células de los bronquiolos respiratorios cúbicos se transforman en células delgadas y planas. Estas células están en estrecha relación con numerosos capilares sanguíneos y linfáticos, y los espacios que rodean acaban formando los sacos terminales o alveolos primitivos. A partir de las 28 semanas de gestación ya hay capilares y alveolos suficientes para que se produzcan el intercambio de gases.

Los dos últimos meses de gestación, junto con los primeros años de vida, confeccionan al pulmón la madurez definitiva gracias al desarrollo constante de más sacos terminales. En los pulmones del recién nacido a término hay aproximadamente 150 millones de alveolos primitivos, esto es, la mitad de alveolos que los que se observan en los pulmones de un adulto. Es entre los 3 y los 8 años de edad cuando se alcanza la cifra de alveolos normal de un pulmón adulto maduro. Las células que revisten los sacos terminales, conocidas como células epiteliales alveolares de tipo I, se adelgazan, de manera que los capilares circundantes se fusionan prácticamente con las células. Este íntimo contacto alveolo-capilar da lugar a la barrera hematogaseosa. Hacia las semanas 26-27 de gestación, aparece otro tipo de célula en el pulmón: las células epiteliales alveolares de tipo II, que son las encargadas de la producción de surfactante, el cual se encarga de disminuir la tensión superficial del alveolo, impidiendo así el colapso del mismo y favoreciendo el intercambio de gases a través de la membrana.

Con la intención de resumir el desarrollo embriológico pulmonar, surge una clasificación de las

diferentes etapas del mismo, recogiendo los acontecimientos más importantes⁽³⁾: (Figura 3)

- **Fase embrionaria.** Edad gestacional: 3-7 semanas. Ocurre en desarrollo de las vías aéreas mayores.
- **Fase pseudoglandular.** 7-17 semanas de gestación. En esta fase se produce la vasculogénesis. El árbol bronquial se desarrolla hasta formar los bronquiolos terminales (preacinar). El crecimiento vascular sigue al de la vía aérea.
- **Fase canalicular.** 17-27 semanas de gestación. En esta etapa cada bronquiolo terminal se divide en dos o más bronquiolos y se produce la angiogénesis con crecimiento del lecho capilar.
- **Fase sacular.** 28-36 semanas de gestación. Se produce la formación de los espacios aéreos transitorios (alveolos primitivos, de epitelio más aplanado). En esta fase se produce el surfactante pulmonar que permitirá a los pulmones no colapsarse durante la respiración.

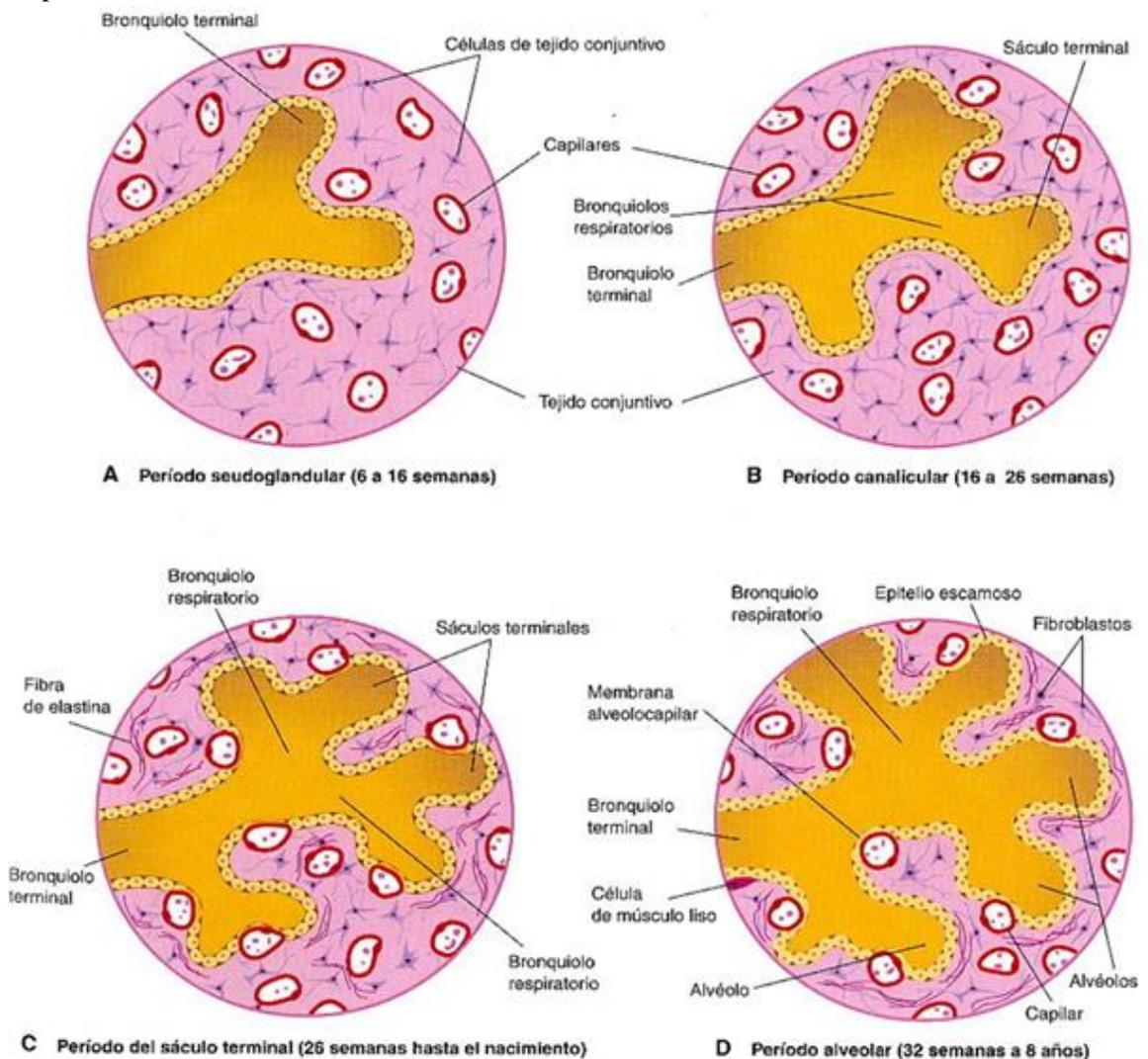


Figura 3: Moore KL, Persaud T, Torchia M. Embriología clínica. 10th ed. España:Elsevier; 2016⁽¹⁾

- **Fase alveolar.** 36 semanas – 2 a 3 años de vida. Aparecen los septos secundarios y la correspondiente formación de alveolos maduros y capilares (en íntimo contacto con los alveolos).

- **Maduración microvascular.** 0 a 3 años de gestación. Se produce un adelgazamiento de la pared interalveolar, con la transformación de la bicapa capilar a una singular, más delgada y favorable para el intercambio gaseoso.
- **Hiperplasia activa.** 0 a 3 años. Aumenta el número de alveólos, sin cambios reseñables en su tamaño.
- **Hipertrofia.** 3 a 8 años de gestación. Se produce un aumento del tamaño alveolar, con crecimiento celular mayor al corporal.

Los estudios moleculares afirman que la diferenciación de las células endodérmicas del intestino primitivo anterior hacia células epiteliales de tipo respiratorio se produce gracias a la expresión de varios factores de transcripción, como por ejemplo el factor de transcripción tiroideo 1, el factor nuclear de los hepatocitos (HNF, hepatocyte nuclear factor) 3 β y GATTA- 6, así como miembros de la familia de dedos de cinc, receptores del ácido retinoico y genes que contienen dominios homeobox (hox). Los genes Hox se encargan de diferenciar y especificar el eje anteroposterior en el embrión. Por otra parte, el factor de crecimiento fibroblástico 10 (modulado por el morfógeno Sonic Hedgehog (Shh-Gli)) y otras señales procedentes del mesénquima esplácnico inducen la aparición de las yemas respiratorias.

La ramificación y proliferación en sentido caudal de las mismas dependen de las interacciones entre el epitelio y el mesénquima. La vía de señalización Wnt va a ser clave en dichas interacciones. En diversos estudios recientes se ha sugerido que la señal Wnt7b, original del epitelio pulmonar, regula la proliferación del mesénquima, así como la formación de los vasos sanguíneos en los pulmones. A su vez, el ácido retinoico va a regular las señales Hox a5, b5 y c4, que son expresadas por el tejido pulmonar en desarrollo.

Los movimientos respiratorios fetales (MRF), que se pueden detectar mediante ecografía en tiempo real, se inician antes del nacimiento y tienen la fuerza suficiente como para dar lugar a la aspiración de parte del líquido amniótico hacia los pulmones. Los MRF ocurren de manera intermitente (aproximadamente el 30% de ellos durante el sueño con movimientos oculares rápidos) y son esenciales para el desarrollo pulmonar normal. El patrón de los MRF se utiliza con mucha frecuencia para la monitorización del parto y como factor predictivo de la evolución fetal en el caso de los partos prematuros. En el momento del nacimiento, el feto tiene la ventaja de haber estado realizando ejercicios respiratorios durante varios meses. Los MRF, que aumentan con el tiempo y a medida que se aproxima el parto, probablemente mantienen en forma los músculos respiratorios. Además, estos movimientos estimulan el desarrollo de los pulmones, posiblemente al generar un gradiente de presión entre los pulmones y el líquido amniótico.

Cavidad pleural

Para comprender el espacio donde crece el esbozo pulmonar o divertículo laringotraqueal, es necesario remontarse hasta los 24 días de gestación. Es aquí donde podemos ver el septum transversum, que consiste en un tabique grueso de tejido mesodérmico que ocupa el espacio situado entre la cavidad torácica y el pedículo del saco vitelino. Este tabique no separa por completo la cavidad torácica y abdominal, sino que deja una comunicación amplia, conocidos como canales pericardioperitoneales, situados a cada lado del intestino anterior. Cuando comienza el crecimiento de los esbozos pulmonares, se van introduciendo dentro de dichos canales. Al mismo tiempo, los pliegues pleuroperitoneales y pleuropericárdicos separarán los canales pericardio peritoneales de las cavidades peritoneal y pericárdica respectivamente.

Finalmente, el mesodermo esplácnico que rodea el epitelio bronquial acabará introduciéndose y uniéndose con el mesodermo somático que recubre la cavidad torácica desde el interior. El mesodermo esplácnico conformaría la pleura visceral y el mesodermo somático la pleura parietal. El espacio virtual que queda entre ambas conformaría la cavidad pleural. (Figura 4).

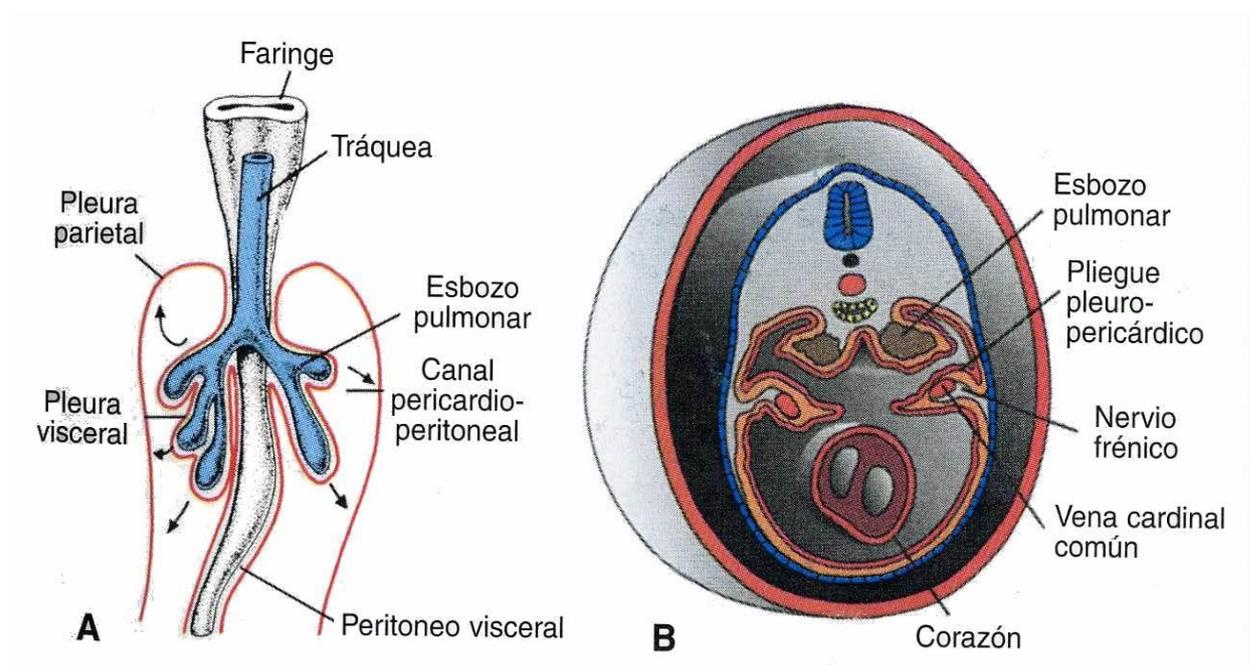


Figura 4: Sadler T. Langman. 8th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004 ⁽²⁾

CASO CLINICO

El caso clínico se centra en una paciente de 45 años, española, que acude al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa para la valoración ecográfica del primer trimestre de su embarazo.

La edad gestacional de la paciente es de 9 semanas y 1 día, con fecha de última regla el 6 de septiembre del 2017. Como antecedentes gestacionales destaca 3 abortos espontáneos en ausencia de hijos. El desarrollo del embarazo comienza mediante una fecundación in vitro con donante de ovulo de 22 años de edad, a través de la técnica de ICSI (inyección intracitoplasmática).

Como antecedentes personales de la paciente, no refiere alergias, no es fumadora y en el momento de la consulta no relata episodios de estrés ni otra enfermedad personal relevante, como tampoco antecedentes familiares de interés.

Se inicia la exploración ecográfica del primer trimestre en el que se demuestra un feto vivo, en posición transversa. Se informa de un ductus venoso normal, con un índice de pulsatilidad de 0,97, hueso nasal presente, longitud cráneo-caudal de 71,10 mm. Diámetro biparietal de 24 mm. Y una translucencia nucal de 2,04 mm. (1,20 MoM). El volumen del líquido amniótico es normal y la inserción placentaria es de cara posterior. A su vez, la velocimetría Doppler de la arteria uterina izquierda y derecha resulta normal. En resumen, en esta ecografía no se detectan alteraciones anatómicas ni marcadores ecográficos alterados.

La paciente acude a la ecografía del segundo trimestre (18 semanas) en la que se objetiva un feto vivo en posición transversa, con diámetro biparietal de 37 mm. En la exploración, el facultativo visualiza en el hemitorax derecho una masa de aproximadamente 20 mm. de diámetro, multiquística, con gruesos tabiques que produce un discreto desplazamiento del corazón. Se informa del hallazgo a la pareja y se le ofrece la realización de una técnica invasiva para establecer las diversas posibilidades diagnósticas, citándose a la paciente cinco días después (**Anexo 1**).

A los cinco días del hallazgo acontecido (19 semanas de gestación), se lleva a cabo la técnica invasiva sin incidencias, mediante amniocentesis. En la exploración ecográfica ya se informa de una probable enfermedad adenomatosa quística congénita pulmonar de tipo 1, de aproximadamente 3 cm de diámetro, que ha aumentado de tamaño con respecto a la anterior exploración ecográfica y que ocupa todo el espacio correspondiente al hemitorax derecho. Se visualiza un gran desplazamiento cardíaco sin hidrops. La muestra fetal se remite al laboratorio para la realización de QF-PCR, cariotipo y arrays. (**Anexo 2**).

La ecografía llevada a cabo la semana 20 de gestación (sin doppler) objetiva una masa quística de 48x40x43 mm. que ocupa prácticamente toda la cavidad torácica con desplazamiento del corazón y mediastino (**anexo 3**). El tamaño de la masa permite asegurar un crecimiento paulatino de la misma, de ahí que se evidencie signos de ascitis y edemas de partes blandas en la ecografía. El arrays y el cariotipo resultaron normales. Se les informa a la familia de la desfavorable evolución y el mal pronóstico del embarazo, por lo que finalmente deciden solicitar la interrupción voluntaria del embarazo.

ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

1. DEFINICIÓN

La malformación adenomatoidea quística pulmonar se caracteriza por presentar una masa multiquística de tejido pulmonar displásico, con proliferación de bronquiolos y elementos mesenquimáticos, además de una supresión de la diferenciación alveolar, configurando así estructuras adenomatosas recubiertas por epitelio cúbico y cilíndrico ciliado, carentes de cartílago y glándulas bronquiales. ⁽⁴⁾

También se puede definir como una malformación hamartomatosa (mezcla anormal de células y tejidos) congénita benigna caracterizada por la formación de una masa multiquística que surge debida a una proliferación anómala de estructuras bronquiolo-alveolares. Está originada por una disrupción en el desarrollo embriológico pulmonar, producida en torno a los 40-50 días de gestación, en la que la falta de fusión de los brotes bronquiales y el mesénquima alveolar, da lugar a un desarrollo anormal y excesivo de los bronquiolos terminales, principalmente. ⁽⁵⁾

Las malformaciones pulmonares son poco frecuentes, con una incidencia de un 2% de todas las malformaciones congénitas ⁽⁵⁾. Es la lesión quística congénita pulmonar más frecuente, seguida del secuestro pulmonar, del quiste broncogénico, atresias bronquiales, enfisema lobar congénito y las lesiones híbridas ^(4, 5, 6, 7). En definitiva, estamos ante una patología que supone el 95 % de las lesiones congénitas del pulmón y el 25 % de las malformaciones congénitas pulmonares. ^(4, 8, 9, 10)

En cuanto a los datos estadísticos de la enfermedad, vemos que se trata de una entidad rara, poco común de diagnosticar en la práctica clínica diaria, con una incidencia de 1 de cada 10.000 a 35000 embarazos ^(6, 8, 10, 11), siendo más común en niños que en niñas, con una ratio de 1,8: 1 ^(4, 8, 9, 11). La prevalencia de la enfermedad en la población debe ser mayor, debido a que el diagnóstico de la misma es observador-dependiente, por lo que puede haber casos que pasen desapercibidos, y en el nacimiento y posterior desarrollo permanezcan asintomáticos. Además, hay que tener en cuenta que el cribado ecográfico prenatal no está disponible en todas las poblaciones. ⁽¹¹⁾

En cuanto a la localización, suelen ser una lesión de predominio unilateral ⁽¹²⁾ con compromiso bilateral en el 2% de los casos, sin predilección por el lado derecho u izquierdo, pero sí con un 80% de probabilidad de que aparezca en un solo lóbulo. Si prestamos atención a la evolución de la misma, la mayoría disminuyen su tamaño dentro del útero, y solo un porcentaje desconocido de casos llegan a presentar sintomatología fatal, como puede ser la aparición de polihidramnios o de hidrops fetal. ⁽¹³⁾

2. HISTORIA Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Cronológicamente en el tiempo, nos remontamos hasta 1949, cuando la enfermedad adenomatosa quística congénita pulmonar fue descrita por primera vez Chín y Tang, señalando una lesión que describieron como hamartoma pulmonar. Más tarde, en 1979, Stocker et al. Fueron los primeros en proponer una clasificación de la enfermedad basándose en el diámetro del quiste, en el tipo celular histológico que lo compone y en el pronóstico de cada uno. De manera que surgía así una clasificación que constaba de tres variantes o subtipos anatómo-patológicos dentro de la enfermedad.

En 1998, el mismo autor y sus colaboradores modifican esta clasificación, definiéndola ahora como malformación congénita de las vías aéreas pulmonares ⁽¹⁴⁾. Esta nueva clasificación surge de la necesidad de englobar las diferentes variantes que van surgiendo a medida que se va conociendo la enfermedad, de manera que la nueva clasificación se establece en función del sitio donde se origina o establece la malformación: tráquea, bronquios, bronquiolos, conducto bronquiolo-alveolar y alveolos distales/acinos. Así, la nueva clasificación constaría de cinco subtipos, que van de 0 a 4 recogiendo las estructuras anatómicas citadas de proximal a distal. ^(11, 15, 16)

Esta clasificación pronto empezó a encontrar distractores con la aparición del diagnóstico ecográfico prenatal, ya que, dicha clasificación recoge parámetros histológicos que por la técnica de ultrasonidos no se pueden determinar. Además, otro inconveniente fue que la muestra poblacional que dio origen a dicha clasificación constaba de 38 neonatos, estudiados en un periodo de tiempo comprendido entre 1917 y 1975. ⁽¹¹⁾

Debido a estos inconvenientes, Adzick et al. proponen abandonar dicha clasificación y adoptar otra que recoja los datos anatómicos macroscópicos y microscópicos que proporcione la exploración mediante ecografía. Dos categorías surgen así en función del componente de la lesión visto en la ecografía: sólido o quístico. Esto es así porque se ve que en la ecografía los quistes mayores de 5 mm (macroquiste) contienen uno o múltiples quistes, muchas veces llenos de líquido, mientras que los menores de 5 mm (microquiste) suelen ser más sólidos y voluminosos, sin líquido en su interior. ^(11, 17)

La clasificación de Stoker et al. más detallada es la siguiente: ^(7, 9, 15, 18, 19)

- **Tipo 0.** Presenta una incidencia de 1-3%. Se trata de una masa sólida que ocupa todo el lóbulo pulmonar. La vía aérea en la que se desarrolla es de tipo traqueo-bronquial, conformada por cartílago, músculo liso y glándulas, separadas por abundante tejido mesenquimatoso. Es más frecuente en neonatos y tiene mal pronóstico.
- **Tipo 1.** Es el tipo más frecuente con una incidencia del 60-70% de los casos. Consiste en la formación de uno o múltiples quistes mayores de 2 cm, en ocasiones encontramos quistes de hasta 10 cm (entre 2 y 10 cm). Los quistes están separados entre sí por finos tabiques, recubiertos de un epitelio pseudoestratificado ciliado intercalado con filas de células mucosas. Es el de mejor pronóstico, pero la presencia de grandes quistes puede provocar la compresión del pulmón contralateral, lo cual puede provocar una gran variabilidad clínica, siendo la más grave el hidrops fetal por compresión de la vena cava inferior. En recién nacidos puede manifestarse por infecciones de repetición y dificultad respiratoria ⁽¹⁵⁾

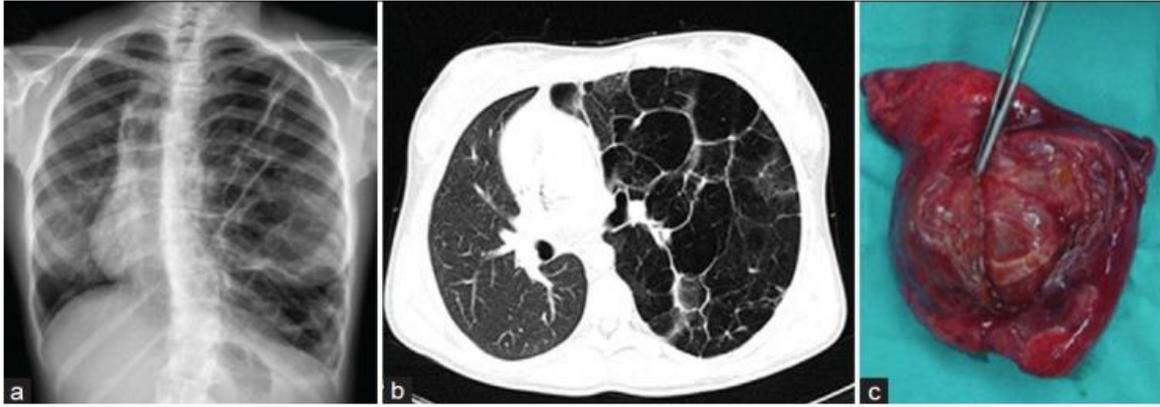


Figura 5: Malformación adenomatoidea quística pulmonar tipo 1. A) Radiografía de tórax que muestra múltiples espacios quísticos rellenos de aire que ocupan todo el hemitorax izquierdo con desplazamiento del mediastino. B) TC de ventana pulmonar de demuestra múltiples quistes de diverso tamaño, tabicados, con desplazamiento del mediastino. C) Muestra anatómica en la que se objetiva una masa quística expansiva, septada y llena de líquido. *Aditi Jain, K Anand, Saurabh Singla, Ashok Kumar. Congenital Cystic Lung Diseases. J Clin Imaging Sci* ⁽²⁰⁾

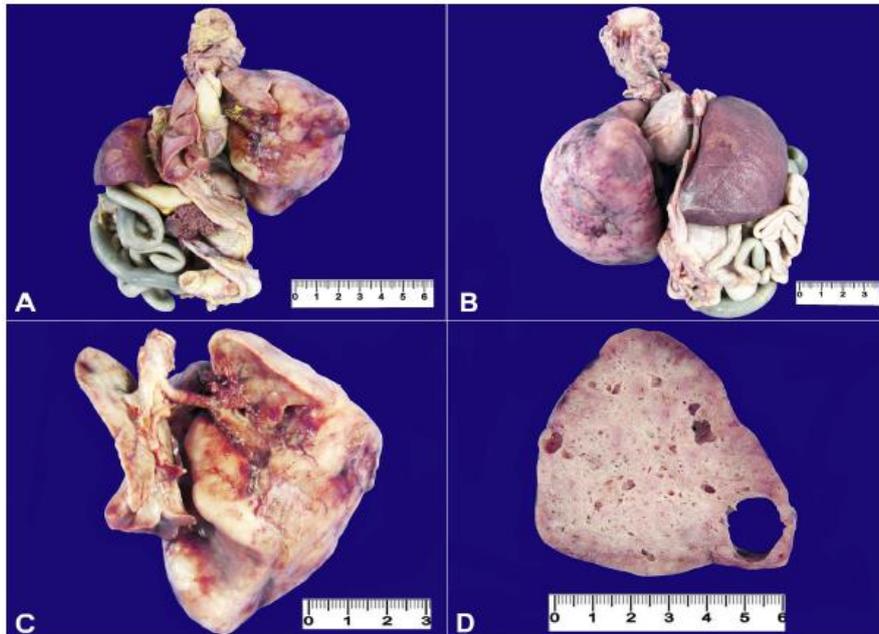


Figura 6: Imágenes de malformación adenomatoidea quística congénita pulmonar tipo 1. Necropsia pulmonar de recién nacido prematuro que presentó un fallo respiratorio mortal. En A, B, C vemos la masa quística de gran tamaño que desplaza estructuras mediastínicas. En D tenemos un corte transversal de la masa donde podemos ver la variabilidad de tamaño de los quistes. *Reis A, Ribeiro F, Schultz R. Congenital cystic adenomatoid malformation type I. Autopsy Case Report.* ⁽²¹⁾

- **Tipo 2:** tiene una incidencia que oscila entre el 10-15%. A nivel macroscópico puede presentar uno o múltiples quistes de menos de 2 cm (entre 0,5 y 2 cm.), así como partes sólidas en el mismo. Está recubierto de epitelio columnar y es el tipo que más se puede relacionar con otras malformaciones (atresia esofágica, fistula traqueoesofágica, agenesia o disgenesia renal bilateral, atresia intestinal, así como otras malformaciones

pulmonares, diafragmáticas o cardíacas, sin olvidar la afectación ósea en un 60% de los casos), lo que aumenta su peor pronóstico. ^(15, 16)

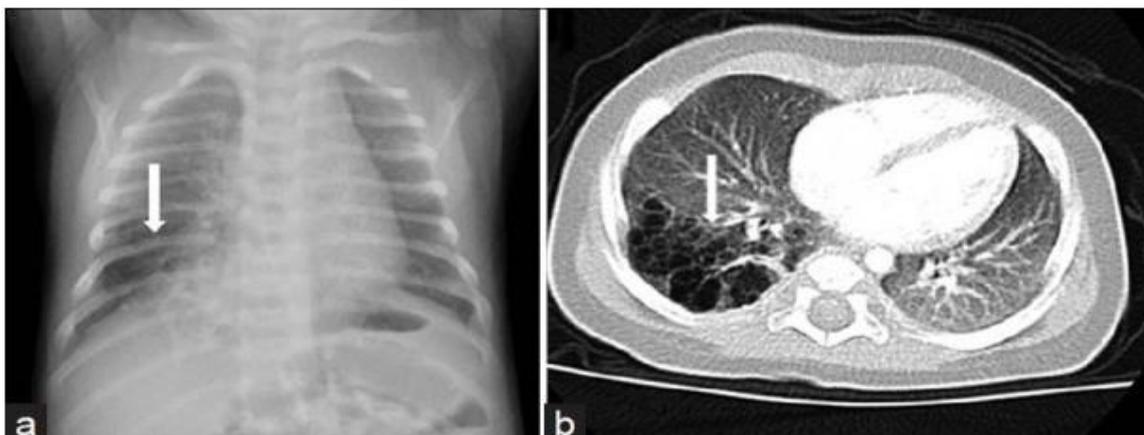


Figura 7: Malformación adenomatoidea congénita pulmonar tipo 2 en un bebé de 10 meses. A) radiografía de tórax donde se puede apreciar en lóbulo inferior derecho del pulmón una radiolucencia correspondiente a la zona quística. B) TC (ventana pulmonar) donde vemos múltiples quistes de menos de 2 cm agrupados en pulmón derecho. *Aditi Jain, K Anand, Saurabh Singla, Ashok Kumar. Congenital Cystic Lung Diseases. J Clin Imaging Sci* ⁽²⁰⁾

- **Tipo 3.** La incidencia oscila entre el 5-10%. Se trata de lesiones sólidas, hiperecogénicas, de menos de 0,5 cm de tamaño. Según la literatura, realmente está formada por quistes tan pequeños que acaban formando una masa, de ahí que en la ecografía muestren una imagen hiperecogénica de aspecto sólido. El pronóstico dependería una vez más del tamaño de la lesión. ^(15, 16, 21)
- **Tipo 4.** 15% de los casos documentados. Se trata de una malformación hamartomatosa de los acinos distales. ⁽²¹⁾ Son quistes de más de 10 cm de diámetro, cubiertos por epitelio plano que descansa sobre tejido mesenquimatoso. Suele diagnosticarse en neonatos y escolares y presenta buen pronóstico. La clínica puede ser desde asintomáticos, pasando por leves resfriados comunes, y con frecuencia infecciones de repetición y neumotórax a tensión.

En cuanto al pronóstico, vemos que cada tipo de malformación adenomatoidea pulmonar presenta unos resultados distintos pero, existe un consenso en la literatura consultada que dice que el pronóstico depende principalmente del tamaño de la masa pulmonar y los efectos fisiopatológicos secundarios derivados de la misma, independientemente del tipo. En definitiva, cuanto más grande sea la masa pulmonar, más se ensombrece el pronóstico. ^(10, 18, 22)

3. ETIOPATOGENIA

Son múltiples las teorías encontradas en la literatura que intentan explicar el origen de la malformación adenomatoide quística pulmonar (MAQP). Como hemos visto anteriormente, si atendemos al desarrollo embriológico del pulmón, este se divide en cinco periodos:

- Periodo embrionario (3-7 semanas)
- Periodo pseudoglandular (7-17 semanas)
- Periodo canalicular (17-29 semanas)
- Periodo sacular (24-36 semanas)
- Periodo alveolar (36 semanas- madurez)

Hay autores que proponen que tanto la MAQP tipo 1, 2, 3, se producen a raíz de un fallo en la embriogénesis durante periodo embrionario pseudoglandular. De la misma manera, la MAQP tipo 4 ocurriría a partir de las 36 semanas con un desarrollo anormal de los acinos alveolares.

Otros autores, como *Ostor and Fortune* ⁽¹⁶⁾ dan otra explicación a la patogénesis de la enfermedad. Afirman que el defecto está en un trastorno en la canalización de las vías respiratorias conductoras, estando la parte respiratoria (alveolos) conservada. Este fallo en la tunelización o canalización de los bronquiolos terminales, hace imposible la conexión entre los elementos respiratorios (alveolos) y los conductores (tráquea, bronquios y bronquiolos).

Posteriormente, estudios anatomopatológicos sugieren que la explicación a dicha malformación puede estar en una interacción fallida entre el desarrollo del mesénquima pulmonar y el epitelio tanto respiratorio como de vías conductoras. Efectivamente, estudios inmunohistoquímicos confirman esta hipótesis, de manera que la discordancia entre la vascularización y el desarrollo epitelial de las estructuras pulmonares conlleva una sincronía en la formación y maduración entre el estroma y el epitelio, con la consiguiente proliferación anómala de estructuras adenomatosas quísticas. De esto se concluye que la interacción entre las células epiteliales y las células intersticiales es crucial para que el pulmón se desarrolle correctamente. Además, el desequilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular programada o apoptosis también se ha demostrado en el desarrollo de la MAQP. De esta manera, se ha visto que en las muestras fetales de pulmones con malformación adenomatosa quística pulmonar, asociada a hidrops, hay una sobreexpresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-B) y una mayor producción de proteína PDGF-BB, en comparación con muestras de pulmón normal. Otros factores involucrados que se han descrito son el factor de transcripción tiroideo (TTF1), el factor neutrotrofico derivado de células gliales y los factores FGF9, FGF7 y FABP-7. ^(6, 11)

Otro estudio demuestra la expresión constante y fuerte del factor de crecimiento fibroblástico 10 (FGF-10), el receptor de crecimiento fibroblástico 2b (FGFR-2b) y SHH (Sonic hedgehog) en la malformación adenomatosa quística pulmonar, por lo que su ausencia nos haría dudar en el diagnóstico de la misma y orientaría más bien a otra patología, como el blastoma pleuropulmonar, donde se ha visto que están suprimidos. ⁽²³⁾

Atendiendo a la etiopatogenia desde un punto de vista genético, encontramos que para el normal desarrollo pulmonar, es importante la expresión del gen HOXB5, por lo que un exceso de expresión en el mismo originaría alteraciones en las ramificaciones bronquiolares, con la consiguiente dismorfogénesis y aparición de variantes patológicas pulmonares. También se ha detectado un aumento de expresión del factor de transcripción SOX2, el cual daría unos resultados similares a la sobreexpresión del gen HOXB5. (6, 11). Para caracterizar aún más los

tejidos, se utilizó el marcador desmina y la expresión de ki-67 (proteína celular cuyo nivel aumenta a medida que éstas se preparan para dividirse y formar células nuevas), de manera que en los pulmones normales desmina se expresó en el músculo liso que rodea a los bronquios y bronquiolos, y en los pulmones con la malformación adenomatosa se manifestó en las células musculares lisas fusiformes de la membrana subepitelial bronquiolar. El ki-67 estaba ausente en el análisis de los pulmones normales, mientras que en los pulmones con la malformación adenomatosa quística pulmonar se encontró sobreexpresado. ⁽²³⁾

4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Para llevar a cabo un diagnóstico diferencial correcto, es preciso tener en cuenta las siguientes enfermedades congénitas del pulmón. ^(19, 24)

- AGENESIA Y APLASIA PULMONAR

Su característica principal es la ausencia de un esbozo bronquial. Son más frecuentes en el lado izquierdo y se produce un fenómeno compensador del pulmón contrario en forma de hiperplasia del mismo. Aunque parece ser una malformación de muy mal pronóstico e incompatible con la vida, si no hay otras malformaciones estructurales asociadas suelen ser bien toleradas. Radiológicamente podemos encontrar desplazamiento de las estructuras mediastínicas hacia el pulmón afecto, actuando de forma parecida a una atelectasia, es decir, es una patología que atrae hacia el mismo lado de la lesión el corazón y los grandes vasos y estructuras del mediastino. Además veremos una elevación del diafragma ipsilateral con una reducción de los espacios intercostales. Podemos encontrar una ausencia o hipoplasia de la arteria pulmonar, la cual se puede diagnosticar por angio-resonancia o TC con contraste.

- HIPOPLASIA PULMONAR

Consiste en una disminución del número de ramificaciones bronquiales o a una diferenciación insuficiente del parénquima pulmonar, lo que da lugar a una reducción del tejido pulmonar funcional. La clínica más frecuente suelen ser las infecciones de repetición.

- QUISTE BRONCOGÉNICO

Surgen de una gemación anormal del árbol traqueobronquial durante el desarrollo de la vía aérea. Esta yema patológica se diferencia posteriormente en una bolsa de extremo ciego llena de líquido. A diferencia de la malformación adenomatoidea quística, es más frecuente encontrarla en el mediastino, aunque en un tercio de los casos podemos encontrarla en el parénquima pulmonar, principalmente en los lóbulos inferiores. Estos quistes pueden tener en su interior aire (cuando el quiste se comunica con el árbol bronquial), fluido o ambos. En cuanto a las manifestaciones clínicas, la mayoría van a ser debidas al efecto masa que produce el quiste, si es de gran tamaño, o a la infección secundaria del mismo.

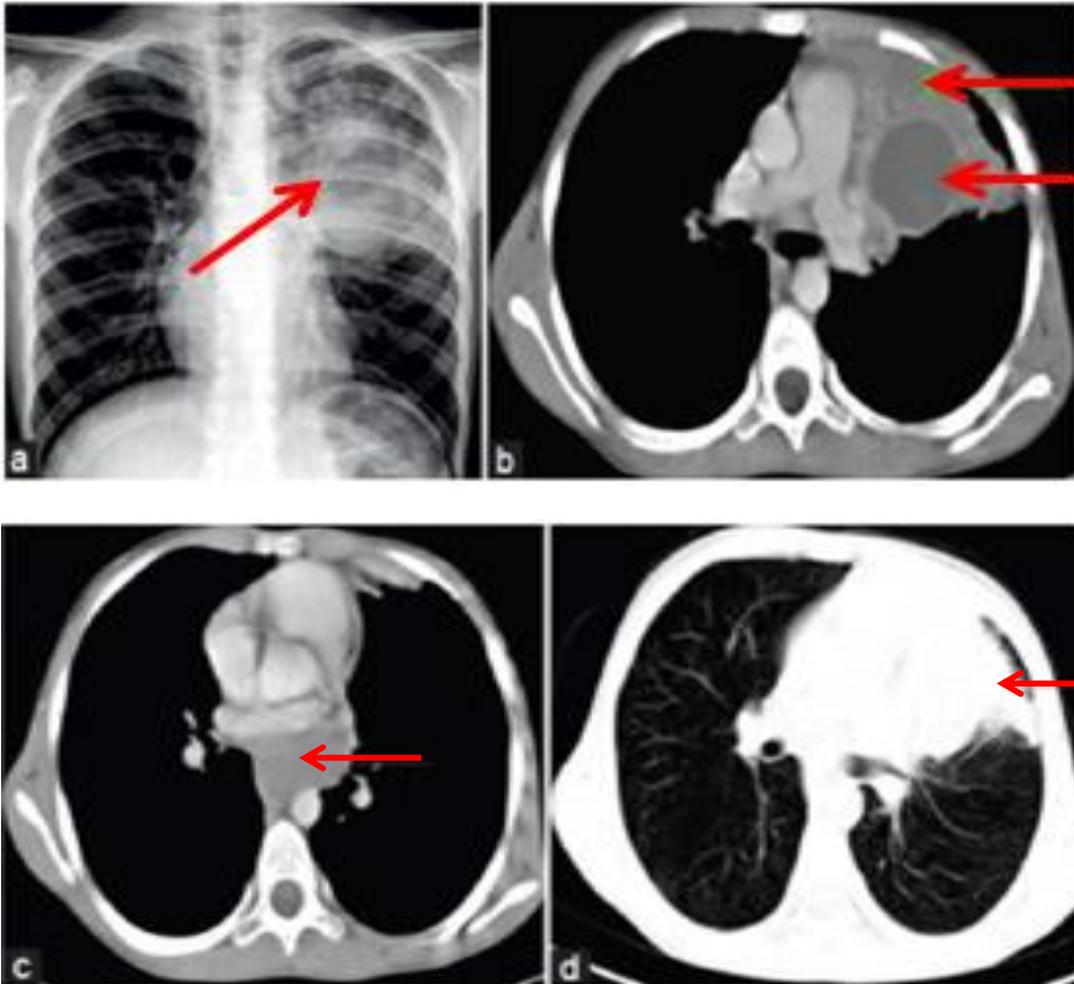


Figura 8: Imágenes de quíste broncogénico. La radiografía de tórax (a) nos muestra una opacidad no homogénea del lóbulo superior izquierdo, con un límite inferior mejor definido. (b) vemos en un corte axial de tórax, un quiste uniloculado (flecha roja), rodeado de gruesas paredes con contenido líquido en su interior. (c) El TC con ventana pulmonar nos muestra un quiste en el mediastino, con contenido líquido en su interior. (d) TC von ventana pulmonar donde se muestra una consolidación del lóbulo superior izquierdo. *Odev K, Ozbiner H, Pekcan S, Altinok T, Batur A, Guler I. Cystic and Cavitary Lung Lesions in Children: Radiologic Findings with Pathologic Correlation. Journal of Clinical Imaging Science* ⁽²⁴⁾

- ENFISEMA LOBAR CONGÉNITO

Es una enfermedad que causa dificultades respiratorias en recién nacidos. Se desconoce la etiopatogenia exacta de esta enfermedad congénita, pero se ha visto que la mayoría de los casos se producen por cambios en el cartílago bronquial, los cuales se aplastan en la espiración, originando un mecanismo de válvula. Al igual que la malformación adenomatoide congénita pulmonar, se trata de una patología poco frecuente, con una incidencia de 1 cada 20.000 a 30.000 casos. La localización más frecuente es el lóbulo superior izquierdo (43%) seguido del lóbulo medio derecho (32%), siendo más frecuente en el varón. La clínica se basa principalmente en el efecto masa que produce, desviando las estructuras (corazón, grandes vasos) hacia el lado contrario al de la lesión. Además, debido al mecanismo de válvula comentado anteriormente, radiológicamente vamos a ver signos de atrapamiento aéreo e insuflación pulmonar del lado afecto. Todo esto (desplazamiento mediastínico e insuflación pulmonar) nos va a dar lugar a un cuadro grave de insuficiencia respiratoria, con cianosis y

taquipnea. Se asocia a otras patologías congénitas como el defecto del tabique ventricular y el ductus permeable arterioso.

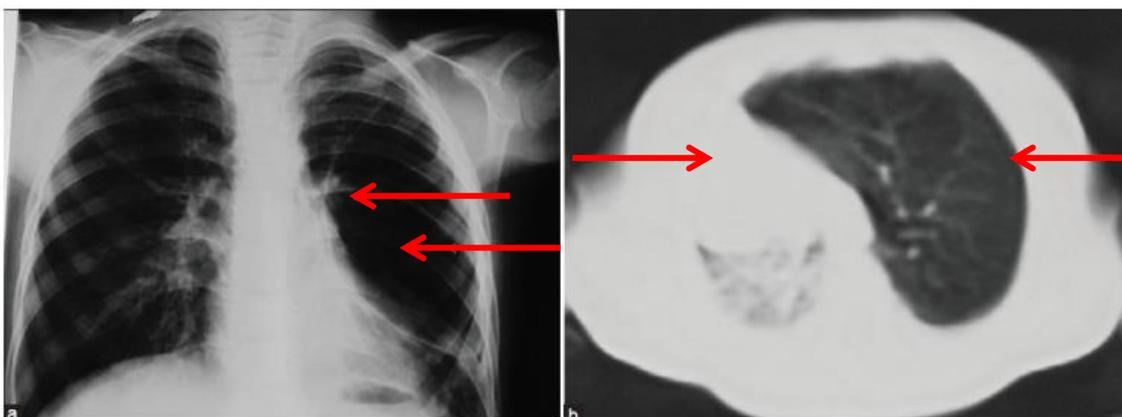


Figura 9: Imagen de enfisema lobar congénito. A) Radiografía posteroanterior de tórax. Las flechas nos indican una hiperlucidez marcada en todos los lóbulos pulmonares izquierdos. B) el TC (ventana pulmonar) nos muestra un lóbulo superior izquierdo con hiperinsuflación que desplaza el mediastino hacia el lado contrario al enfisema, colapsando prácticamente el pulmón derecho. *Odev K, Ozbiner H, Pekcan S, Altinok T, Batur A, Guler I. Cystic and Cavitary Lung Lesions in Children: Radiologic Findings with Pathologic Correlation. Journal of Clinical Imaging Science* ⁽²⁴⁾

- SECUESTRO BRONCO-PULMONAR

Es un trastorno que se caracteriza por una mala comunicación entre el parénquima pulmonar y el árbol traqueobronquial. Esta incomunicación provoca la formación de una masa de tejido pulmonar no funcionante, usualmente quística, aislada del resto del tejido pulmonar y con irrigación sistémica arterial. Supone un 6% de todas las malformaciones pulmonares. El 60% se encuentran en el segmento basal posterior del lóbulo inferior izquierdo. Prácticamente el 98% de todos los secuestros broncopulmonares se encuentran en los lóbulos inferiores, siendo el compromiso bilateral muy raro. Presenta la triada anatómica “anomalía vascular, bronquial y parenquimatosa”. ⁽¹⁹⁾.

La sangre arterial que lo irriga procede, en el 75 % de los casos, de la aorta o alguna de sus ramas. El drenaje venoso se hace a la circulación general (shunt izquierda-derecha) Se conoce dos formas de secuestro pulmonar:

- **Extralobar o extrapulmonar (25%).** Presenta cobertura pleural propia, drenaje venoso sistémico en el 80% de los casos e irrigación de la aorta. Generalmente se asocia a otras anomalías congénitas como la hernia diafragmática, cardiopatías congénitas o la malformación adenomatosa quística pulmonar. Se trata de una masa de morfología redondeada con un pedículo que nace en el mediastino y que en su interior contiene un canal muy parecido, en cuanto a estructura, a la bronquial, que se une al esófago o estómago a través del diafragma. Existen vasos de origen sistémico procedentes, en su mayoría, de la aortas torácica o abdominal
- **Intralobar o intrapulmonar (75%).** La lesión se encuentra rodeada de tejido pulmonar sano, compartiendo la misma pleura visceral. El suministro arterial es desde la aorta torácica y el drenaje venoso a través de las venas pulmonares hacia la aurícula izquierda. Suele descubrirse como un hallazgo casual en un examen radiológico, pero

también por la manifestación de alguna de sus complicaciones, como la hemorragia o las infecciones de repetición en la infancia.

La etiopatogenia del secuestro broncopulmonar se explica mediante la embriología como la formación de una yema pulmonar accesoria originada en la parte inferior del intestino anterior primitivo. Si esta se genera en etapas precoces, el pulmón normal y el pulmón con el secuestro compartirán un revestimiento pleural común y se habla de secuestro intralobar; de lo contrario, si hay un desfase en la formación del pulmón sano y el que contiene la lesión, éste último tendrá su propia pleura y hablaremos entonces de secuestro extralobar. A nivel histológico, puede contener bronquiectasias y diferentes grados de cambios quísticos. En su interior, podemos encontrar material mucoso o mucopurulento.

Una vez vistas las diferentes patologías del diagnóstico diferencial por separado, podemos hacer un resumen de las principales diferencias con la malformación adenomatoidea quística pulmonar congénita (MAQP): ^(9, 17, 22)

- El secuestro pulmonar es la malformación que más similitudes comparte con la malformación adenomatoidea quística pulmonar (MAQP). Ambas aparecen en la ecografía como una masa sólida o quística, bien circunscrita y uniforme en el tórax del feto. Para diferenciarlas, la ecografía Doppler color de flujo evidenciaría que la MAQP es alimentada por la arteria pulmonar, mientras que el secuestro pulmonar es irrigado por una arteria procedente de la aorta. Además, otra diferencia es que no existe comunicación con el árbol bronquial en el secuestro broncopulmonar, sí evidenciándose en la MAQP ^(16, 17).
- Para diferenciar el quiste broncogénico, recordamos que este se ve en la mayoría de las ocasiones en el mediastino o cerca de la carina. En cuanto a la morfología suelen ser quistes de apariencia suave, uniformes, redondos u ovalados. En la MAQP, sobretudo en el tipo 1, vamos a encontrar múltiples quistes, de mayor tamaño, localizadas en el parénquima pulmonar en su inmensa mayoría.
- La característica que diferencia al enfisema lobar congénito de la MAQP y de otras malformaciones quísticas es la visualización en la ecografía de marcas broncovasculares que se extienden a la periferia del lóbulo afectado, produciendo una obstrucción parcial de la vía aérea con la consecuente inflación del tejido pulmonar distal. Además, el enfisema arrastra las estructuras hacia el lado ipsilateral al mismo, mientras que la MAQP empuja a las estructuras hacia el lado contrario, debido a su efecto masa.
- Por último, merece mención especial la hernia diafragmática congénita, que aunque es patología digestiva, puede entrañar problemas respiratorios en los recién nacidos. Para diferenciarla, la ecografía suele informar de la presencia de una parte del contenido abdominal en la caja torácica.

5. DIAGNOSTICO

El progreso de los últimos años en el diagnóstico por imagen, nos ha proporcionado técnicas tan avanzadas e inocuas como la imagen por ecografía. En la actualidad, el diagnóstico de la malformación adenomatoide quística pulmonar se basa en la realización de ecografías a lo largo del embarazo para su detección. La mayoría de las ocasiones, los facultativos la diagnostican en la ecografía del segundo trimestre, sobre la semana 18-20. Esto es así porque el feto tiene ya el tamaño adecuado para poder ver con más precisión y fiabilidad la morfología normal o patológica tanto de órganos como de partes corporales. ⁽⁶⁾

Como hemos comentado, el diagnóstico en la etapa prenatal consiste en la visualización de una lesión ocupante de espacio, con apariencia sólida o quística, mediante la ecografía. Además, ésta nos aporta más información como el tamaño macro o micro de la misma, la localización, la presencia o no de irrigación sistémica gracias a la ecografía con Doppler, así como el desplazamiento que la lesión puede ocasionar a las estructuras adyacentes. En la etapa postnatal, el diagnóstico se sospechará por la clínica del paciente, en la que sospechemos alguna malformación pulmonar, con una primera aproximación mediante radiografía de tórax, donde se podrá ver si existe o no alguna lesión que ocupe espacio y desplace estructuras. La prueba de elección para el diagnóstico más adecuado sería la tomografía computarizada, que se puede asociar o no a la angiografía para abarcar todo el diagnóstico diferencial comentado en el apartado número 4. Es importante conocer que el diagnóstico de confirmación solamente lo podrá dar una muestra de histología, de ahí que intraútero la patología se informe como probable malformación adenomatoidea quística pulmonar en función de las características que se observen en la ecografía. ⁽⁸⁾

Por otra parte, la resonancia magnética resulta de utilidad cuando se tienen dudas sobre el posible diagnóstico y es la prueba de elección para poder hacer el diagnóstico diferencial entre la enfermedad adenomatoidea quística y la hernia congénita diafragmática, no mostrando más ventajas que el TC para caracterizar adecuadamente las lesiones pulmonares. ⁽⁶⁾

La ecografía prenatal tiene una limitación que es la variabilidad inter observador. Normalmente la llevan a cabo obstetras especializados en el seguimiento ecográfico del embarazo, por lo que aumenta la sensibilidad. No obstante, es común entre los profesionales pedir consejo cuando una patología no se ve clara, pudiendo formar consejos o reuniones para esclarecer el origen de una lesión, así como la decisión terapéutica a tomar. Esto es así ya que es muy importante que toda exploración se realice de forma sistemática, por aparatos y sistemas, no dejando de visualizar ninguna parte fetal, para así evitar que se escapen diversas manifestaciones que, en el peor de los casos, pueden llegar a provocar la muerte fetal y poner en peligro la vida de la madre. En definitiva, un diagnóstico precoz, así como la decisión terapéutica idónea en cada caso, puede ayudar a salvar la vida del feto. ⁽²⁴⁾

Finalmente, el cariotipo, arrays y QF-PCR, sirven para llevar a cabo un diagnóstico diferencial exhaustivo para poder descartar anomalías cromosómicas asociadas o causantes de la enfermedad, así como la técnica de 3D en la ecografía que permite visualizar anomalías estructurales con mayor definición y precisión. ⁽²⁴⁾

6. CLINICA

Las manifestaciones clínicas que nos vamos a encontrar en la enfermedad adenomatoidea quística pulmonar van a ser muy variadas. Nos podemos encontrar con fetos que nacen muertos o que mueren a las horas de nacer, neonatos que debutan con un síndrome de distrés respiratorio progresivo, o incluso pacientes asintomáticos que, o bien se diagnostican por un hallazgo casual en alguna prueba de imagen como radiografía o TC, o bien por infecciones de repetición. ^(10, 14)

La gravedad de la clínica va a depender fundamentalmente de un aspecto fundamental: el tipo histológico basado en el tamaño de los quistes. Si atendemos a la clínica a nivel prenatal, el progresivo crecimiento de una lesión intratorácica va a hacer que el resto de estructuras adyacentes crezcan y se desarrollen en un espacio no expansible, esto va a hacer que, por ejemplo, el pulmón contralateral a la lesión, sufra una hipoplasia al estar comprimido, y no llegue a ser funcional. A su vez, debido a la comunicación entre la malformación y el árbol traqueobronquial que existe, se produce una hiperinsuflación pulmonar durante la inspiración y un atrapamiento de aire mediante un mecanismo de válvula, ocasionando un rápido aumento del pulmón anormal, pudiendo ocasionar el fallo respiratorio. ^(10, 14, 22)

Por otra parte, el desplazamiento que la lesión provoque en el corazón dará lugar a preeclampsia materna, polihidramnios, y finalmente un hidrops que acabará ensombreciendo el pronóstico del feto, llegando incluso a causar la muerte. ⁽²²⁾

La clínica fetal de polihidramnios se explicaría por la compresión de la vena cava, provocando su obstrucción y el consecuente acúmulo de líquido a nivel extracelular, causando el edema generalizado. El desplazamiento del mediastino por el efecto masa también puede provocar la obstrucción del esófago, provocando clínica de atragantamientos de repetición y polihidramnios. El hidrops fetal (edema generalizado del feto) es una situación grave, que pone en peligro la vida del feto, y que suele ser la etapa final en cualquier masa de gran tamaño que desplace el corazón y el mediastino de forma considerable. Esto explicaría la clínica materna de preeclampsia y lo que pone en riesgo la vida de la madre si no se actúa de forma correcta. No es lo habitual, pero puede ocurrir que la malformación involucre y acabe desapareciendo en el periodo prenatal. ⁽²²⁾

La clínica principal en el periodo postnatal se manifiesta por un síndrome de distrés respiratorio, debido a la compresión que produce la lesión en el parénquima pulmonar sano. Este síndrome incluye síntomas como taquipnea, quejido respiratorio, retracción xifoidea y cianosis. Otros síntomas pueden ser: neumonía, disnea, hemoptisis, resfriados de repetición, o incluso el estado asintomático. Se considera de aparición tardía si la clínica aparece después de los seis meses de edad. La mayoría de los casos debutan en la infancia en forma de insuficiencia respiratoria, infecciones pulmonares recurrentes o retraso en el crecimiento. El debut en los adultos y adolescentes es menos común (17%), donde el estado asintomático es lo más frecuente, diagnosticándose por un hallazgo casual en alguna prueba complementaria o bien por infecciones respiratorias de repetición, neumotórax espontáneo, hemoptisis o dolor torácico. ^(25, 26, 27)

Las complicaciones más frecuentes suelen ser las infecciones recurrentes de repetición o las que no responden al tratamiento médico, seguido del hemoneumotórax, la hemoptisis y el resfriado crónico. ⁽²⁷⁾

7. HALLAZGOS ASOCIADOS

La malformación adenomatoidea quística pulmonar suele presentarse habitualmente de forma aislada, si bien se han encontrado malformaciones asociadas en un 20% de los casos. Las alteraciones descritas en la literatura más frecuentes son las uropatías, como la agenesia o disgenesia renal, malformaciones anorrectales, hernia diafragmática, atresia yeyunal, anomalías cardíacas y cromosómicas. También han sido descritas diversas alteraciones del sistema nervioso central, gastrosquisis y onfalocele. Algunos síndromes también fueron descritos en relación a la malformación, como el síndrome de Potter (oligohidramnios, insuficiencia renal, facies característica e hipoplasia pulmonar) y el síndrome de Prune-Belly (ausencia o hipoplasia congénita de la pared abdominal, severa dilatación no obstructiva del tracto urinario y criptorquidia bilateral).⁽²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁾

Otro hallazgo de consideración es el riesgo aumentado de desarrollo de diversas neoplasias como el rhabdomioma, blastoma pleuropulmonar⁽⁶⁾ o el carcinoma bronquioloalveolar mucinoso, sobre todo en la malformación quística tipo 1. *Lantuejoul et al.*⁽³²⁾ Analizó 7 casos de malformación adenomatoidea quística y encontró que en tres de ellos ya existía carcinoma bronquioloalveolar de tipo mucinoso, y en uno de ellos un componente mixto de adenocarcinoma con carcinoma bronquioloalveolar. Un hallazgo común que se descubrió fue la presencia de la mutación *K-ras* en el codón 12 (GGT-CTG), así como la pérdida de heterocigosidad en el locus p16INK en los cuatro casos de malignidad. En definitiva, la alta frecuencia de mutación *K-ras* y pérdida de heterocigosidad y / o alteraciones de microsatélites en el locus p16INK4 presentado por estas células mucinosas presentes en la malformación tipo 1, justifica su consideración como precursores de carcinoma bronquioloalveolar.

Katherine et al. Reportó un caso en el que describe la aparición de una metaplasia escamosa en el interior del quiste pulmonar tras el análisis anatomopatológico post-lobectomía en un neonato de 4 días. La interpretación aproximada a esta aparición fue dada por los patólogos como consecuencia de un trauma debido al drenaje intra-quístico que tuvo el feto durante la gestación.

En resumen, se ha visto que a pesar de no ser frecuente la aparición de anomalías asociadas a la malformación adenomatoidea quística pulmonar, es importante descartarlas, entre otros motivos por el riesgo establecido de malignidad en los quistes pulmonares.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento en las malformaciones congénitas pulmonares se divide en dos etapas: la etapa prenatal y postnatal. Existe escasa evidencia que avale la efectividad del uso de corticoides antes del nacimiento. Si de algo puede ayudar, es en la reducción de la producción de líquido dentro de la lesión pulmonar, así como de aumentar su reabsorción. Esto ha sido observado en las malformaciones consistentes en microquistes, no siendo claro su efecto en lesiones macroquísticas. Aun así, la evidencia actual no recomienda el uso rutinario de corticoides en las malformaciones congénitas del pulmón.⁽⁶⁾

En fetos con mal pronóstico intrauterino, la cirugía se convierte en el tratamiento de elección. Esta cirugía se puede realizar tanto por laparotomía e histerotomía para llegar hasta el feto, para proceder a continuación a una lobectomía, o también mediante la cirugía en EXIT (Ex Utero Intrapartum Therapy), durante la cesárea.

Las indicaciones para llevar a cabo una cirugía fetal son: Presencia de hidrops que no responde a corticoides, disfunción cardíaca por desplazamiento del mediastino, malformaciones tipo sólidas sin otras alteraciones asociadas extrapulmonares, cariotipo normal y edad gestacional menor de 32 semanas.

El tratamiento postnatal va a depender del estado del paciente, de manera que se van a actuar en dependencia de si el neonato presenta síntomas o no.

- **Pacientes sintomáticos.** Actualmente, el avance en los cuidados intensivos neonatales han permitido estabilizar a los pacientes con malformaciones pulmonares de diversa índole, de manera que cubren y dan soporte a todos los problemas derivados de las mismas, como la insuficiencia respiratoria o cardíaca que puedan presentar, mediante el aporte adicional de oxígeno, la ventilación mecánica convencional y oscilatoria (de alta frecuencia), el óxido nítrico e incluso ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) en caso de presentar hipertensión pulmonar persistente. Estos pacientes deben ser estabilizados antes de llevar a cabo el estudio mediante TC (angio-TC en casos dudosos), así como la evaluación cardiológica para ver la magnitud de la lesión y valorar el tratamiento en consecuencia. La mayoría de los pacientes sintomáticos van a necesitar de una intervención quirúrgica, que consistirá en resear la malformación pulmonar, ya sea por una lobectomía o por una segmentectomía. La cirugía podrá ser realizada mediante toracotomía o con cirugía mínimamente invasiva (toracoscopia).
- **Pacientes asintomáticos.** La decisión terapéutica a llevar a cabo no está bien definida, pues hay que tener en cuenta diversos aspectos.
 - Como hemos comentado en apartados anteriores, se han documentado casos en los que la lesión pulmonar involuciona espontáneamente, sobre todo aquellas que son micro-quísticas, es decir de pequeño tamaño. A pesar de ello, no es posible establecer qué lesión sufrirá una regresión completa.
 - Los síntomas y complicaciones relacionados con la malformación. Está demostrado que el presentar signos y síntomas relacionados con la malformación se relaciona con una mayor tasa de complicaciones tanto intraoperatorias como postoperatorias, requiriendo mayor tiempo de hospitalización, así como mayores tasas de conversión de cirugía mínimamente invasiva mediante toracoscopia, a cirugía abierta, aumentando así la morbilidad quirúrgica.
 - Asociación con neoplasias. La presencia de las mismas cambiaría la decisión terapéutica, y es un evento que no lo podemos diagnosticar ni confirmar más que con la anatomía patológica.
 - Crecimiento pulmonar. Diversos estudios inciden en los beneficios que tiene la resección temprana de cualquier lesión pulmonar que ocupe espacio, para el normal crecimiento del resto de tejido pulmonar sano.

A pesar de todo, no hay un consenso acerca de qué hacer con un paciente asintomático que presenta una malformación pulmonar. *Michael Stanton et al.* ⁽³³⁾ Afirman que el riesgo de desarrollar síntomas en casos asintomáticos es pequeño. Sin embargo, la cirugía electiva está asociada con un mejor resultado que la cirugía de emergencia derivada de las complicaciones inherentes a la malformación pulmonar. A su vez, si se realiza una cirugía electiva, debe realizarse antes de los 10 meses. Aunque hasta ahora no se han identificado indicadores pronósticos en la literatura, un abordaje conservador puede ser apropiado para

lesiones pequeñas. *Monica Saavedra et al* ⁽⁶⁾. Nos propone el siguiente algoritmo de manejo terapéutico:

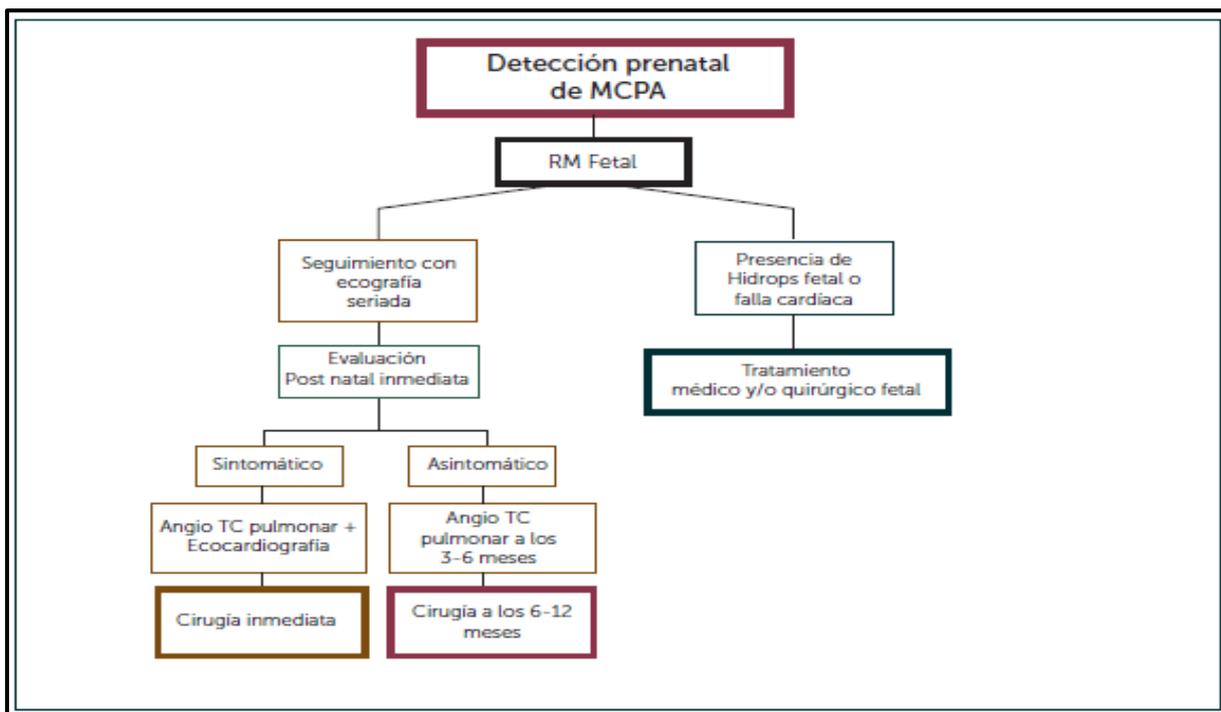


Figura 10: MCPA: malformación congénita pulmonar. *Saavedra M, Guelfand M. ENFOQUE ACTUAL DE LAS MALFORMACIONES PULMONARES. Revista Médica Clínica Las Condes*⁽⁶⁾

Una vez tomada la decisión de operar, se debe elegir qué tipo de abordaje quirúrgico realizar, siendo de elección la cirugía mínimamente invasiva mediante toracoscopia frente a la toracotomía por la menor comorbilidad asociada a la misma.

En cuanto al tratamiento de la malformación adenomatoide quística pulmonar, hay que tener en cuenta un aspecto fundamental que nos condicionará el modo de actuar: El cálculo del volumen ratio de la malformación congénita (CVR). Este parámetro es un indicador pronóstico y por tanto indicador de riesgo, es decir, un número en su cálculo mayor o igual de 1,6 anunciará un mayor riesgo de *hidrops fetalis* y por tanto un peor pronóstico y supervivencia, por lo que cambiaría el modo de actuar.

Para su cálculo necesitaríamos conocer el valor del volumen de la malformación adenomatoidea quística, cuya fórmula es: (Longitud x altura x anchura x 0,52). Finalmente, el valor del CVR se obtendría al dividir el valor del volumen de la malformación entre la circunferencia craneal.

De acuerdo con *Richard G. et al.* ^(34.) Este valor surge en un intento de protocolizar el modo de actuar, por lo que diversos estudios concuerdan en que el cálculo del CVR es primordial para llevar a cabo un correcto seguimiento del desarrollo de la lesión, de manera que afirma que un $CVR > 1,6$ conllevaría un 80% de riesgo de desarrollo de hidrops, en contraposición al 2% de riesgo si el CVR es menor de 1,6. La excepción que rompe con estos porcentajes son los quistes de gran tamaño, impredecibles en su crecimiento y expansión. A su vez, se ha observado que el crecimiento de la mayoría de las lesiones alcanza una meseta en la gráfica de crecimiento en torno a la semana 28 de gestación, por lo que se recomienda realizar un seguimiento ecográfico semanal a todas aquellas lesiones con un $CVR < 1,6$ hasta llegar a la semana 28. Para los fetos

con un CVR $>1,6$ se recomienda hacer dos ecografías semanales para monitorizar estrechamente el crecimiento.

Como hemos comentado en apartados anteriores, son las lesiones de gran tamaño las que con mayor frecuencia producen hidrops, ya que comprimen más fácilmente la vena cava y producen desplazamiento del mediastino. Esto puede verse exacerbado si la malformación adenomatoidea quística pierde proteínas en el líquido amniótico, lo que supondría una disminución de la presión oncótica, con el consiguiente desarrollo de edemas generalizados.

Han sido reportados casos en los que fetos con hidrops fetal han involucionado y han eliminado la malformación. Son casos extremadamente raros, por lo que la presencia del mismo hace necesaria la información a la madre del grave pronóstico que supone la nueva situación de su hijo.

Hay numerosos protocolos de actuación. *Richard G. et al.* ⁽³⁴⁾ Nos propone el protocolo del *Cincinnati children's hospital's fetal care centre*, donde nos encontraremos con dos escenarios a la hora de tratar la malformación adenomatoidea quística: ⁽³⁴⁾

- CRV $< 1,6$. Realizaremos una ecografía semanal hasta la semana 28. Posteriormente se evaluará el riesgo de compromiso de la vía aérea, para así saber si derivar al feto a una unidad de cuidados intensivos neonatal tras nacer. Si no hay signos de hipoplasia pulmonar o crecimiento de la lesión, se reducirá el número de ecografías a realizar.
- CRV $> 1,6$: En este caso, si el quiste es de gran tamaño realizaremos dos ecografías semanales. Como el feto tiene un alto riesgo de desarrollo de hidrops, se realizará antes de la semana 32 de gestación una toracocentesis o una colocación de un shunt toracoamniótico. Si en la ecografía no se visualiza un quiste dominante de gran tamaño, se puede considerar la administración de corticoides (betametasona, dexametasona), y llevar a cabo las dos ecografías semanales. En el caso de encontrar en alguna de ellas signos de hidrops, nos plantearemos:
 - o Si la lesión es sólida, daremos corticoides, y si responde, se llevará a cabo la intervención tipo *EXIT*, que consiste en la realización de una toracotomía y resecar la lesión a través de un soporte placentario. En el caso de que los corticoides no reduzcan la lesión, será recomendable llevar a cabo una cirugía fetal abierta.
 - o Si la lesión no es sólida, y hay signos de hidrops, llevaremos a cabo una toracocentesis evacuadora. Si no se soluciona será necesaria la realización de un shunt toracoamniótico (técnica controvertida ya que con las derivaciones toracoamnióticas, existe riesgo de parto prematuro, desplazamiento de la derivación o sepsis).
 - o En los casos en los que la evolución sea buena, será necesaria la observación de signos indirectos de compresión y desplazamiento del mediastino, así como de hipoplasia pulmonar.

En resumen, el tratamiento en el periodo postnatal, como hemos comentado anteriormente y como ocurre en todas las malformaciones pulmonares, hace una división entre pacientes

sintomáticos y asintomáticos. En los pacientes asintomáticos sigue sin haber un consenso sobre el modo de actuar; hay autores que avocan más por la observación periódica y prevención de las complicaciones, como las infecciones de repetición, por ser las más frecuentes, y otros autores que recomiendan la resección como tratamiento definitivo. Parece que la evidencia apoya más éste último, precisamente por la mejoría en la calidad respiratoria de los pacientes y por el riesgo de malignización que posee. Donde sí hay un consenso es en los pacientes sintomáticos, donde la resección quirúrgica mediante la lobectomía ^(34, 35) es la norma, si bien en algunos casos hay que individualizar, llegando incluso a la resección del segmento con la malformación en los pacientes candidatos: “lesionectomía” ⁽³⁵⁾. Se ha visto que cuanto antes se realice la intervención, preferiblemente antes de los 12 meses de edad, mejores resultados se obtendrá en los pacientes sintomáticos con graves problemas respiratorios, pues la realización de complicaciones como distres respiratorio con necesidad de ventilación mecánica son más frecuentes en este grupo de pacientes. ⁽⁶⁾

Finalmente, existen otros tratamientos que no están tan asentados en el manejo terapéutico y que aún se encuentran en investigación como por ejemplo la ablación percutánea con láser o la inyección percutánea de OK-432, un agente esclerosante, que ayuda a eliminar y disminuir el tamaño de las lesiones.

9. PRONOSTICO

El mayor factor pronóstico en la malformación adenomatoidea quística es el tamaño de la lesión, la cual es directamente proporcional al riesgo de aparición de hidrops fetal. Cuanto más grande es la lesión, mayor compresión de la vena cava ocasionará y más desplazará el corazón, sucesos fundamentales en la aparición de polihidramnios y finalmente hidrops. ^(27,36)

El pronóstico también dependerá del tipo malformación en función de la clasificación de Stocker: las lesiones de tipo I tienen un buen pronóstico general. En la lesión tipo II, son las anomalías asociadas las que determinan el pronóstico. Las lesiones de tipo III tienen un mal pronóstico, ya que generalmente son grandes y se presentan con compromiso cardiovascular. La afectación bilateral, asociada con hidropesía y anomalías congénitas asociadas (cromosomopatías, anomalías genitourinarias, cardíacas...) conlleva un pronóstico precario en los fetos que la presentan. ^(27, 36)

DISCUSIÓN

Tal y como hemos visto en la actualización del tema, la patología que hemos estudiado presenta una prevalencia e incidencia tan baja que parece oportuno pensar que, a pesar de los grandes avances de la medicina actual, siga siendo una enfermedad en la que puede haber controversia en cuanto al manejo terapéutico, así como diversas opiniones sobre el origen de la misma. Es así que vemos como en los pacientes que nacen y se presentan asintomáticos, unas guías optan por la abstención terapéutica con vigilancia periódica, y otras que prefieren el tratamiento quirúrgico para prevenir las futuras complicaciones que se conocen asociadas.

En un primer lugar, me parece importante recalcar un dato en el caso clínico que en ocasiones puede pasar desapercibido, se trata de la edad materna, un factor que se ha estudiado como factor de riesgo para la aparición de diversas anomalías en el feto. *Jan wahlfahrt et al.*⁽³⁸⁾ llevaron a cabo un estudio prospectivo donde se analizó la edad de las madres que llegaban al hospital con abortos espontáneos, embarazos ectópicos, mola hidatiforme y nacidos vivos, observándose que el riesgo de aborto espontáneo en las mujeres de 20 a 24 años era de un 8,9%, en contraposición a las mujeres de más de 45 años en las que el porcentaje se elevaba a más del 74% de abortos, viéndose además que a partir de los 42 años más de la mitad de los partos resultaban en pérdida fetal. También se constató un incremento del riesgo exponencial de embarazo ectópico y mola hidatiforme. Finalmente llegaron a la conclusión de que, en el análisis de 1.221.546 embarazos, los riesgos de pérdida fetal empezaban a aumentar en las gráficas a partir de los 30 años.⁽³⁸⁾

M. Loane et al. Analizaron el riesgo de padecer anomalías congénitas no cromosómicas y se observó que eran más frecuentes en las mujeres embarazadas menores de 20 años, con una prevalencia de 26,5 por cada 1000 nacidos vivos, en contraposición con los 22,6 por cada 1000 nacidos vivos en las mujeres con edad comprendida entre los 40 y 44 años.⁽³⁹⁾ Por otra parte, *R.J.M Snijders et al.* Observaron que, a medida que aumenta la edad materna, aumenta exponencialmente el riesgo de anomalías congénitas cromosómicas, como la trisomía del par 21, 13, 18 o síndrome de Turner, entre otros⁽⁴⁰⁾

Es un hecho que cada vez se concibe a una edad mayor. La demora en la concepción, hace que se tengan hijos a una edad en la que empiezan a ser más prevalentes enfermedades que influyen de manera directa en el embarazo, como son la diabetes o la hipertensión arterial. Aunque en la literatura se encuentren hallazgos contradictorios, se ha visto por ejemplo que la hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo de fetos pequeños o preeclampsia en la madre, así como la diabetes favorece el desarrollo de fetos macrosómicos. A su vez, aumenta con la edad el riesgo de placenta previa o *abruptio placentae*, con el consiguiente riesgo de pérdida fetal y aumento de la mortalidad materna. También aumenta con la edad la infertilidad tanto masculina como femenina, como por ejemplo una menor reserva ovárica funcional en las mujeres así como mutaciones que surgen de novo en los cromosomas sexuales, que son los que favorecen el desarrollo de las diversas anomalías fetales congénitas. La tasa de mortinatos parece duplicarse a finales de los 30 y aumenta a 3 a 4 veces a mediados de los 40 años. La tasa de mortalidad neonatal parece tener una leve asociación con la edad materna. Las anormalidades cromosómicas, especialmente las trisomías 13, 18 y 21, y las aneuploidías cromosómicas sexuales, aumentan exponencialmente con la edad materna a partir de los 30 años, alcanzando niveles del 1,4% a los 35 años, 1,9% a los 40 y 8,9% a los 45 años de acuerdo con los datos de amniocentesis.⁽⁴¹⁾

El caso que hemos expuesto parece corroborar la revisión de la literatura, pues estamos ante una paciente de 45 años que ha presentado 3 abortos espontáneos y que en el cuarto embarazo acaba con una interrupción voluntaria del mismo por el desarrollo fetal de una anomalía congénita. En definitiva, parece ser que las edades extremas (menos de 20 años y más de 40) van asociadas a un aumento de complicaciones obstétricas de todo tipo, tanto cromosómicas (más frecuente en

edades superiores a los 40 años), como no cromosómicas (levemente más frecuente en etapas de adolescencia).

Por otra parte, la enfermedad adenomatoidea quística pulmonar tipo 1 es la más frecuente, de manera que en nuestro caso se llegó a diagnosticar gracias a las características ecográficas que presentaba. De hecho, es la malformación pulmonar que más se diagnostica prenatalmente, gracias en parte a los avances en las técnicas diagnósticas. En cuanto a estas, la ecografía y el cribado prenatal combinado de los tres trimestres del embarazo, ha resultado crucial en el diagnóstico de muchas malformaciones intraútero. Mención especial requiere la ecografía, un dispositivo tan inocuo y útil que nos permite ver todo lo que ocurre en las etapas iniciales de la vida. *Hsing-Fen Tsai et al.* ⁽⁴²⁾ han ido más lejos y han llevado a cabo un estudio que compara las ventajas que ha tenido la incorporación de la ecografía en 3D con ultrasonidos con respecto a la ecografía en 2 D, de manera que concluyen que este nuevo avance permite diagnosticar en una media de dos semanas antes, la malformación adenomatoidea pulmonar.

A su vez, no debemos olvidar que el cribado de todas las posibles enfermedades no se encuentra solo la ecografía. En la paciente del caso clínico se le llevo a cabo un QF-PCR, cariotipo y arrays. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR) identifica, en menos de 24 h, las anomalías cromosómicas más frecuentes, buscadas en el cariotipo prenatal convencional: las alteraciones numéricas de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y. En definitiva, la QF-PCR propuesta es una herramienta útil para el diagnóstico rápido de aneuploidías. Además, sirve para rebajar la ansiedad materna hasta que el cariotipo tradicional esté informado y para tomar decisiones rápidas cuando se encuentran anomalías ecográficas avanzado el segundo trimestre del embarazo. Sin embargo, no permite detectar anomalías estructurales, mosaicismos de bajo nivel ni cromosomas marcadores. ⁽⁴³⁾ El cariotipo es el *Gold Standard* para el diagnóstico de las anomalías cromosómicas numéricas más frecuentes, observando el número, tamaño y forma de cromosomas en una extensión. El arrays consiste en el diagnóstico de las mismas anomalías o de otras menos frecuentes (arrays dirigidos) mediante el análisis de secuencias de ADN cromosómico alterado. ⁽⁴⁴⁾ Al ser normal se descartó todas las patologías que conllevan las anomalías cromosómicas en el cariotipo.

El caso clínico presentado acabó en interrupción voluntaria del embarazo dado el alto riesgo de muerte fetal por la aparición de signos de hidrops fetal en la ecografía. Puede surgir la duda de si se podía haber intervenido o detectado a tiempo el final tan ominoso que desarrolló el feto. La diversa literatura parece coincidir en que llegados al extremo de hidrops fetal, es muy difícil revertir la situación, tanto es así que *Dazhi Fan et al.* ⁽⁴⁵⁾ aseguran que el desarrollo de hidrops fetal no inmune presagia una tasa de mortalidad del 100% en presencia de una MAQP. Además, Aunque la resolución espontánea de hidropesías no inmunes ha sido informada, la resolución de hidrops en asociación con lesiones pulmonares son extremadamente raras. ⁽⁴⁵⁾ Es muy importante a la hora de abordar la enfermedad adenomatoidea quística el asesoramiento y la cooperación multidisciplinarios, pues son la base de una operación exitosa en muchas ocasiones. También es importante la correcta información a la familia de las consecuencias que puede tener la enfermedad para su hijo y para su propia salud, para que pueda tomar una decisión de la forma más coherente, segura y consensuada posible.

Hemos visto en el estudio de la enfermedad que el hidrops fetal es lo que marca el peor pronóstico y por tanto la supervivencia o no del paciente. No ocurre lo mismo con la presencia de polihidramnios y desplazamiento del mediastino, pues aunque supone una antesala de lo que puede ocurrir, es una situación que se puede revertir con una intervención intraútero. *Hung-Wen Chen et al.* ⁽⁴⁶⁾ añade otras dos situaciones que indican un pobre pronóstico: la ya conocida presencia de hidrops fetal y la hipoplasia pulmonar (si $<0,25$ en la relación pulmón hipoplásico y área total del tórax). ⁽⁴⁶⁾

Si hacemos hincapié en la principal causa de muerte y mal pronóstico de la enfermedad adenomatoidea quística pulmonar, es decir, en el hidrops fetal, vemos en literatura que son

muchas las patologías que pueden provocar en el feto hidrops fetal. Dejando a un lado las causas de hidrops fetal inmune por incompetencia materno-fetal por el grupo RH, nos centraremos en las causas de hidropesía no inmune (85-90% de los casos, supone la mayoría gracias a la inmunización de la madre en la hidropesía inmune). El hidrops consiste en la acumulación de líquido extravascular dentro de dos o más cavidades corporales en el útero. La hidropesía puede ser el resultado de diversas anomalías congénitas subyacentes que causan aumento de la presión vascular central, disminución del flujo linfático o disminución de la presión oncótica del plasma (lesiones ocupantes de tórax que comprimen el mediastino hasta tumores altamente vascularizados que aumentan la demanda cardíaca), lo que produce un desequilibrio neto del movimiento del líquido entre los compartimentos intravascular e intersticial. *S Christopher Derderian et al.* afirman que aunque la hidropesía se ha considerado un precursor de la muerte fetal, los avances en el tratamiento fetal han mejorado los resultados de enfermedades como el hidrotórax primario y las masas de tórax. Sin embargo, la mortalidad aún se aproxima al 40-50% cuando se consideran fetos hidrópicos en general, por lo que predecir la supervivencia sigue siendo un desafío. A su vez subrayan la importancia de la ecografía y la ecocardiografía, pues se han utilizado para predecir los resultados y dictar el tratamiento para fetos con anomalías congénitas, especialmente en el contexto de hidropesía. Dan especial interés a la ecocardiografía y la flujometría Doppler para evaluar los efectos hemodinámicos que puedan provocar las distintas anomalías congénitas, siendo posibles predictores de supervivencia. En resumen, *S Christopher Derderian et al.* concluyen en su estudio que la supervivencia en la hidropesía depende de la enfermedad subyacente, las terapias fetales disponibles para resolver la misma y la edad gestacional del parto; y no las manifestaciones anatómicas específicas de la hidropesía. ⁽⁴⁷⁾

Con este último estudio surgió la pregunta de cuál es la etiología que mejor pronóstico ofrece en aquellos pacientes que acaban en hidrops fetal no inmune. *Randenberg et al.* afirma en su estudio que: el principal determinante del riesgo de mortalidad es la etiología subyacente y que, aunque no hay cambios pronósticos significativos en la mayoría de las patologías que desembocan en hidrops (genética, cromosómica, hematológica), si se ha visto que existen algunas que mejoran el pronóstico (como por ejemplo las anomalías congénitas linfáticas o el hidrops provocado por arritmias fetales). ⁽⁴⁸⁾

CONCLUSIONES

1. La malformación adenomatoidea quística congénita (MAQP) pulmonar es una patología extremadamente rara, con una incidencia de 1 cada 10.000-35000 embarazos. No obstante, es la más frecuente de todas las anomalías congénitas pulmonares.
2. Existen cuatro tipos de MAQP, clasificadas en función de su aspecto macroscópico, microscópico e histológico. La más frecuente de las cuatro es la MAQP tipo 1.
3. La etiopatogenia de la enfermedad se explica por una interacción anómala entre el desarrollo del mesénquima y epitelio pulmonar.
4. El diagnóstico diferencial debe realizarse con las siguientes anomalías congénitas pulmonares: agenesia y aplasia pulmonar, hipoplasia pulmonar, quiste broncogénico, enfisema lobar congénito, secuestro broncopulmonar y la hernia diafragmática congénita.
5. La MAQP suele ir asociada a otras malformaciones congénitas, destacando el riesgo aumentado de desarrollo de neoplasias pulmonares en la MAQP tipo 1.
6. El tratamiento de la MAQP depende de la presencia de síntomas o no. Intraútero la administración de corticoides es controvertida, si bien parece ser útil en los quistes pequeños. La presencia de signos de mal pronóstico como hidrops fetal o fallo cardíaco en el feto precisa la realización de cirugía inmediata. En el periodo postnatal, la presencia de síntomas precisa de tratamiento de soporte ventilatorio así como de pruebas complementarias (angio-TC pulmonar y ecocardiograma) previo a la cirugía. El estado asintomático postnatal crea controversia en cuanto qué hacer, si bien se ha visto que la cirugía antes de los 12 meses mejora el pronóstico y previene las complicaciones.
7. Es necesario un manejo multidisciplinar una vez se ha diagnosticado la MAQP. El correcto diagnóstico y seguimiento hace posible una adecuada intervención a tiempo, si bien es cierto que el desarrollo de hidrops fetal ensombrece el pronóstico a pesar de los grandes avances terapéuticos de los que se dispone.

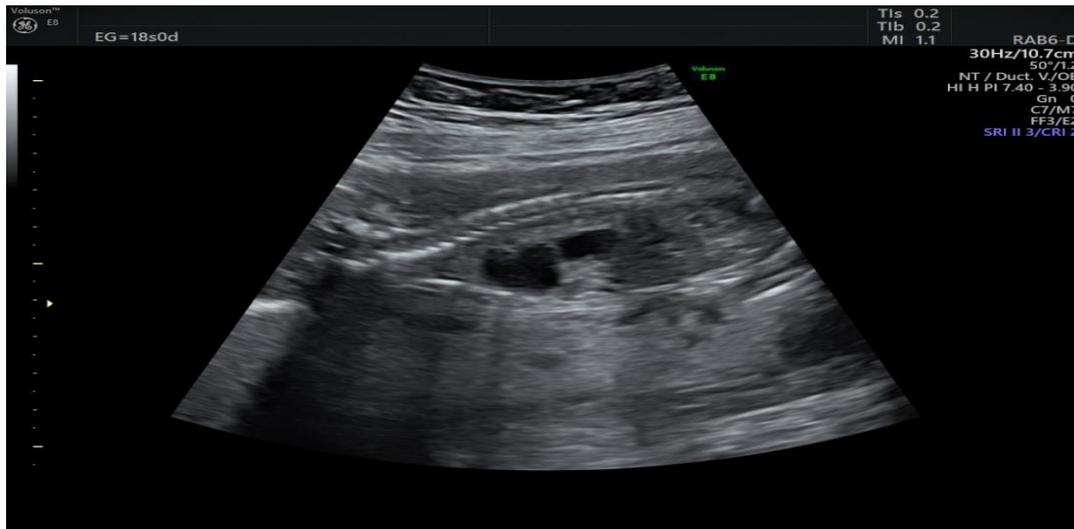
BIBLIOGRAFÍA

1. Moore KL, Persaud T, Torchia M. Embriología clínica. 10th ed. España: Elsevier; 2016.
2. Sadler T. Langman. 8th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004.
3. Iñiguez F, Sánchez I. Desarrollo pulmonar. Sociedad chilena de neumología pediátrica. 2008; 148-155.
4. Hübner Guzmán M, Ramírez Hernández R, Nazer Herrera J. Malformaciones congénitas. Diagnóstico y manejo neonatal. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2004.
5. San Vicente B, Bardají C, Obiols P, Abad P, Rigol S. Malformación adenomatoidea quística: ¿Somos capaces de prever su evolución? Servicio de Cirugía Pediátrica Corporación Sanitaria Parc Taulí Sabadell. 2009;22:87-92.
6. Saavedra M, Guelfand M. Enfoque actual de las malformaciones pulmonares. Revista Médica Clínica Las Condes. 2017;28(1):29-36.
7. Rivas Rivera I, Rodríguez Balderrama I, Rodríguez Bonito R. Malformación adenomatoidea quística: diagnóstico prenatal. Medicina Universitaria. 2007;9(37):198-202.
8. Guzmán-Vélez J, Ossa-Galvis M. Malformación congénita de la vía aérea pulmonar. Revista CES medicina. 2014;28(2):283-292.
9. Fajardo-Ochoa F, Peralta-Valdez I, Jiménez-y Felipe J, Olivas-Peñuñuri M. Malformación adenomatoidea quística pulmonar. Boletín clínico hospital infantil del Estado de Sonora. 2010;27(1):67-73.
10. Sahu S, Muthuvel S, Naware S, Dhavala S. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung. Medical Journal Armes Forces India. 2008;64(3):268-269.
11. Di Prima F, Bellia A, Inclimona G, Grasso F, Teresa M, Cassaro MN. Antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM): Research Review. Journal of Prenatal Medicine. 2012;6(2):22-30.
12. Gracia Remiro R, Santana Rodríguez C, Herrera Martín M, Urbón Artero A, Ayala Curiel J, Jiménez Moya A. et al. Malformación adenomatoidea quística: Dos formas clínicas de presentación. Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León. 2000;40:176-180.
13. Chen W, Yeh G, Tsai H, Hsieh C. Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformations: Evolution and outcome. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2009;48(3):278-281.
14. Borja Urbano G, Pérez Pérez G, Andrés Martín A, González González J, Navarro Merino M. Malformación adenomatoidea quística pulmonar. Presentación de un caso en un lactante con crecimiento rápido de la lesión. Vox Paediatrica. 2011;18(2):71-78.
15. Mehta A. Congenital cystic adenomatoid malformation: A tertiary care hospital experience. Journal of clinical and diagnostic research. 2016;10(11):1-4.
16. Sfakianaki A, Copel J. Congenital cystic lesions of the lung: Congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary Sequestration. Reviews in Obstetrics and Gynecology. 2012;5(2):85-93.
17. Amat Villegas I, Lobo Morán C, Vaquero M. Malformación adenomatoidea quística pulmonar: actualización de la entidad a propósito de cinco casos. Cirugía Pediátrica. 2008;21:46-48.
18. Ankers D, Sajjad N, Green P, McPartland J. Antenatal management of pulmonary hyperplasia (congenital cystic adenomatoid malformation). Case Reports. 2010;2:1-5.

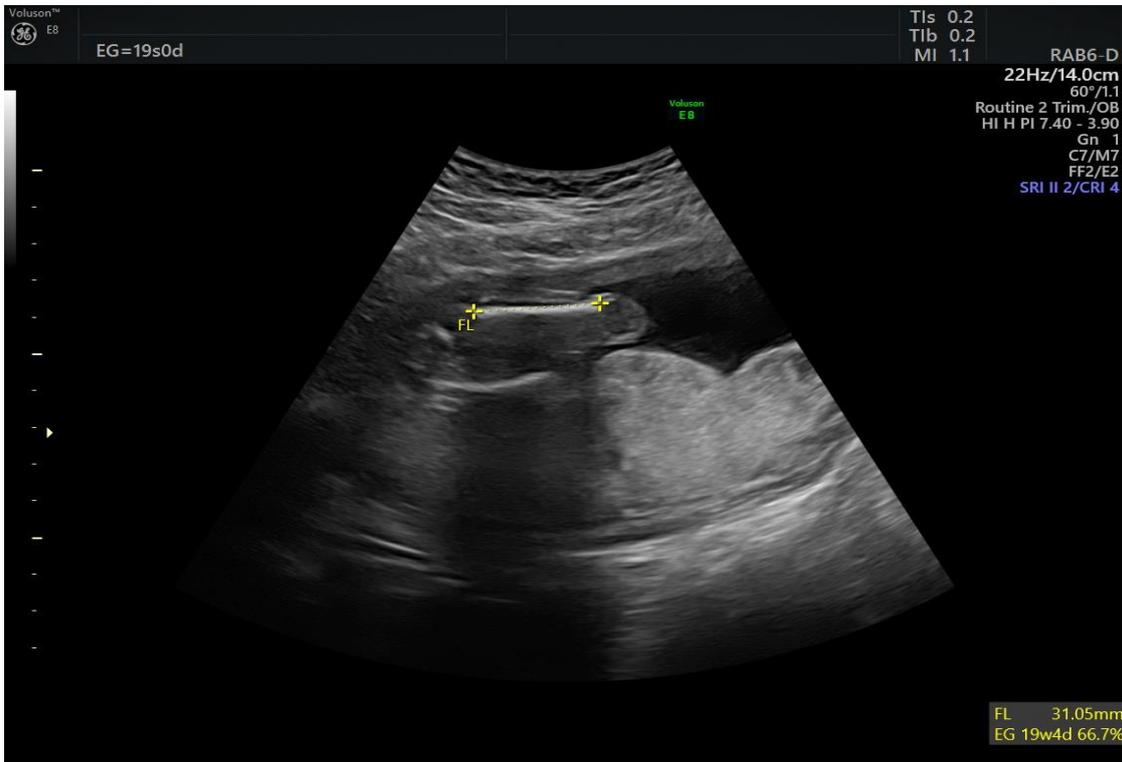
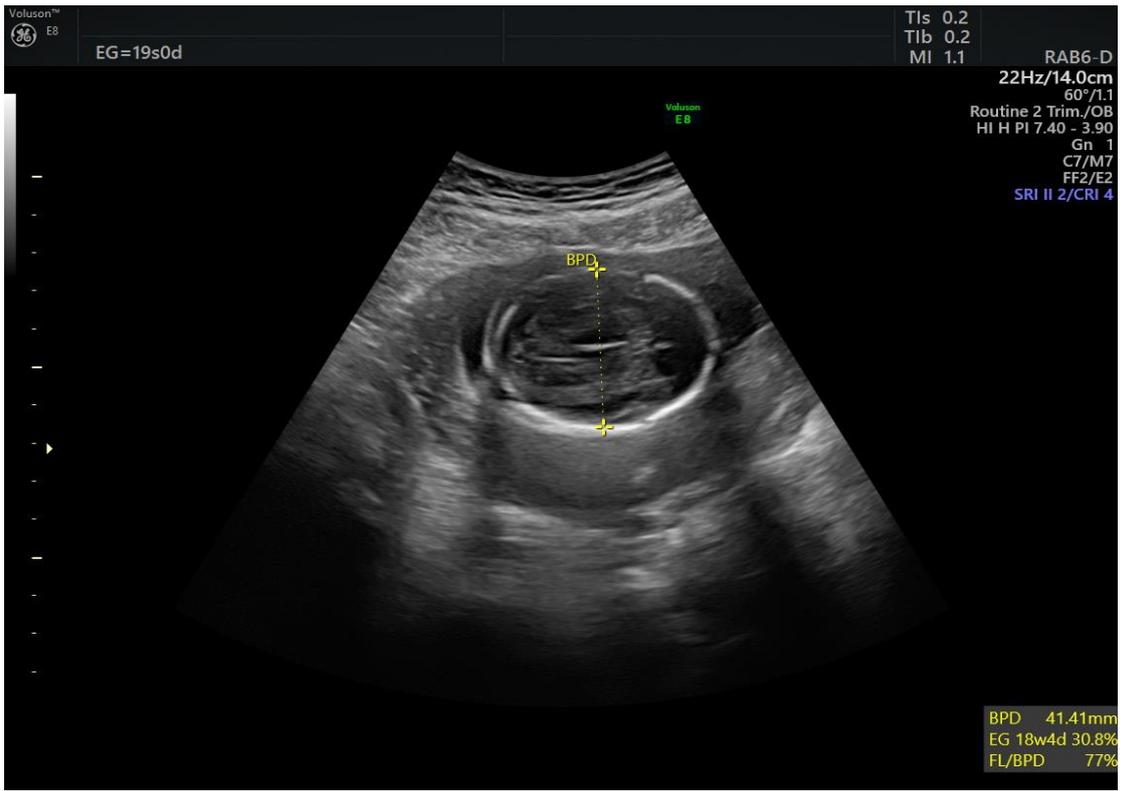
19. Cruz Hernández M. Manual de pediatría para médicos de atención primaria. 3rd ed. Barcelona: Océano/Ergón; 2013.
20. Aditi J, Anand k, Saurabh S, Ashok k. Congenital cystic lung diseases. Journal of clinical imaging science [Internet]. 2013 [citado 17 Mayo 2018];3:1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625881/>
21. Reis A, Ribeiro F, Schultz R. Congenital cystic adenomatoid malformation type I. Autopsy Case Report. 2015;5(3):21-26.
22. Norris M. Congenital cystic adenomatoid malformation. Australasian Journal of Ultrasound in Medicine. 2009;12(3):39-41.
23. Lezmi G, Verkarre V, Khen-Dunlop N, Vibhushan S, Hadchouel A, Rambaud C et al. FGF10 Signaling differences between type I pleuropulmonary blastoma and congenital cystic adenomatoid malformation. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013;8(1):130.
24. Odev K, Ozbiner H, Pekcan S, Altinok T, Batur A, Guler I. Cystic and cavitary lung lesions in children: Radiologic findings with pathologic correlation. Journal of clinical imaging science [Internet]. 2013 [citado 17 Mayo 2018];3(1):60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3935260/>
25. Escobar F, Fuentes F, Urzúa C, Capetillo M. Malformación adenomatoidea quística pulmonar de presentación tardía: revisión del tema y presentación de un caso. Revista Chilena de Radiología. 2010;16(4):190-194.
26. Feijó Andrade C, Paiva da Costa Ferreira H, Bueno Fischer G. Congenital lung malformations. Jornal brasileiro de pneumologia [Internet]. 2011 [citado 17 Mayo 2018];37(2):1-3. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132011000200017&script=sci_arttext&tlng=en
27. Chikkannaiah P, Kangle R, Hawal M. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung: Report of two cases with review of literature. Lung India [Internet]. 2013 [Citado 17 Mayo 2018];30(3):215-218. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775204/>
28. De Agostini Cicognani M, Levy Mizraji R. Malformación adenomatosa quística pulmonar. Diagnóstico prenatal y evolución de un caso. Revista Médica del Uruguay. 2005;21(2):159-163.
29. Reynoso Argueta E, Hernández Nájera B, Barriga León J, Barrera Martínez I. Malformación adenomatoide quística en un recién nacido. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista Médica del Hospital General de México. 2008;71(1):36-41.
30. Ishida M, Okabe H, Tezuka N, Kagotani A, Yoshida K, Iwai M et al. Mucinous bronchioloalveolar carcinoma with K-ras mutation arising in type 1 congenital cystic adenomatoid malformation: a case report with review of the literature. International Journal of Clinical & Experimental Pathology. 2013;6(11):2597-2602.
31. Jones K, Teo Y, Lakhoo K. An interesting finding in a congenital cystic adenomatoid malformation. BMJ Case Reports. 2012;22(1):1-2.
32. Lantuejoul S, Nicholson A, Sartori G, Piolat C, Danel C, Brabencova E, et al. Mucinous cells in type 1 pulmonary congenital cystic adenomatoid malformation as mucinous bronchioloalveolar carcinoma precursors. The American Journal of Surgical Pathology. 2007;31(6):961-969.
33. 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. Journal of Pediatric Surgery [Internet]. 2009 [Citado 17 Mayo 2018];44(5):1027-1033. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5159470/>

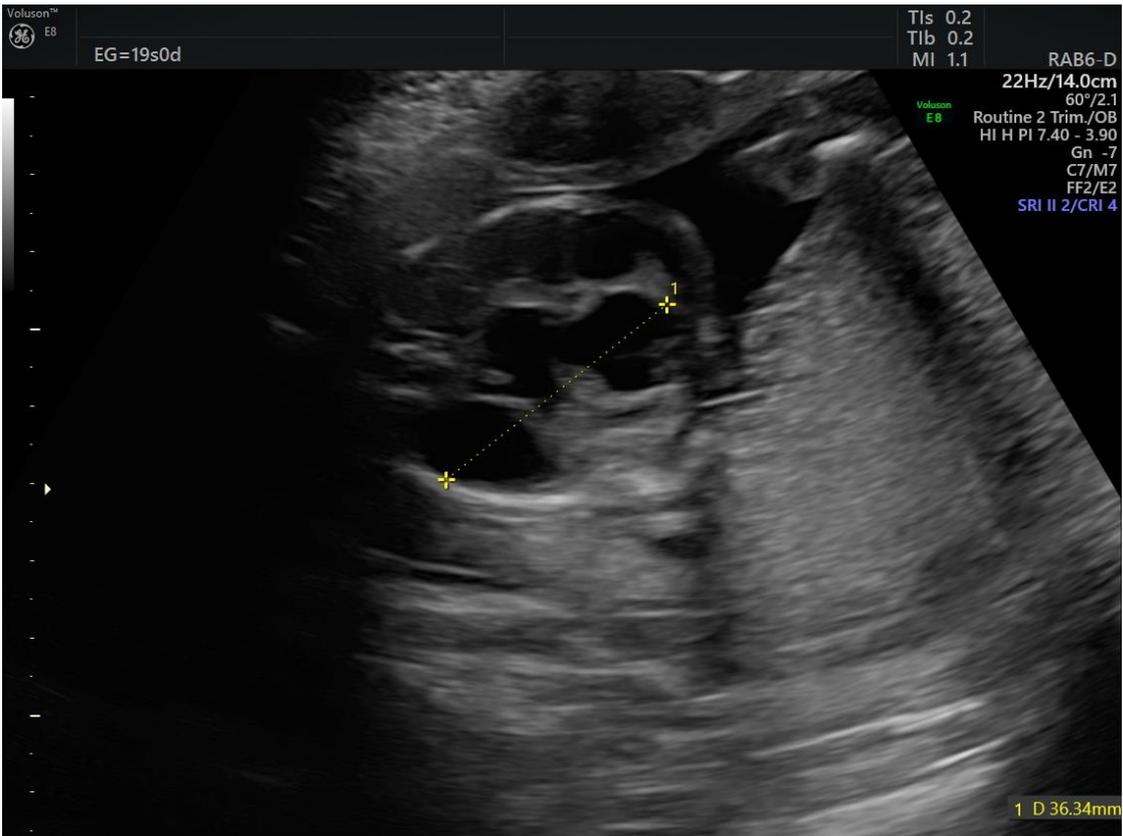
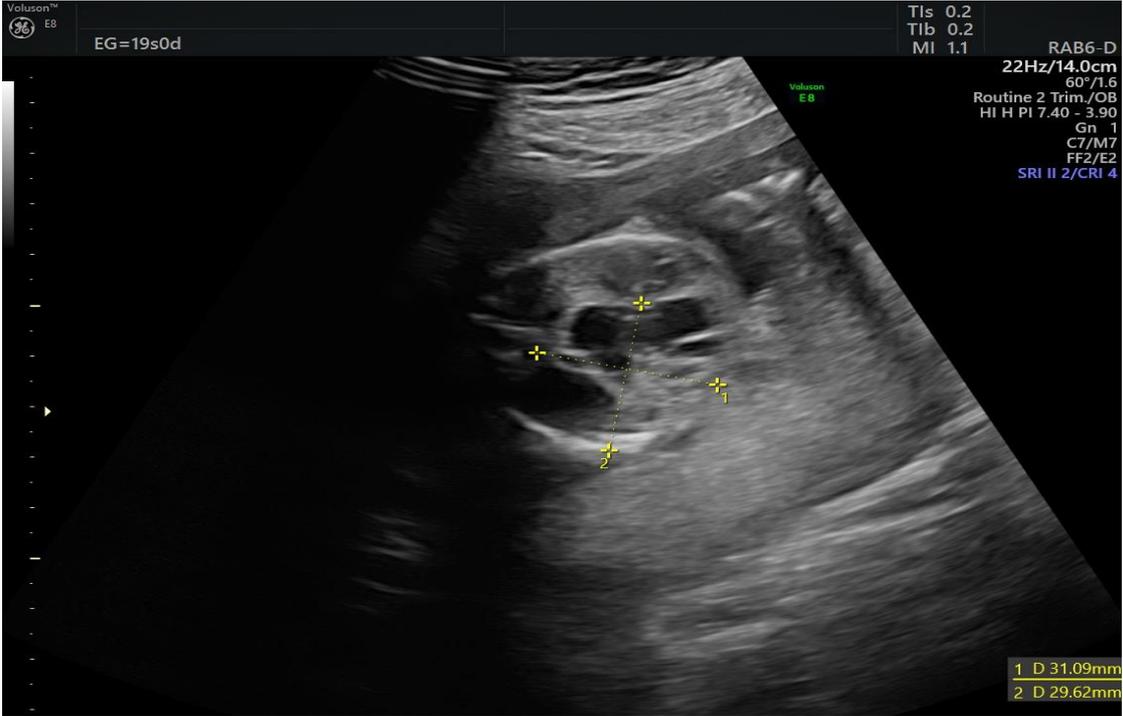
34. Azizkhan R, Crombleholme T. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatric Surgery International*. 2008;24(6):643-657.
35. Khosa J, Leong S, Borzi P. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: indications and timing of surgery. *Pediatric Surgery International*. 2004;20(7):505-508.
36. Bunduki V, Ruano R, Marques da Silva M, Miguez J, Miyadahira S, Gilberto Maksoud J et al. Prognostic factors associated with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Prenatal Diagnosis*. 2000;20(6):459-464.
37. Lavazzo C, Eleftheriades M, Bacanu A, Hassiakos D, Botsis D. Congenital cystic adenomatoid malformation: Is there a need for pregnancy termination?. *Case Reports in Medicine*. 2012;2012:1-3.
38. Andersen A. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-1712.
39. Loane M, Dolk H, Morris J. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies: An international journal of Obstetrics & Gynaecology. 2009;116(8):1111-1119.
40. Snijders R, Sebire N, Nicolaides K. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal diagnosis and therapy*. 1995;10(6):356-367.
41. Hansen J. Older maternal age and pregnancy outcome. *Obstetrical and Gynecological survey* [Internet]. 1986 [citado 17 mayo 2018];41(11):726-742. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2950347>
42. Tsai H, Cheng Y, Ko H, Kang L, Tsai P, Yu C et al. Prenatal diagnosis of fetal congenital cystic adenomatoid malformation of the lung using three-dimensional ultrasound: comparison between the 20th and 21st centuries. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;52(1):90-96.
43. Iguaz Pascual F, Fernández de Miguel M, Borque de Larrea L. Valoración de una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR) para el diagnóstico rápido de aneuploidías. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2009;2(4):169-177.
44. Saldarriaga-Gil W. De la observación microscópica de los cromosomas en el cariotipo a los array-CGH en el diagnóstico prenatal. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2013;64(3):327-322.
45. Fan D, Wu S, Wang R, Huang Y, Fu Y, Ai W et al. Successfully treated congenital cystic adenomatoid malformation by open fetal surgery. *Medicine*. 2017;96(2):5865.
46. Chen H, Hsu W, Lu F, Chen P, Jeng S, Peng S et al. Management of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration in newborns. *Pediatrics & Neonatology*. 2010;51(3):172-177.
47. Derderian S, Jeanty C, Fleck S, Cheng L, Peyvandi S, Moon-Grady A et al. The many faces of hydrops. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015;50(1):50-54.
48. Randenberg A. Nonimmune hydrops fetalis part I: Etiology and pathophysiology. *Neonatal network: The Journal of Neonatal Nursing*. 2010;29(5):281-295.

ANEXO 1



ANEXO 2.





ANEXO 3.

