

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

Marina Melo Gonçalves

Desafios na reclassificação anatomopatológica da
malformação congênita de vias aéreas pulmonares

Porto Alegre
2020

Marina Melo Gonçalves

Desafios na reclassificação anatomopatológica da
malformação congênita de vias aéreas pulmonares

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador:

Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade

Coorientador:

Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer

Linha de pesquisa:

Cirurgia torácica pediátrica

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Gonçalves, Marina Melo
Desafios na reclassificação anatomopatológica da
malformação congênita de vias aéreas pulmonares /
Marina Melo Gonçalves. -- 2020.
107 f.

Orientador: Cristiano Feijó Andrade.
Coorientador: Gilberto Bueno Fischer.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2019.

1. Malformação congênita de vias aéreas pulmonares.
2. Avaliação anatomopatológica das malformações
pulmonares. 3. Blastoma pleuropulmonar. I. Andrade,
Cristiano Feijó, orient. II. Fischer, Gilberto Bueno,
coorient. III. Título.

Marina Melo Gonçalves

Desafios na reclassificação anatomopatológica da
malformação congênita de vias aéreas pulmonares

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Ciências Pneumológicas
da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, como requisito
parcial para a obtenção do título de Mestre
em Ciências Pneumológicas.

Orientador:
Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade
Coorientador:
Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer

Linha de pesquisa:
Cirurgia torácica pediátrica

Aprovada em: 13 dez. 2019.

Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade – Orientador

Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer – Coorientador

Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin – UFRGS

Prof. Dr. Paulo Maróstica – UFRGS

Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto – PUC-RS

DEDICATÓRIA

A Deus, inteligência suprema, cujo amor me possibilitou chegar até aqui;

Aos meus pais, Carlos Frederico e Maria Auxiliadora, que tanto me apoiaram e suportaram a saudade de me ter tão longe de casa;

Às minhas irmãs, Lívia e Carolina, pelo carinho e pelos momentos de risadas, que acalentaram os momentos difíceis da minha caminhada;

A todos os meus demais familiares, que compreenderam a necessidade da ausência em momentos importantes e me deram coragem para prosseguir;

Aos meus amigos, que contribuíram para que eu me sentisse acolhida e tivesse forças para concluir meus objetivos;

Aos meus professores, em especial ao meu orientador, Dr. Cristiano Andrade, e ao Dr. Gilberto Fischer, e também para todos aqueles que acreditaram no meu potencial, fazendo com que eu confiasse que era possível conseguir o que tanto almejei;

Aos meus colegas de trabalho, por auxiliarem em momentos em que necessitei estar ausente;

Aos meus pacientinhos, pequenos professores da vida, que me ensinaram o quanto o exercício da Medicina pode ser gratificante, contribuindo de diversas formas para que eu me tornasse uma médica melhor;

A todos os funcionários do PPG da Pneumologia, em especial ao Marco, por tantas conversas e por me auxiliar e me incentivar quantas vezes fossem necessárias;

Aos professores do PPG, pelo conhecimento transmitido e pela oportunidade que me deram de crescer cientificamente;

A todos os funcionários da Santa Casa e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho;

E a Cezar Augusto dos Santos, pelo apoio incondicional e ensinamentos que vão além da Medicina, cujo incentivo me auxiliou a concluir todas as etapas de minha formação até este momento. Obrigada por ter acreditado em mim até o fim.

AGRADECIMENTOS

À equipe do arquivo médico da Santa Casa, chefiada por Carlos Andretta, que não mediu esforços para que esta pesquisa se concretizasse;

Ao estatístico Luciano Guimarães, pela paciência e pelo compromisso profissional;

Aos professores Dr. José de Jesus Peixoto Camargo e Dr. José Carlos Felicetti, chefes do Serviço de Cirurgia Torácica do Pavilhão Pereira Filho, da Santa Casa de Porto Alegre, por terem gentilmente cedido seus casos de CPAM para a composição da coorte aqui apresentada;

À equipe do setor de Patologia da Santa Casa, em especial à Dra. Bianca Furian, pelo auxílio na revisão dos casos e pela disponibilidade para a elaboração dos trabalhos realizados;

À Dra. Thais Mauad, que revisou os casos com dedicação, o que possibilitou a realização deste estudo, não se furtando da discussão dos casos duvidosos e das alterações diagnósticas que ocorreram;

Ao Dr. Louis Dehner, do *International Pleuropulmonary Blastoma Registry* em Minnesota, EUA, que revisou dois casos complexos e nos auxiliou em um importante esclarecimento diagnóstico;

A todos aqueles que, entendendo a relevância da pesquisa, a apoiam e dela não desistem, acreditando que um futuro melhor não existe sem que haja incentivo, preservação e melhoria da Educação, em todos os seus âmbitos.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive”.*

Fernando Pessoa

RESUMO

As malformações congênitas pulmonares (MCP) ocorrem devido ao desenvolvimento aberrante intrauterino, a partir de falhas do desenvolvimento do intestino primitivo e sua diferenciação em sistema respiratório. Dentre as doenças císticas congênitas, a malformação congênita das vias aéreas pulmonares (*congenital pulmonary airway malformation* – CPAM), anteriormente denominada como malformação adenomatóide cística congênita (*congenital cystic adenomatoid malformation* – CCAM), possui lugar de relevância clínica e epidemiológica. Apesar de representar desordem incomum, corresponde a aproximadamente 30% das malformações pulmonares congênitas. A apresentação clínica da CPAM é variada, podendo ser identificada ainda no período pré-natal a partir do exame de ultrassonografia morfológica, ou até mesmo permanecer assintomática até a idade adulta. Dentre os diagnósticos diferenciais da CPAM, encontram-se o sequestro pulmonar, a hérnia diafragmática congênita, o cisto broncogênico, o enfisema lobar congênito e o enfisema intersticial localizado, além de pneumatoceles pós-infecciosas e o blastoma pleuropulmonar. Em 1977, Stocker, propôs uma classificação em três subtipos de acordo com os achados histológicos, que foi expandida para cinco subtipos em 2002. Esta ainda é a classificação mais utilizada para as descrições anatomopatológicas da CPAM na atualidade. Nenhum estudo de revisão até o momento avaliou possíveis mudanças no diagnóstico histopatológico da doença após a revisão e reestruturação da sua classificação. Este fato, aliado à escassez de estudos na América Latina sobre o tema, justificam a realização dos trabalhos aqui expostos. Desse modo, foram realizadas uma revisão das classificações da CPAM e um estudo de coorte pediátrica, com pacientes que apresentaram diagnóstico anatomopatológico de CPAM/CCAM. Foram avaliadas as características da população estudada, além da revisão das lâminas e blocos de material anatomopatológico, com vistas à reclassificação das lesões e avaliação das possíveis mudanças diagnósticas. Trinta e nove pacientes foram inicialmente incluídos, dos quais vinte e quatro tiveram material anatomopatológico revisado. Foram observadas onze alterações diagnósticas após a revisão, inclusive a descoberta de dois pacientes portadores de blastoma pleuropulmonar tipo I e II.

Palavras-chave: malformação congênita de vias aéreas pulmonares, blastoma pleuropulmonar, classificação histológica.

ABSTRACT

Congenital pulmonary malformations (CPM) occur due to aberrant intrauterine development, caused by deficits in the development of the foregut and its differentiation in respiratory system. Among congenital cystic diseases, congenital pulmonary airway malformation (CPAM), previously called congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM), has clinical and epidemiological relevance. Although it represents an unusual disorder, it corresponds to approximately 30% of the congenital pulmonary malformations. The clinical presentation of CPAM is diversified and can be identified even in the prenatal period from the morphological ultrasound examination or it can remain asymptomatic until adulthood. Differential diagnoses of CPAM comprise pulmonary sequestration, congenital diaphragmatic hernia, bronchogenic cyst, congenital lobar emphysema and localized interstitial emphysema, as well as postinfectious pneumatoceles and pleuropulmonary blastoma. In 1977, Stocker proposed a classification of CPAM into three subtypes according to the histological findings, which was expanded to five subtypes and in 2002. This is still the most commonly used classification for anatomopathological descriptions of CPAM today. No review studies have yet evaluated possible changes in the histopathological diagnosis of the disease, following the revised and restructured classification. This fact, allied to the scarcity of publications in Latin America about this disease, justify the accomplishment of the study presented here. Thus, we did a review of the CPAM's classification and a pediatric cohort study was performed with patients who presented pathological diagnosis of CPAM/CCAM. The characteristics of the studied population were evaluated, as well as the revision of the slides and blocks of anatomopathological material, with the aim of the reclassification of the lesions and evaluation of possible diagnostic changes. Thirty-nine patients were initially included, of whom twenty-four had reviewed material. Eleven diagnostic alterations were observed after the review, including the discovery of two patients with pleuropulmonary blastoma type I and II

Key words: congenital pulmonary airway malformation, pleuropulmonary blastoma, histological classification.

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1 – Algoritmo para a definição diagnóstica e conduta para lesão cística pulmonar (BPP vs CPAM)	32
---	----

ESTUDO DE REVISÃO

Figura 1 – CPAM tipo 1 (classificação de Stocker) afetando o lobo inferior direito. A: raio-x, ântero-posterior. B: CT, plano coronal.....	80
Figura 2: CPAM tipo 2 (Stocker) ou tipo cistos pequenos (Langston). A e B: TC, plano coronal. C: CPAM após remoção cirúrgica.....	87

APÊNDICE

Figura 1 – Curva ROC para idade na cirurgia (meses) em pacientes graves	106
Figura 2 – Curva ROC para idade gestacional (semanas) em pacientes graves....	106
Figura 3 – Curva ROC para peso na cirurgia para pacientes graves.....	106

LISTA DE QUADROS E TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1 – Estágios do desenvolvimento pulmonar e escala temporal.....	17
Quadro 2 – Grupos de malformações pulmonares.....	21
Quadro 3 – Classificação da CPAM e características gerais.	24
Quadro 4 – Genes relacionados à CPAM.	29
Quadro 5 – Diferenças entre CPAM 4 e BPP tipo I.	31

ESTUDO CLÍNICO

Tabela 1 – Dados descritivos.	55
Tabela 2 – Achados anatomopatológicos iniciais.	57
Tabela 3 – Achados anatomopatológicos após a revisão.	58
Tabela 4 – Mudanças diagnósticas após a revisão.	58

ESTUDO DE REVISÃO

Tabela 1 – Achados histopatológicos em pacientes com CCAM.....	81
Quadro 1 – Estruturas histológicas da CPAM.....	81
Quadro 2 – Diferenças entre CPAM 4 e BPP tipo I.....	83
Quadro 3 – Classificação de Langston das malformações pulmonares.....	86

APÊNDICES

Tabela 1 – Histórico médico pregresso.	94
Tabela 2 – Achados clínicos pré-operatórios.	94
Tabela 3 – Exame físico pré-operatório.....	95
Tabela 4 – Diagnóstico por imagem.....	95
Tabela 5 – Dados cirúrgicos e pós-operatórios.	96
Tabela 6 – Complicações cirúrgicas.	96
Tabela 7 – Comparação entre os grupos de pacientes revisados e não revisados: variáveis contínuas.	98
Tabela 8 – Comparação entre os grupos de pacientes revisados e não revisados: variáveis categóricas.	99
Tabela 9 – Comparação entre os grupos CPAM do grupo revisado: variáveis contínuas.	101

Tabela 10 – Comparação entre os grupos CPAM do grupo revisado: variáveis categóricas.	103
Tabela 11 – Pontos de corte e áreas das curvas ROC.	107

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BMP4¹ – *Bone Morphogenetic Protein 4* ou proteína morfogênica óssea 4
- BPP – Blastoma Pleuropulmonar
- CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
- CCAM² – *Congenital Cystic Adenomatoid Malformation*, ou Malformação Adenomatóide Cística Congênita
- CD56¹ – *Molecular Marker of Cluster of Differentiation 56*, ou Marcador Molecular de Cluster de Diferenciação 56
- CIVD – Coagulação Intravascular Disseminada
- CLHL¹ – *Congenital Large Hyperlucent Lobe* ou Lobo Hiperlucente Grande Congênito
- CPAM¹ – *Congenital Pulmonary Airways Malformation*, ou Malformação Congênita das Vias Aéreas Pulmonares
- CSL¹ – *Congenital Small Lung*, ou Pulmão Pequeno Congênito
- CTM¹ – *Congenital Thoracic Malformation* ou Malformação Torácica Congênita
- DICER1³ - Endoribonuclease responsável pela produção de microRNAs maduros
- DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- FABP-7¹ – *Fatty Acid Binding Protein Gene*, ou Gene da Proteína Ligante de Ácido Graxo
- FGF7, FGF9, FGF10¹ – *Fibroblast Growth Factor 7, 9, 10*, ou Fator de Crescimento de Fibroblastos 7, 9, 10
- FGFR2b¹ - *Fibroblast Growth Factor Receptor Subunit 2b*, ou Subunidade 2b do Receptor do Fator de Crescimento de Fibroblastos
- GATA6¹ - *Zinc Finger Transcription Factor of Gene GATA*, ou Fator de Transcrição em Dedos de Zinco do gene GATA
- GDNF - *Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor*, ou Fator Neurotrófico Derivado de Células Gliais
- HCSA – Hospital da Criança Santo Antônio
- HOX – Gene Homeobox (homônimo do inglês)
- Hoxb-5 – Gene Homeobox B5 (homônimo do inglês)
- IBM© - *International Business Machines Corporation*
- IVAS – Infecção de Vias Aéreas Superiores
- KRAS¹ - *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog* ou Homólogo Kirsten do Oncogene Viral de Sarcoma de Rato

LID – Lobo Inferior Direito

LIE – Lobo Inferior Esquerdo

LM – Lobo Médio

LSD – Lobo Superior Direito

LSE – Lobo Superior Esquerdo

MACC – Malformação Adenomatóide Cística Congênita (idem CCAM)

MCP – Malformações Congênitas Pulmonares

Nkx2 – *Homeobox Protein Nkx2 Gene*, ou Gene da Proteína Homeobox Nkx2

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCA – Persistência do Canal Arterial

PCR – Parada Cardiorrespiratória

PDGF-B¹ – *Platelet-derived Growth Factor Subunit B*, ou Gene da Subunidade B do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

PDGF-BB¹ - *Platelet-derived Growth Factor composed by two Subunits B*, ou Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas composto por duas subunidades B

POA – Porto Alegre

PPB – *Pleuropulmonary Blastoma*

PPBregistry¹ – *International Pleuropulmonary Blastoma Registry*, ou Registro Internacional de Blastoma Pleuropulmonar

PR – Paraná

RLL – Right Lower Lobe

RM – Ressonância Magnética

ROC¹ – *Receiver Operating Characteristic Curve*, ou Curva Característica de Operação Do Receptor

RS – Rio Grande do Sul

SC – Santa Catarina

SE – Sudeste

Shh¹ – *Sonic Hedgehog Signaling Gene* ou Gene da proteína sinalizadora Sonic Hedgehog

Sox2¹ – *Sex Determining Region Y-box 2 Factor*, ou Gene do fator determinante sexual Y-box2

SPRY2¹ – *Sprouty Homolog 2 Protein*, ou Gene da proteína sinalizadora homóloga Sprouty 2

SPSS®¹ - *Statistical Package for the Social Sciences*

TC – Tomografia Computadorizada

TGFβ¹ – *Transforming Growth Factor Beta*, ou Fator transformador de crescimento beta

Trp63 – *Transformation-Related Protein 63*, ou Proteína Relacionada a Transformação 63

TTF1¹ – *Thyroid Transcription Factor-1*, ou Fator 1 de Transcrição da Tireoide

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

USG – Ultrassonografia

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VM – Ventilação Mecânica

Wnt¹ – Vias de Sinalização das Moléculas Wnt

Y-Box2¹ - *Sex Determining Region Y*, ou Região Y de Determinação Sexual

Yy1 – *Yin Yang 1 Gene*, ou Gene Yin Yang 1

¹ Sem sigla correspondente na língua vernácula.

² Será adotada esta nomenclatura neste trabalho, dada a maior relevância do termo original em inglês.

³ DICER não é uma sigla propriamente dita. Por isso, aqui foi relatado seu significado.

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1	EMBRIOGÊNESE DO SISTEMA RESPIRATÓRIO	17
2.2	MALFORMAÇÕES PULMONARES: VISÃO GERAL	21
2.3	MALFORMAÇÃO CONGÊNITA DAS VIAS AÉREAS PULMONARES	22
2.3.1	Epidemiologia	22
2.3.2	Fisiopatologia	23
2.3.3	Classificação	24
2.3.4	Achados clínicos	25
2.3.5	Diagnóstico	26
2.3.6	Tratamento	27
2.3.7	Desfechos e complicações da CPAM	27
2.4	ESTADO DA ARTE: O QUE HÁ DE NOVO	28
2.4.1	Estudos citogenéticos	28
2.4.2	Relação da CPAM tipo 4 e o BPP tipo I	31
2.4.3	Controvérsias em relação ao tratamento de assintomáticos.....	33
3	JUSTIFICATIVA.....	34
4	OBJETIVOS	36
4.1	OBJETIVO GERAL.....	36
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5	REFERÊNCIAS	37
6	ESTUDO CLÍNICO	48
7	ESTUDO DE REVISÃO.....	73
8	CONCLUSÕES DA DISSERTAÇÃO	92
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
	APÊNDICE 1	94
	APÊNDICE 2	98
	APÊNDICE 3	99

APÊNDICE 4	101
APÊNDICE 5	103
APÊNDICE 6	106

1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação é parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre, pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

Os trabalhos desenvolvidos tiveram como foco o estudo das malformações pulmonares, notadamente a Malformação Congênita das Vias Aéreas Pulmonares (*Congenital Pulmonary Airways Malformation – CPAM*), anteriormente denominada Malformação Adenomatóide Cística Congênita (*Cystic Congenital Adenomatoid Malformation – CCAM*). Foram realizados estudos de revisão de literatura e avaliação de casos em uma coorte pediátrica de 22 anos, com atendimento cirúrgico realizado no Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Com o objetivo de obter um melhor conhecimento da doença, bem como avaliar aspectos práticos como a sua classificação e seu papel na definição diagnóstica e prognóstica, foi realizado um estudo de reavaliação e reclassificação das lâminas e material de anatomia patológica disponível dos pacientes da coorte. Os resultados mostram a necessidade premente de novos estudos e atualização dos critérios diagnósticos relacionados à CPAM. Após a revisão bibliográfica, será apresentado o artigo original oriundo deste estudo de reclassificação, um artigo de revisão sobre as várias classificações da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EMBRIOGÊNESE DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

O desenvolvimento pulmonar é subdividido em três grandes períodos: embrionário, fetal e pós-natal, cada qual com subdivisões e características peculiares. A organogênese pulmonar ocorre no período embrionário, e seu desenvolvimento ao longo dos períodos seguintes, conforme descrito no quadro abaixo (1).

Quadro 1 – Estágios do desenvolvimento pulmonar e escala temporal.

Período	Estágio	Duração	Características
Embrionário	Embrionário	Dia 26-49 (4-7 semanas)	Primórdio dos pulmões; formação das vias aéreas maiores e pleura.
Fetal	Pseudoglandular	Dia 35-119 (5-17 semanas)	Formação da árvore brônquica e da maior parte do parênquima pulmonar. Aparecimento do ácino, ainda sem a diferenciação de seu revestimento epitelial.
	Canalicular	Dia 112-182 (16-26 semana)	Formação das vias aéreas mais distais levando à conclusão da morfogênese brônquica; primeira barreira entre o ar e o sangue; aparecimento do surfactante, ácinos com diferenciação epitelial.
	Sacular ou Saco terminal	Dia 168-266 (24-38 semanas)	Expansão dos futuros espaços aéreos.
Pós-natal	Alveolização clássica (primeira fase)	Dia 252 (36 semanas) - 3 anos	Formação dos septos secundários resultando na formação dos alvéolos; a maioria dos septos ainda é imatura e contém rede capilar com camada dupla.
	Alveolização secundária	2 anos à idade adulta	Formação de septos secundários, porém agora com septos alveolares maduros contendo uma rede capilar de camada única.
	Maturação microvascular	Pós-natal imediato - 3-21 anos (tempo incerto)	Remodelamento e maturação dos septos interalveolares e do leito capilar (a rede capilar de dupla camada é transformada em rede de camada única). Ocorre paralelamente à alveolização.

Retirado, traduzido e modificado de: Schittny, *et al.*, 2017, (1), baseado originalmente em Schittny e Burri, 2008 e Woods e Schittny, 2016 (2, 3).

As fases de desenvolvimento pulmonar são descritas de acordo com os critérios morfológicos, e iniciam e terminam em contiguidade entre si, ou seja, são sobreponíveis em determinados momentos. Os processos de formação da superfície interna pulmonar são a ramificação e a septação (ou alveolização), através dos quais os brotos pulmonares crescem a partir de repetitivas ramificações dentro do tecido

mesenquimal circundante. Este processo forma várias gerações de vias aéreas. Processo semelhante é visto na formação de glândulas e rins (2, 3).

De modo geral, apenas 10% da futura superfície de troca é formada a partir do processo de ramificação, sendo os 90% restantes oriundos do processo de septação ou alveolização. Neste processo, paredes alveolares ou septos são formados no espaço aéreo de ductos alveolares ou bronquíolos respiratórios (4-6). O último estágio, que ocorre paralelamente à alveolização, é o amadurecimento do aparato de troca gasosa representada pelo afinamento do septo alveolar e a maturação da sua microvasculatura (7, 8).

Período embrionário/organogênese (4ª a 7ª semana): Período em que há a formação dos brotos pulmonares a partir da extensão da parede ventral do intestino primitivo, e ramificação e crescimento dos brotos no interior do mesênquima circunjacente. Há a formação da pleura visceral a partir do mesoderma esplâncnico e da pleura parietal a partir do mesoderma somático. Ocorre também a formação da cavidade pleural pela delimitação dos espaços pleural e pleuropericárdico (9, 10). A expressão de fatores de crescimento, como o fator de crescimento de fibroblastos 10 (FGF10), proteína morfogênica óssea 4 (BMP4), proteína sinalizadora Sonic Hedgehog (Shh), ácido retinóico, fator sinalizador epitelial Notch, e fator transformador de crescimento beta (TGF β), guiam o processo de ramificação (11-13). Ao mesmo tempo, ocorre a formação do plexo capilar pulmonar primitivo, como um halo ao redor do broto formado, o que será futuramente remodelado de acordo com o processo de ramificação (14). As malformações ocorridas nesta fase geram alta morbimortalidade, por estarem relacionadas ao processo de formação dos brotos pulmonares, ao desenvolvimento traqueal e diafragmático (15).

Período fetal, estágio pseudoglandular (5ª a 17ª semana): Período em que ocorre a formação de 20 gerações das futuras vias aéreas através do crescimento e contínua ramificação, até a formação dos primeiros ductos alveolares. Ocorre também a formação de grupos de células especiais na parede da traqueia e brônquios, que formarão futuramente as glândulas mucosas (16, 17). Neste período também ocorre a diferenciação epitelial e muscular lisa: o epitélio tem altura decrescente conforme sua progressão para a periferia, variando de colunar ciliado a cuboidal, e fibras de músculo liso começam a se formar ao redor das vias aéreas maiores, com camadas

descontínuas na região mais distal da árvore brônquica. As contrações destas fibras musculares auxiliam no fluxo de líquido pelas vias aéreas, contribuindo para o processo de ramificação e crescimento (16, 18, 19). Os movimentos respiratórios iniciam na 10ª semana de gestação e são essenciais para o desenvolvimento pulmonar através da movimentação de líquido amniótico. O desenvolvimento da árvore arterial culmina com um número maior de gerações, e as artérias excedentes servem para aumentar a superfície de troca gasosa. A relevância clínica deste estágio se dá pela ocorrência de hérnia diafragmática, que acompanha a hipoplasia pulmonar e hipertensão pulmonar pela compressão extrínseca pelos órgãos abdominais que ascendem à cavidade torácica (20). A hipoplasia pulmonar, por sua vez, pode ser causada por uma combinação de defeitos genéticos e pela compressão pulmonar (21).

Período fetal, estágio canalicular (16ª a 26ª semana): Momento em que ocorre a diferenciação epitelial, com a definição das regiões de condução e troca gasosa e o aparecimento do ácino, embora a maior parte das vias acinares já tenha sido formada no período anterior (17, 22). Neste estágio, ocorre a proliferação da rede de capilares e futuras vias aéreas distais, “canalizando” o mesênquima pulmonar, que está condensado. A apoptose celular também contribui para a redução do mesênquima em volume e número celular (1, 23). Ocorre a diferenciação celular do epitélio cuboidal em pneumócitos tipo I e II, sendo que o primeiro será o responsável pela cobertura de maior parte dos ductos alveolares e saculares, e o segundo estará entre os pneumócitos tipo I, no local em que há o encontro com septos. Nos locais onde há a predominância de pneumócitos I e II haverá a formação da barreira alvéolo-capilar (1). Logo após o aparecimento do pneumócito tipo II, inicia-se a produção de surfactante entre 22 e 24 semanas de gestação (24). Ocorre a formação do ácino pulmonar e aparecimento das células de Clara nas junções dos ductos bronquíolo-alveolares (25). Clinicamente, a partir deste período já é possível a sobrevivência a um parto prematuro, desde que haja o suporte ventilatório necessário, além da suplementação de surfactante. O dano causado pela presença de oxigênio em altas concentrações no pulmão imaturo dá origem à displasia broncopulmonar, e neste período também pode ocorrer a displasia alvéolo-capilar, malformação em que há redução da densidade capilar, redução da superfície de troca, espessamento dos septos alveolares e hipertensão pulmonar (26, 27).

Período fetal, estágio sacular (24ª a 38ª semana): Período intermediário no qual ocorre a cessação da ramificação e o início da alveolização. As gerações mais distais são formadas e as vias acinares crescem em comprimento e largura, formando espaços aéreos maiores (espaços saculares), condensando o mesênquima. Há a formação de septos primários de endotélio duplo e da camada de células progenitoras de músculo liso. Independentemente do estágio de desenvolvimento pulmonar ao nascimento, o processo de alveolização continua enquanto ocorre o crescimento pulmonar (1). Com relação aos aspectos clínicos, as medidas normalmente estabelecidas para prematuros extremos causam volutrauma e lesão por toxicidade às espécies reativas do oxigênio, alterando a progressão da alveolização e causando displasia broncopulmonar, como o que ocorre no período anterior (11, 28).

Período fetal e pós-natal, estágio de alveolização (36ª semana a adulto jovem): É dividido em alveolização clássica e continuada. Estudos nesta fase mostraram que a configuração alveolar é irregular, o que tem impacto na tensão alveolar, ventilação e deposição de partículas (29-33). Além disso, foi demonstrado que este é um processo que ocorre durante todo o período de crescimento pulmonar (30, 34) e o incremento no número de alvéolos é maior no período de alveolização clássica que na continuada (35, 36).

- *Alveolização clássica (36ª semana a 3 anos):* A membrana alvéolo-capilar é ainda espessa, com dupla camada de endotélio separada por tecido mesenquimal. Novos septos (secundários) são originados de septos imaturos preexistentes. Estes novos septos crescem até a sua altura total e são formados os primeiros alvéolos (1, 37).

- *Maturação microvascular (36ª semana a adulto jovem):* os septos imaturos sofrem um processo de afinamento, com fusão da dupla camada endotelial para a formação de uma barreira de troca eficiente com apenas uma camada de endotélio vascular. Ocorre aumento da apoptose, com redução do volume do interstício pulmonar. Este processo também inclui a maturação das membranas basais (1, 2, 24, 37-39).

- *Alveolização continuada (2 anos a adulto jovem):* Diferente do proposto por estudos anteriores, novos alvéolos podem e são formados após o período de maturação microvascular (1). Experimentos com animais e com pulmão humano após

pneumectomia mostraram alteração do número de alvéolos para menos com o uso de corticoterapia, e para mais com o uso de ácido retinóico e realimentação após completado o período de maturação microvascular, demonstrando que este processo é dinâmico e continua até a idade adulta (40-45).

Os aspectos clínicos mais relevantes relacionados à alveolização são a possibilidade de formação de novos alvéolos mesmo na idade adulta, o que poderia auxiliar na recuperação de pulmões afetados pela displasia broncopulmonar (46), no crescimento compensatório após pneumonectomia ou lobectomia (40), e poderia contribuir para a recuperação de pacientes com outras patologias como enfisema, fibrose e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (1).

2.2 MALFORMAÇÕES PULMONARES: VISÃO GERAL

As malformações congênitas pulmonares (MCP) ocorrem devido ao desenvolvimento aberrante intrauterino, a partir de falhas do desenvolvimento do intestino primitivo e sua diferenciação em sistema respiratório, sendo incomum a ocorrência de anormalidades durante o desenvolvimento pulmonar pós-natal. São relativamente raras e, na maioria das vezes, têm bom prognóstico. A frequência global é difícil de estabelecer; mas com o advento da ecografia pré-natal, aumentou-se o número de diagnósticos precoces (47).

As MCP podem ser categorizadas como anomalias broncopulmonares, anomalias vasculares ou anomalias combinadas (ou seja, malformações pulmonares híbridas). O reconhecimento de anomalias do desenvolvimento é importante porque elas são frequentemente confundidas por anormalidades adquiridas, dada a similaridade da apresentação clínico-radiológica, e podem causar complicações durante a infância, a primeira infância ou a idade adulta (48-51). O quadro abaixo mostra as diferentes malformações, separadas por grupo.

Quadro 2 – Grupos de malformações pulmonares.

Anormalidades Broncopulmonares	Anormalidades Vasculares	Anormalidades Combinadas
Agenesia brônquica/pulmonar Atresia brônquica congênita Enfisema lobar congênito	Interrupção proximal de artéria pulmonar central (atresia pulmonar) Origem anômala da artéria pulmonar	Síndrome pulmonar hipogenética Sequestro pulmonar

Malformação congênita de vias aéreas pulmonares (CPAM)	esquerda	
Cisto broncogênico		Malformações arteriovenosas
Brônquio traqueal		Higroma cístico
Divertículo traqueal		Drenagem venosa pulmonar
Brônquio cardíaco acessório		anômala

Baseado em: Stark *et al.*, 2015 (50).

As doenças císticas congênitas do pulmão abrangem um espectro de condições clinicamente significativas, originárias de distúrbios do desenvolvimento das vias aéreas pulmonares. Incluem: cisto broncogênico, malformação congênita das vias aéreas pulmonares, sequestro broncopulmonar e blastoma pleuropulmonar. Todas essas doenças envolvem uma dilatação das vias aéreas que conduz à formação de estruturas císticas (52). O diagnóstico pode ser realizado em qualquer idade, e a apresentação clínica dessas anomalias pode variar desde o desconforto respiratório precoce pós-nascimento, até a franca insuficiência respiratória, bem como achados radiológicos ocasionais na idade adulta (53).

2.3 MALFORMAÇÃO CONGÊNITA DAS VIAS AÉREAS PULMONARES

Dentre as doenças císticas congênitas, a Malformação Congênita das Vias Aéreas Pulmonares ou CPAM (*Congenital Pulmonary Airways Malformation*), anteriormente denominada como CCAM (*Congenital Cystic Adenomatoid Malformation*) possui lugar de relevância clínica e epidemiológica. É decorrente de um distúrbio do desenvolvimento pulmonar cuja etiologia ainda não foi totalmente esclarecida (54, 55). Apesar de representar desordem incomum, corresponde a aproximadamente 30% das malformações pulmonares congênitas (56). Teve sua primeira descrição feita em 1949 por Ch'in e Tang (57). Em 1977, foi classificada em 3 subtipos de acordo com os achados histológicos por Stocker e, em 2002, expandida para 5 subtipos (58-60).

2.3.1 Epidemiologia

Dados epidemiológicos sugerem que a CPAM tenha uma incidência que varia de 1:8.300 a 35.000 nascidos vivos, sendo mais comuns os subtipos com grandes formações císticas, chegando a 70% dos casos (61, 62). Há registros de predileção

pelo sexo masculino e a apresentação da doença é, usualmente, unilateral (56, 63-68). A avaliação fetal por ultrassonografia morfológica tem se tornado um importante instrumento de avaliação de malformações, e o maior acesso à realização deste exame durante o pré-natal justifica o aumento recente no diagnóstico da doença (69, 70).

2.3.2 Fisiopatologia

Na CPAM, um segmento pulmonar ou mesmo um lobo inteiro é afetado, sendo substituído por um tecido aplásico macro ou microcístico, não funcional (56). A fisiopatologia básica da doença baseia-se no distúrbio da morfogênese da ramificação das vias aéreas pulmonares, que ocorre em diversos níveis na árvore traqueobrônquica e em diferentes estágios do desenvolvimento pulmonar (71).

Vários estudos têm tentado estabelecer quais as alterações moleculares são responsáveis pelo desencadeamento da CPAM. Desordens no gene HOXB5 foram implicadas neste processo (72), gerando desequilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose. Este processo é, em parte, mediado pelo Fator Neurotrófico Derivado de Células Gliais (GDNF), expresso em tecidos nos quais há desenvolvimento a partir da interação epitélio-mesênquima. Este fator, encontrado no pulmão fetal normal e na CPAM, não está presente no pulmão de crianças mais velhas. A vascularização pulmonar também é reduzida nos casos de CPAM (73, 74).

Outro possível mecanismo está associado ao fator de transcrição Yin Yang 1 (Yy1). Este é um fator multifuncional de transcrição contendo zinco que desempenha papéis cruciais em vários processos biológicos, ativando ou reprimindo seletivamente a transcrição de genes. A mutação Yy1 no epitélio pulmonar resultou em morte neonatal por insuficiência respiratória em camundongos. Também desencadeou a diminuição da formação da cartilagem traqueal, alterou a diferenciação celular, aboliu a ramificação do pulmão e causou dilatação da via aérea semelhante à observada em doenças pulmonares císticas congênitas humanas, entre elas as malformações císticas e o blastoma pleuropulmonar (BPP) (75).

2.3.3 Classificação

As lesões pulmonares císticas foram submetidas a muitas revisões e reclassificações, o que pode gerar confusão, tanto para os pediatras gerais e ginecologistas, que iniciam o processo de diagnóstico, bem como para patologistas e cirurgiões. O termo CPAM é agora preferido à descrição clássica de CCAM, uma vez que a alteração cística ou o componente adenomatóide nem sempre estão presentes (76). Como a terminologia continua a ser um problema, na prática, há um argumento forte para que se utilize uma abordagem descritiva (77). No quadro abaixo, estão descritos os tipos de CPAM segundo Stocker e Langston e suas características:

Quadro 3 – Classificação da CPAM e características gerais.

Detalhes	Tipo 0*	Subtipos e Descrições				Tipo 4*
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 3	
Classificação de Stocker	Malformação pulmonar completa	Cistos grandes (3-10 cm)	Cistos médios (0,5-2 cm)	Cistos muito pequenos (< 0,2 cm)	Cistos periféricos	
Classificação de Langston	Displasia acinar/disgenesia	Cistos grandes	Atresia brônquica com obstrução. Anormalidade do desenvolvimento tipo microcística	Hiperplasia pulmonar sólida (tipo adenomatóide)	Blastoma Pleuropulmonar tipo 1? Malformação adenomatóide tipo 1 regredida	
Macroscopia	Pulmões pequenos e rígidos. Acometimento sempre bilateral	Alterações microcísticas regionais	Parte do lobo ou todo o lobo afetado	Um lobo afetado ou todo o pulmão	Lobo único, raramente bilateral. Cistos grandes insuflados com desvio do mediastino.	
Microscopia/revestimento epitelial	-	Epitélio colunar ciliado e secretor de muco	Epitélio colunar ou cuboidal	Epitélio cuboidal	Células epiteliais alveolares tipo 1 e 2; epitélio colunar	
Parede do cisto	-	Fibromuscular e elástica. Contém cartilagem	Fina e fibromuscular	Septo alveolar espessado, sem músculo ou cartilagem	Tecido mesênquima frouxo com vasos proeminentes	
Frequência relativa	Rara, 1-2% das CPAM	65%	10-15%	5-8%	10-15%	
Idade habitual de apresentação	Incompatível com a vida	Pré-natal a adolescência	Pré-natal a primeiro ano de vida	Pré-natal a primeiro mês de vida	Primeiro dia de vida a 4-5 anos	
Etiologia	Provável mutação germinativa. Relatada em irmãos	Hamartoma versus neoplasia	Visto em associação com sequestro extrapolar (50%) e intra-lobar (lesão híbrida)	Hamartoma versus hiperplasia	Grande parte neoplasma	

Comentário	-	Amplamente associado à obstrução das vias aéreas intra-útero: atresia brônquica, sequestro intra ou extralobar.	Suprimento arterial sistêmico em 25% dos casos.	-	Alterações do DICER1; geralmente história familiar de doença displásica / neoplásica em 25% dos irmãos e parentes dos pacientes com BPP
------------	---	---	---	---	---

Retirado e traduzido de Fowler *et al.* 2015 (76), , adaptado do original de Gray *et al.*, 1995 (78).

* Acrescentados apenas após a revisão da classificação de Stocker em 2002 (58).

2.3.4 Achados clínicos

A apresentação clínica da CPAM é variada, podendo ser identificada ainda no período pré-natal a partir do exame de ultrassonografia morfológica, ou até mesmo permanecer assintomática até a idade adulta. Estudos recentes mostram que aproximadamente 25% dos recém-nascidos com CPAM identificada no pré-natal são sintomáticos ao nascimento (66).

Um estudo retrospectivo demonstrou que o pico do tamanho das lesões acontece por volta da 25ª semana de gestação, e a diminuição do tamanho ao longo da gestação está associada a desfechos mais favoráveis após o nascimento (79). A hidropsia fetal é um evento que ocorre em 5 a 40% dos casos e está relacionada à obstrução do sistema cava e desvio com compressão do mediastino. O risco é maior nos fetos com lesões grandes, que persistem no terceiro trimestre, e quando há lesões microcísticas. A razão de volume da CPAM, calculada a partir do tamanho das lesões e da circunferência craniana, oferece uma estimativa de risco para o desenvolvimento de hidropsia (54, 80).

No período neonatal, 25% das crianças com diagnóstico pré-natal apresentam algum grau de dificuldade respiratória. O risco de dificuldade respiratória se eleva com o aumento do tamanho das lesões e se há, concomitante ao quadro, desvio de mediastino, ascite ou polidrâmnio (54, 81).

Em geral, pacientes portadores do tipo 0 morrem ao nascimento, devido à gravidade das lesões. O tipo 1 desencadeia dificuldade respiratória neonatal, com taquidispneia, gemência e cianose, devido à expansão de lesões de grande tamanho. O tipo 2 é o de maior taxa de diagnóstico pós-natal, devido à sua frequente associação com outras malformações, e os sinais e sintomas são semelhantes ao tipo 1 (62).

O tipo 3 é o mais severo após o tipo 0, apresentando grandes lesões com envolvimento de todo o pulmão, e geralmente está associado a hidropsia e hipoplasia pulmonar. A apresentação clínica pode ocorrer logo após o parto, com disfunção respiratória progressiva até a insuficiência respiratória aguda. O tipo 4 pode se apresentar logo ao nascimento, e sua diferenciação clínica com o tipo 1 é difícil. A ocorrência de pneumotórax espontâneo pode ser comum. Como há estreita relação com o BPP, para todo lactente com pneumotórax espontâneo e CPAM, deve ser considerada alta suspeição para malignidade associada (82).

Os pacientes que permanecem assintomáticos ao nascimento têm evolução variada. Em alguns pacientes, a doença se manifesta com complicações no primeiro ano de vida, notadamente infecções de repetição. O risco de complicações mais graves, como a malignização, é maior nos tipos 1 e 4, e há controvérsias quanto ao manejo desses pacientes (81, 83-85).

Aproximadamente um terço das CPAM é diagnosticado na infância, normalmente dos tipos 1, 2 e 4. A forma mais comum de apresentação é a pneumonia de repetição. Outras queixas apresentadas incluem tosse, dispneia e/ou cianose. Os achados ao exame físico incluem sons respiratórios diminuídos sobre a lesão, hiperressonância e assimetria da parede torácica com uma protuberância no lado afetado (86, 87).

2.3.5 Diagnóstico

Para todos os pacientes com suspeita de CPAM, deverá ser pesquisada história de tumores e lesões císticas na família. A história de lesão cística na USG pré-natal deve levantar a suspeita diagnóstica, e o recém-nascido deverá ser submetido a radiografia de tórax e acompanhamento clínico. Recém-nascidos sintomáticos devem ser submetidos a exame de imagem avançado, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) com contraste, para auxílio no planejamento cirúrgico (88). Lactentes assintomáticos devem também realizar exame de imagem avançado, para fins de confirmação diagnóstica. Para aqueles sem fatores de risco, como lesões extensas, cistos bilaterais ou multifocais, história familiar de BPP ou pneumotórax, o exame deverá ser realizado com 6 meses. Do contrário, indica-se realização imediata (89, 90).

Dentre os diagnósticos diferenciais de CPAM, encontram-se o sequestro pulmonar, a hérnia diafragmática congênita, o cisto broncogênico, o enfisema lobar congênito e o enfisema intersticial localizado, além de pneumatoceles pós-infecciosas e o BPP. A diferenciação destas patologias com a CPAM é baseada na análise da história clínica e na aparência da lesão nos exames de imagem, além do diagnóstico histopatológico (89).

2.3.6 Tratamento

O tratamento curativo é a cirurgia. Indica-se tratamento cirúrgico imediato para os pacientes com esforço respiratório causado pela CPAM. Pacientes assintomáticos, com diagnóstico pré-natal, devem ser avaliados com radiografia de tórax e a ressecção da lesão dependerá das características que indiquem complicações. Crianças com lesões de alto risco devem ser operadas precocemente, com reavaliação posterior. Para crianças assintomáticas, com lesões de baixa gravidade, tanto o manejo cirúrgico imediato quanto a conduta expectante são possíveis (54).

Os casos cirúrgicos são geralmente resolvidos após o período neonatal e antes dos 12 meses de vida. Se escolhido o tratamento conservador, deverá ser realizado seguimento clínico durante o primeiro ano de vida para monitorização de complicações, e TC ou RM no sexto mês de vida, repetida anualmente (91). Uma revisão sistemática com metanálise avaliou o tratamento cirúrgico versus conservador no manejo da CPAM em pacientes assintomáticos e concluiu que a ressecção eletiva traz mais benefícios quando comparada à cirurgia realizada em caráter de urgência, tendo esta última maiores riscos de complicações (92).

2.3.7 Desfechos e complicações da CPAM

A evolução pós-operatória é usualmente boa, com função pulmonar geralmente normal no seguimento de longo prazo (93-95). Uma complicação comum das CPAM é a recorrência de infecções respiratórias, que geram ônus para as famílias e para os serviços de saúde. Nas CPAM não diagnosticadas no período pré-natal ou neonatal, este é o principal dado de suspeição diagnóstica (83). Uma complicação rara é o pneumotórax espontâneo, o qual, quando em associação com CPAM, deve gerar investigação quanto à presença de malignidade, conforme já mencionado.

Das lesões neoplásicas sabidamente associadas à CPAM, o BPP é o tipo mais comum, embora tenha ocorrência global rara (96). São fatores de risco para este tipo de tumor o tipo 4 de CPAM (53, 77, 97); a presença de lesões bilaterais ou multifocais; história familiar de BPP ou síndromes associadas e pneumotórax (98). Outro tipo de tumor associado a CPAM é o carcinoma bronquioloalveolar, ou adenocarcinoma in situ, que é associado à CPAM tipo 1 (aproximadamente 1%), normalmente descoberto na adolescência ou idade adulta (85, 99-102).

2.4 ESTADO DA ARTE: O QUE HÁ DE NOVO

2.4.1 Estudos citogenéticos

A formação do pulmão é um processo bem organizado, coordenado por mediadores e interações mesenquimais e epiteliais, em todos os estágios do desenvolvimento. No entanto, o potencial envolvimento desses mediadores na gênese da CPAM ainda não é bem determinado (103).

Duas teorias foram propostas para explicar o mecanismo patofisiológico da CPAM. A hipótese ambiental postula que a expressão persistente de mediadores do desenvolvimento pulmonar precoce causada por defeito genético leva a uma alteração do processo de ramificação brônquica secundária ao aumento da concentração desses mediadores (104).

Mais recentemente, estudos histológicos da CPAM sugeriram a hipótese obstrutiva, segundo a qual ocorre uma obstrução focal da árvore brônquica durante o processo de ramificação brônquica, causada tanto por alteração funcional (peristaltismo brônquico) ou por causa orgânica (estenose brônquica), levando a aumento da concentração local de mediadores regulatórios e, conseqüentemente, a uma ramificação aberrante que se expressa como CPAM (77, 103).

No quadro a seguir, foram sumarizados por Leblanc e colegas (103) os principais mediadores já descritos relacionados ao processo de formação pulmonar e suas implicações possíveis na gênese da CPAM.

Quadro 4: Genes relacionados à CPAM.

Genes e moléculas controladoras da formação das vias aéreas	Função	Hipóteses patofisiológicas para a formação da CPAM por modelos de camundongos ou tecidos humanos ressecados com CPAM
Gene do Fator de Transcrição da Tireoide (<i>Nkx2</i>)	Codifica a proteína identificada como Fator de Transcrição Específico da Tireoide (<i>TTF1</i>). Durante o estágio embrionário: expressão de <i>Nkx2</i> na parede ventral do intestino primitivo anterior regula o aparecimento dos brotos pulmonares.	<i>Morotti et al.</i> : descreveram que, em pulmões fetais, a <i>TTF1</i> decresce no epitélio brônquico, bronquiolar e alveolar durante o avanço da idade gestacional e na evolução da citodiferenciação, enquanto que na CPAM tipos 1, 2 e 3 a <i>TTF1</i> é expressa na maior parte do epitélio bronquiolar dos cistos (105).
Gene determinante sexual Y-box2 (<i>Sox2</i>)	Durante o estágio embrionário: expresso na região dorsal do intestino primitivo anterior. Tem papel na separação entre o esôfago dorsal e a traqueia ventral. No período pseudoglandular: é expresso nas células proximais indiferenciadas do intestino primitivo. Envolvido na diferenciação das células do epitélio do endoderma em células basais através da regulação da expressão do <i>Trp63</i> (fator de transcrição).	<i>Ochieng et al.</i> : observaram nos pulmões de camundongos em desenvolvimento que a aparência de cistos semelhantes a CPAM pode ser explicada pela expressão anormal do <i>Sox2</i> nas células epiteliais. O cisto pode ser induzido por: diferenciação prematuras das células epiteliais apicais incapaz de responder ao <i>FGF10</i> , explicando uma paralisação na ramificação epitelial; e pela superexpressão do <i>GATA6</i> (Fator ligante do GATA 6), regulado pelo <i>Sox2</i> , conhecido pelo envolvimento na emergência de células tronco broncoalveolares, causando alterações celulares (106).
Gene Hox (<i>Hoxb-5</i>)	Expressão no mesênquima circundante ao intestino primitivo anterior, durante o período embrionário, e expressão no período pseudoglandular durante a morfogênese da ramificação brônquica.	<i>Volpe et al.</i> : encontraram uma persistência na expressão de altos níveis no <i>Hoxb-5</i> em tecido pulmonar humano com CPAM durante o estágio sacular e alveolar. A expressão persistente do <i>Hoxb-5</i> pode alterar a expressão subsequente de genes envolvidos na adesão celular e essa alteração pode estar envolvida na formação de vias aéreas alteradas levando à formação de CPAM através do mesênquima circunjacente (107, 108).
Gene Yin Yang 1 (<i>Yy1</i>)	Codifica um fator de transcrição de dedos de zinco. Conhecido por ter um papel na embriogênese através da regulação de inúmeros genes através da ativação seletiva ou repressão da transcrição.	<i>Boucherot et al.</i> : mostraram que a inativação do <i>Yy1</i> tem impacto na formação da cartilagem traqueal, altera a diferenciação celular, e anula a ramificação pulmonar, causando dilatação de vias aéreas semelhante a CPAM humana em ratos mutantes. Tem impacto na expressão do <i>SHH</i> o que reprime a expressão do <i>FGF10</i> . A análise de tecido pulmonar humano revelou redução na expressão do <i>Yy1</i> em crianças com BPP associado a mutações do <i>DICER1</i> , mas sem mudanças maiores na expressão do <i>Yy1</i> em pacientes com CPAM (52, 75).
Gene da proteína 7 ligante de ácido graxo (<i>FABP-7</i>)	Codifica a <i>FABP-7</i> , que reduz a quantidade de ácido graxo no citoplasma.	<i>Wagner et al.</i> : analisaram tecido ressecado de CPAM fetal e pós-natal e mostraram redução na expressão do <i>FABP-7</i> . Como o <i>FABP-7</i> reduz a quantidade de ácido graxo no citoplasma e como os ácidos graxos inibem a ligação dos glicocorticoides ao receptor intracelular, há interferência no processo de maturação pulmonar, explicando porque a falta de ativação do <i>FABP-7</i> pode estar implicada na gênese da CPAM (109).

Gene do fator B de crescimento derivado de plaquetas (<i>PDGF-B</i>)	Codifica o fator BB de crescimento derivado de plaquetas durante o estágio canalicular. Induz o desenvolvimento pulmonar através do aumento da proliferação celular.	<u>Liechty <i>et al.</i></u> : mostraram que o subtipo fetal do CPAM, que está crescendo rapidamente e progredindo para a hidropisia, tem um aumento na expressão gênica do fator de crescimento mesenquimal <i>PDGF-B</i> e proteína <i>PDGF-BB</i> elevada. As anormalidades da CPAM podem ser explicadas pela persistência da produção de <i>PDGF-B</i> em momento inadequado, levando à estimulação incessante do epitélio adjacente (110).
Proteína Sonic Hedgehog (<i>Shh</i>), Proteína Morfogenética Óssea 4 (<i>BMP4</i>), Sprouty 2 (<i>SPRY2</i>) e vias de sinalização Wnt, fator de crescimento transformador β (<i>TGFβ</i>)	Durante o estágio embrionário: expressão no endoderma e mesoderma (<i>TGFβ</i>). Tem papel na diferenciação precoce da traqueia e pulmões. Durante o estágio pseudoglandular: a alça de retroalimentação negativa da expressão de <i>FGF10</i> inibe o crescimento de brotos durante o processo de ramificação brônquica	
Fatores de crescimento de fibroblastos 10, 9, 7 (<i>FGF10</i> , <i>FGF9</i> , <i>FGF7</i>)	Durante a fase pseudoglandular: expressão no mesênquima. Através de seu receptor de epitélio <i>FGFR2b</i> , leva à extensão do botão e ao crescimento da árvore aérea	<u>Gonzaga <i>et al.</i></u> : demonstraram que poderiam produzir lesões císticas ao injetar a proteína <i>FGF10</i> em pulmão de rato fetal por via transuterina. De acordo com o estágio de desenvolvimento e a localização da injeção, as lesões císticas diferiram (111). <u>Jancelewicz <i>et al.</i></u> : não encontraram uma alteração da expressão de <i>FGF10</i> nas amostras humanas CPAM fetais e pós-natais, utilizando análise de microarray de epitélio dissecado a laser e mesênquima. Uma superexpressão muito temporária do <i>FGF10</i> pode explicar esses achados contraditórios (112).

Retirado e traduzido de: Leblanc. *et al.*, 2017 (103).

2.4.2 Relação da CPAM tipo 4 e o BPP tipo I

Atualmente, duas linhas de pensamento discutem a relação entre a CPAM do tipo 4 e o BPP tipo cístico ou tipo I. A primeira delas, apoiada por pesquisadores como Stocker (58, 71), afirma que ambas são lesões distintas e, portanto, com diferentes prognósticos. Em 2009, Stocker e colegas propuseram uma tabela de diferenciação entre essas lesões, descrita abaixo:

Quadro 5 – Diferenças entre CPAM 4 e BPP tipo I.

	CPAM 4	BBP tipo I
Idade de apresentação	Do nascimento aos quatro anos	15 meses a 12 anos
Condições associadas	Raras	Nefroma cístico, meduloblastoma, nefroblastoma
Citogenética	Não reportadas	Trissomia do 2 e 8
Revestimento do cisto	Pneumócitos do tipo 1 e 2	Segmentos de células cuboidais ou colunares
Parede do cisto	Perda de mesênquima denso	Camada subepitelial intermediária
Vasos sanguíneos	Parede normal a espessa	Sem particularidades

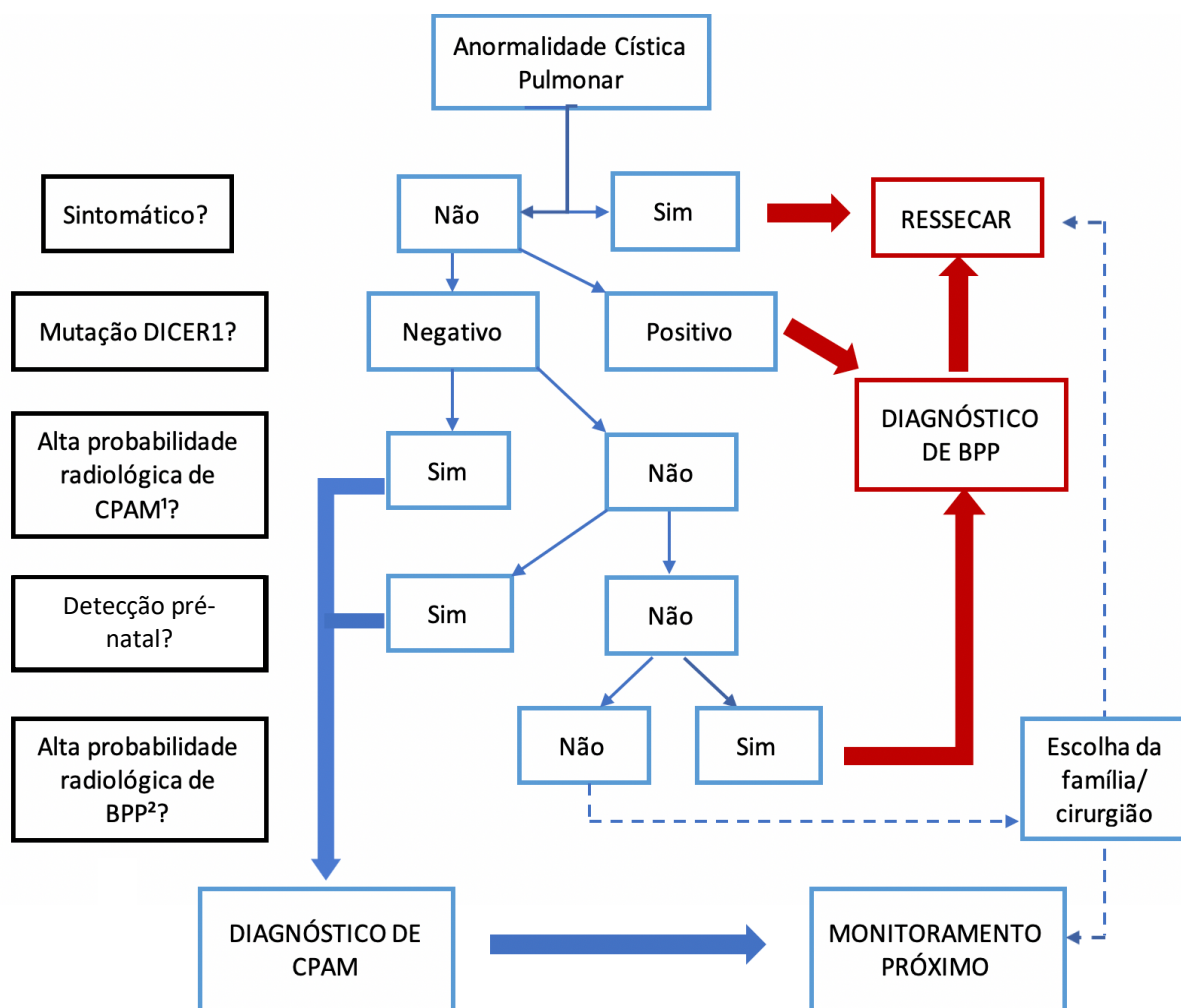
Retirado e traduzido de: Stocker *et al.*, 2009 (71).

Com o mesmo propósito, Feinberg e colegas propuseram um algoritmo (figura 1) para a diferenciação entre a CPAM e o BPP, criado a partir do estudo de 215 casos de anormalidades císticas pulmonares (113).

Em concordância com esta linha de pensamento, outros trabalhos avaliaram as relações entre a CPAM e neoplasias, especialmente o BPP. Nasr e colegas reportaram uma incidência de 2% de BPP em CPAM preexistentes (114). Outro estudo mostrou o desenvolvimento de BPP em regiões pulmonares com CPAM prévia em 7 pacientes (115). Esses estudos não assumem uma relação denexo causal entre as duas lesões.

Por outro lado, há a linha de pensamento defendida por Dehner e colegas que suplanta a hipótese de que, na realidade, a lesão hoje denominada como CPAM do tipo 4 e o BPP são a mesma doença em estágios diferentes, dadas as similaridades citogenéticas entre essas lesões (62, 116-118). Este achado partiu de pesquisas realizadas pelo grupo do Registro Internacional de Blastoma Pleuropulmonar (PPBregistry), as quais mostraram que lesões puramente císticas, como a CPAM tipo 4, podem evoluir para estágios de maior malignidade, como o BPP tipo 3 ou sólido (119).

Outro fato que corrobora com esta hipótese é a frequente associação entre lesões císticas congênitas e blastomas, que pode ser explicada por alterações genéticas de transmissão familiar, como a síndrome do DICER1 (97). Tais dados indicam a necessidade de um diagnóstico diferencial bastante acurado das lesões císticas congênitas, inclusive com estudos citogenéticos e imuno-histoquímicos, com fins à diferenciação entre as lesões de CPAM e BPP. Além da avaliação da presença de componentes sarcomatosos na avaliação histológica, o teste para os marcadores como citoqueratina, surfactante e Fator de Transcrição da Tireoide (TTF), e a pesquisa para mutação germinativa heterozigótica no DICER1 podem ser úteis para este fim (71, 119).



¹ Fatores de alta probabilidade para CPAM: qualquer região hiperinsuflada ou a presença de vaso nutridor sistêmico.

² Fatores de alta probabilidade para BPP: anormalidade em mais de um lobo ou bilateral, desvio de mediastino ou cisto complexo.

Figura 1 – Algoritmo para a definição diagnóstica e conduta para lesão cística pulmonar (BPP vs CPAM). Traduzido e modificado de Feinberg *et al*, 2016 (113).

2.4.3 Controvérsias em relação ao tratamento de assintomáticos

O tratamento de pacientes sintomáticos com a ressecção cirúrgica de urgência está bem estabelecido (120). No entanto, ainda existem dúvidas sobre a necessidade e o melhor momento para a abordagem cirúrgica em pacientes assintomáticos (121-123). Apesar dessa indefinição, nota-se uma tendência maior para a realização da cirurgia eletiva precoce.

Os autores que preferem o tratamento conservador justificam que existe a possibilidade de regressão da lesão, motivo pelo qual a cirurgia eletiva seria desnecessária, acrescentando riscos. Ademais, consideram que a cirurgia em pacientes muito jovens tem maior potencial para complicações, tanto por limitações à técnica cirúrgica, quanto pelo risco anestésico elevado para estes pacientes (95, 124).

Os argumentos a favor da ressecção cirúrgica precoce são variados. Alguns autores propõem a ressecção precoce para evitar o aparecimento de sintomas, dado que a cirurgia na primeira infância tem comprovada segurança (125-127). Também são citadas a possibilidade de dificuldade na realização da ressecção quando da ocorrência de infecções de repetição e a possibilidade de diagnóstico anatomopatológico inadequado, visto que a presença de hiperinsuflação crônica e fibrose tecidual podem alterar a arquitetura original da lesão, impossibilitando a identificação dos elementos diagnósticos-chaves da CPAM (128).

Além disso, outros argumentos favoráveis à ressecção eletiva precoce seriam a prevenção da realização de repetidos exames de imagem, poupando o paciente da radiação ionizante; a prevenção da perda de pacientes durante o acompanhamento; a melhor definição diagnóstica quando estudos de imagem não forem capazes de fazê-lo; evitar o possível desenvolvimento de neoplasias associadas à CPAM e a possibilidade de crescimento compensatório com recuperação da função pulmonar (129).

3 JUSTIFICATIVA

Dentre o espectro de doenças respiratórias na infância, a CPAM corresponde a parcela de significativa morbidade, embora seja epidemiologicamente menos comum que as infecções em geral. Observando a relevância do assunto, realizamos um levantamento da literatura e observamos não haver grandes séries sobre tal patologia, ainda mais em se tratando de literatura médica da América Latina, com publicações limitadas basicamente a relatos de caso e séries com poucos casos e sem seguimento dos pacientes em período pós-operatório.

Considerando este cenário, encontramos um estudo brasileiro de coorte retrospectiva de 22 anos que avaliou 10 casos de CPAM, com achados de diagnóstico predominante em lactentes, predominância do sexo masculino e distribuição homogênea entre os pulmões. Apenas duas crianças apresentaram diagnóstico pré-natal através de ultrassonografia (130). Uma coorte anterior realizada no mesmo cenário proposto por este projeto avaliou pacientes pediátricos submetidos a cirurgia de ressecção de lesões congênitas pulmonares em 10 anos. Foram identificados 39 casos de malformações pulmonares, dos quais 14 eram CPAM (53).

Além disso, observa-se escassez de dados de literatura que definam qual o impacto da CPAM na população pediátrica em termos de morbimortalidade e o ônus associado à doença e às possíveis complicações, em se tratando de tratamentos cirúrgicos. Não há, da mesma forma, nenhum estudo prévio que avalie o impacto da mudança da classificação da doença no estabelecimento diagnóstico e na classificação dos tipos de CPAM, o que, por sua vez, pode gerar alterações na conduta e no prognóstico dos pacientes.

Diante disso, percebemos a necessidade de estudar uma grande série, analisando os casos de CPAM em um serviço de referência em cirurgia torácica pediátrica, o Hospital da Criança Santo Antônio, pertencente ao Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - RS. As perguntas de pesquisa que serão abordadas nesta dissertação são as seguintes:

1- Quais as características da população pediátrica atendida no HCSA que recebeu o diagnóstico de CPAM no período de 1996 a 2018?

2- Há a possibilidade de alterações no diagnóstico de CPAM dos pacientes pediátricos operados na Santa Casa de Porto Alegre nos últimos 22 anos após revisão anatomopatológica, considerando as mudanças na classificação e os novos conhecimentos sobre a doença?

Nossa hipótese é que as características da população atendida sejam semelhantes às relatadas nas séries de casos anteriores. Acreditamos também que a revisão anatomopatológica pode gerar alterações no diagnóstico e no prognóstico dos pacientes, justificando a importância do estudo do tema, considerando os conhecimentos mais atuais tanto relacionados à classificação da doença, quanto à possibilidade de erro diagnóstico com doenças neoplásicas.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ocorrência da CPAM em uma população pediátrica, atendida em um serviço de referência de cirurgia torácica, pelo período de 22 anos, com foco na avaliação da classificação histopatológica da doença com relação aos seus subtipos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as características gerais da população pediátrica com diagnóstico de CPAM;

Avaliar a forma de apresentação clínica na doença, verificando a existência de diferenças com relação aos tipos de CPAM;

Avaliar os métodos diagnósticos utilizados e a acurácia na identificação das patologias analisadas;

Avaliar a associação de cada tipo de CPAM com sua localização anatômica de maior prevalência, bem como a existência de associações com outras malformações;

Avaliar as indicações e quais os tratamentos cirúrgicos foram realizados;

Avaliar resultados de tratamentos indicados e as possíveis complicações relacionadas ao tratamento;

Avaliar a morbimortalidade associada a doença, tanto no período pré quanto trans e pós-operatório.

Avaliar a concordância entre o diagnóstico radiológico, cirúrgico e histopatológico;

Avaliar as dificuldades no estabelecimento do diagnóstico histopatológico da CPAM, a partir da revisão das lâminas de histopatologia e imuno-histoquímica de cada caso, levando em consideração as mudanças ocorridas na classificação da doença e possíveis alterações na determinação do tipo de lesão ou no diagnóstico dos pacientes.

5 REFERÊNCIAS

1. Schittny JC. Development of the lung. *Cell and tissue research*. 2017;367(3):427-44.
2. Schittny J, Burri P. Development and Growth of the Lung. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI (eds). *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 94-114.
3. Woods JC, Schittny J. Lung Structure at Preterm and Term Birth. In: Jobe A, Whitsett J, Abman S (eds.). *Fetal and Neonatal Lung Development: Clinical Correlates and Technologies for the Future*. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. p. 126-140.
4. Boyden E, Tompsett D. The changing patterns in the developing lungs of infants. *Cells Tissues Organs*. 1965;61(2):164-92.
5. Dubreuil G, Lacoste A, Raymond R. Observations sur le developpement du poumon humain. *Bull Histol Tech Microsc*. 1936;13:235-45.
6. Engel S. The structure of the respiratory tissue in the newly-born. *Cells Tissues Organs*. 1953;19(4):353-65.
7. Burri PH. Postnatal growth and maturation of the lung. *Chest*. 1975;67(2 Suppl):2S-3S.
8. Schittny J, Mund S. A re-examination of the maturation of the alveolar septa revealed that microvascular maturation takes place in parallel to alveolarization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:A317.
9. Sadler, TW. *Langman's Medical embryology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
10. Larsen WJ, Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology*. Londres: Elsevier - Churchill Livingstone; 2014.
11. Cardoso WV, Lü J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development*. 2006;133(9):1611-24.
12. Hines EA, Sun X. Tissue crosstalk in lung development. *Journal of cellular biochemistry*. 2014;115(9):1469-77.
13. Swarr DT, Morrisey EE. Lung endoderm morphogenesis: gasping for form and function. *Annual review of cell and developmental biology*. 2015;31:553-73.
14. Djonov V, Burri P. Vascular development: vasculogenesis and angiogenesis. In: *Microvascular research: biology and pathology*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 91-6.

15. Kinane TB. Lung development and implications for hypoplasia found in congenital diaphragmatic hernia. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2007;145C:117–124.
16. Burri PH. Development and growth of the human lung. In: *Handbook of physiology*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.cp030101>>. Acesso em março de 2020.
17. Kitaoka H, Burri PH, Weibel ER. Development of the human fetal airway tree: analysis of the numerical density of airway endtips. *The Anatomical Record*. 1996;244(2):207-13.
18. Schittny JC, Miserocchi G, Sparrow MP. Spontaneous peristaltic airway contractions propel lung liquid through the bronchial tree of intact and fetal lung explants. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2000;23(1):11-8.
19. Sparrow M, Warwick S, Mitchell H. Foetal airway motor tone in prenatal lung development of the pig. *European Respiratory Journal*. 1994;7(8):1416-24.
20. Kitagawa M, Hislop A, Boyden E, Reid L. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia a quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *British Journal of Surgery*. 1971;58(5):342-6.
21. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics*. 2014;134(3):e833-e45.
22. Boyden EA. The structure of the pulmonary acinus in a child of six years and eight months. *American Journal of Anatomy*. 1971;132(3):275-99.
23. Rogelj S, Klagsbrun M, Atzmon R, Kurokawa M, Haimovitz A, Fuks Z, et al. Basic fibroblast growth factor is an extracellular matrix component required for supporting the proliferation of vascular endothelial cells and the differentiation of PC12 cells. *The Journal of cell biology*. 1989;109(2):823-31.
24. Burri PH. Lung Development and Pulmonary Angiogenesis. In: Gaultier C., Bourbon J.R., Post M. (eds) *Lung Development*. Clinical Physiology Series. New York: Springer, 1999. p. 122-51.
25. Winkelmann A, Noack T. The clara cell: a “third reich eponym”? *European Respiratory Journal*. 2010;36(4):722-7.
26. Groenman F, Unger S, Post M. The molecular basis for abnormal human lung development. *Neonatology*. 2005;87(3):164-77.
27. Kool H, Mous D, Tibboel D, de Klein A, Rottier RJ. Pulmonary vascular development goes awry in congenital lung abnormalities. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2014;102(4):343-58.

28. Madurga A, Mižiková I, Ruiz-Camp J, Morty RE. Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2013;305(12):L893-L905.
29. Fishler R, Hofemeier P, Etzion Y, Dubowski Y, Sznitman J. Particle dynamics and deposition in true-scale pulmonary acinar models. *Scientific reports*. 2015;5:14071.
30. Henry F, Haber S, Haberthür D, Filipovic N, Milasinovic D, Schittny J, et al. The simultaneous role of an alveolus as flow mixer and flow feeder for the deposition of inhaled submicron particles. *Journal of biomechanical engineering*. 2012;134(12): 1210011–12100111.
31. Mund SI, Stampanoni M, Schittny JC. Developmental alveolarization of the mouse lung. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2008;237(8):2108-16.
32. Sznitman J, Sutter R, Altorfer D, Stampanoni M, Rösgen T, Schittny J. Visualization of respiratory flows from 3D reconstructed alveolar airspaces using X-ray tomographic microscopy. *Journal of visualization*. 2010;13(4):337-45.
33. Tsuda A, Filipovic N, Haberthür D, Dickie R, Matsui Y, Stampanoni M, et al. Finite element 3D reconstruction of the pulmonary acinus imaged by synchrotron X-ray tomography. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(3):964-76.
34. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(2):186-91.
35. Hyde DM, Tyler N, Putney L, Singh P, Gundersen H. Total number and mean size of alveoli in mammalian lung estimated using fractionator sampling and unbiased estimates of the Euler characteristic of alveolar openings. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2004;277(1):216-26.
36. Tschanz SA, Salm LA, Roth-Kleiner M, Barré SF, Burri PH, Schittny JC. Rat lungs show a biphasic formation of new alveoli during postnatal development. *Journal of applied physiology*. 2014;117(1):89-95.
37. Roth-Kleiner M, Berger TM, Tarek MR, Burri PH, Schittny JC. Neonatal dexamethasone induces premature microvascular maturation of the alveolar capillary network. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2005;233(4):1261-71.
38. Kauffman SL, Burri PH, Weibel ER. The postnatal growth of the rat lung II. Autoradiography. *The Anatomical Record*. 1974;180(1):63-76.

39. Schittny JC, Djonov V, Fine A, Burri PH. Programmed cell death contributes to postnatal lung development. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1998;18(6):786-93.
40. Butler JP, Loring SH, Patz S, Tsuda A, Yablonskiy DA, Mentzer SJ. Evidence for adult lung growth in humans. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(3):244-7.
41. Cagle PT, Thurlbeck WM. Postpneumonectomy Compensatory Lung Growth1-4. *American Review of Respiratory Disease*. 1988;138:1314-26.
42. Hsia C, Herazo L, Fryder-Doffey F, Weibel E. Compensatory lung growth occurs in adult dogs after right pneumonectomy. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(1):405-12.
43. Kalenga M, Tschanz SA, Burri PH. Protein deficiency and the growing rat lung. I. Nutritional findings and related lung volumes. *Pediatric research*. 1995;37(6):783-88.
44. Massaro D, Massaro GD. Dexamethasone accelerates postnatal alveolar wall thinning and alters wall composition. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1986;251(2):R218-R24.
45. Schittny JC, Mund SI, Stampanoni M. Evidence and structural mechanism for late lung alveolarization. *American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology*. 2008;294(2):L246-L54.
46. Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early human development*. 2013;89 Suppl 3:S3–S5.
47. Irving IM. Malformations and acquired lesions of lungs, pleura and mediastinum. In: Lister J, Irving IM, editors. *Neonatal Surgery*. London: Butterworth & Co Ltd; 1990. pp. 265–271.
48. Lee EY, Boiselle PM, Cleveland RH. Multidetector CT evaluation of congenital lung anomalies. *Radiology*. 2008;247(3):632-48.
49. Mata JM, Caceres J, Lucaya J, Garcia-Conesa JA. CT of congenital malformations of the lung. *Radiographics*. 1990;10(4):651-74.
50. Stark P. Radiographic appearance of developmental anomalies of the lung. 2015. In: Muller N (Ed), Wilson K (Dep Ed). *UpToDate*. Wolters Kluwer, 2016.
51. Zylak CJ, Eyler WR, Spizarny DL, Stone CH. Developmental lung anomalies in the adult: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22suppl1:S25-S43.

52. Boucherat O, Jeannotte L, Hadchouel A, Delacourt C, Benachi A. Pathomechanisms of congenital cystic lung diseases: focus on congenital cystic adenomatoid malformation and pleuropulmonary blastoma. *Paediatric respiratory reviews*. 2016;19:62-8.
53. Ferreira HPC, Fischer GB, Felicetti JC, Camargo JP, Andrade CF. Tratamento cirúrgico das malformações pulmonares congênitas em pacientes pediátricos. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):175-180.
54. Baird R, Puligandla PS, Laberge J-M, editors. Congenital lung malformations: informing best practice. *Seminars in pediatric surgery*. 2014;23(5):270-7.
55. Shanti CM, Klein MD, editors. Cystic lung disease. *Seminars in pediatric surgery*; 2008;17(1):2-8.
56. Chikkannaiah P, Kangle R, Hawal M. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung: Report of two cases with review of literature. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*. 2013;30(3):215.
57. Ch'in K, Tang M. Congenital adenomatoid malformation of one lobe of a lung with general anasarca. *Archives of pathology*. 1949;48(3):221.
58. Stocker J. Congenital pulmonary airway malformation: a new name and expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology*. 2002;41(2):424-31.
59. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Human pathology*. 1977;8(2):155-71.
60. Jain A, Anand K, Singla S, Kumar A. Congenital cystic lung diseases. *Journal of clinical imaging science*. 2013;3:5.
61. Gornall A, Budd J, Draper E, Konje J, Kurinczuk J. Congenital cystic adenomatoid malformation: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2003;23(12):997-1002.
62. Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatric pulmonology*. 2009;44(1):14-30.
63. De Santis M, Masini L, Noia G, Cavaliere AF, Oliva N, Caruso A. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: antenatal ultrasound findings and fetal-neonatal outcome. *Fetal diagnosis and therapy*. 2000;15(4):246-50.

64. Evrard V, Ceulemans J, Coosemans W, De Baere T, De Leyn P, Deneffe G, et al. Congenital parenchymatous malformations of the lung. *World journal of surgery*. 1999;23(11):1123-32.
65. Nishibayashi SW, Andrassy RJ, Wooley MM. Congenital cystic adenomatoid malformation: A 30-year experience. *Journal of pediatric surgery*. 1981;16(5):704-6.
66. Nuchtern J, Harberg F, editors. Congenital lung cysts. *Seminars in pediatric surgery*. 1994;3(4):233-243.
67. Pinter A, Kalman A, Karsza L, Verebely T, Szemledy F. Long-term outcome of congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatric surgery international*. 1999;15(5-6):332-5.
68. Takeda S-i, Miyoshi S, Inoue M, Omori K-i, Okumura M, Yoon H-E, et al. Clinical spectrum of congenital cystic disease of the lung in children. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1999;15(1):11-7.
69. Gajewska-Knapik K, Impey L. Congenital lung lesions: Prenatal diagnosis and intervention. *Seminars in pediatric surgery*. 2015;24(4):156-159.
70. Taguchi T, Suita S, Yamanouchi T, Nagano M, Satoh S, Koyanagi T, et al. Antenatal diagnosis and surgical management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Fetal diagnosis and therapy*. 1995;10(6):400-7.
71. Stocker JT. Cystic lung disease in infants and children. *Fetal and pediatric pathology*. 2009;28(4):155-84.
72. Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, Flake AW, Johnson MP, Bebbington M, et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006;140(2):151-5.
73. Cangiarella J, Greco MA, Askin F, Perlman E, Goswami S, Jagirdar J. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: insights into the pathogenesis utilizing quantitative analysis of vascular marker CD34 (QBEND-10) and cell proliferation marker MIB-1. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1995;8(9):913-8.
74. Fromont-Hankard G, Philippe-Chomette P, Delezoide A-L, Nessmann C, Aigrain Y, Peuchmaur M. Glial cell-derived neurotrophic factor expression in normal human lung and congenital cystic adenomatoid malformation. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002;126(4):432-6.
75. Boucherat O, Landry-Truchon K, Bérubé-Simard F-A, Houde N, Beuret L, Lezmi G, et al. Epithelial inactivation of Yy1 abrogates lung branching morphogenesis. *Development*. 2015;142(17):2981-95.

76. Fowler DJ, Gould SJ. The pathology of congenital lung lesions. *Seminars in pediatric surgery*; 2015;24(4):176-182.
77. Langston C, editor. *New concepts in the pathology of congenital lung malformations. Seminars in pediatric surgery*. 2003;12(1):17-37.
78. Gray ES, Smith NM. *Paediatric Surgical Pathology: An Illustrated Handbook of the Paediatric Biopsy*. New York: Churchill Livingstone; 1995.
79. Kunisaki SM, Barnewolt CE, Estroff JA, Ward VL, Nemes LP, Fauza DO, et al. Large fetal congenital cystic adenomatoid malformations: growth trends and patient survival. *Journal of pediatric surgery*. 2007;42(2):404-10.
80. Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, Liechty K, Howell L, Flake AW, et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *Journal of pediatric surgery*. 2002;37(3):331-8.
81. Parikh DH, Rasiah SV, editors. *Congenital lung lesions: postnatal management and outcome. Seminars in Pediatric Surgery*. 2015;24(4):160-167.
82. Gardikis S, Didilis V, Polychronidis A, Mikroulis D, Sivridis E, Bougioukas G, et al. Spontaneous pneumothorax resulting from congenital cystic adenomatoid malformation in a pre-term infant: case report and literature review. *European journal of pediatric surgery*. 2002;12(3):195-8.
83. Aziz D, Langer JC, Tuuha SE, Ryan G, Ein SH, Kim PC. Perinatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation: to resect or not? *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(3):329-34.
84. Ruchonnet-Metrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, Cros P, Ducoin H, Hadchouel A, et al. Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1285-e91.
85. Sauvat F, Michel J-L, Benachi A, Emond S, Revillon Y. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *Journal of pediatric surgery*. 2003;38(4):548-52.
86. Hulnick DH, Naidich DP, McCauley DI, Feiner HD, Avitabile A, Greco MA, et al. Late presentation of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Radiology*. 1984;151(3):569-73.
87. Parikh D, Samuel M. Congenital cystic lung lesions: is surgical resection essential? *Pediatric Pulmonology*. 2005;40(6):533-7.
88. Hernanz-Schulman M. Cysts and cystlike lesions of the lung. *Radiologic Clinics of North America*. 1993;31(3):631-49.

89. Oermann CM. Congenital pulmonary airway (cystic adenomatoid) malformation. In: Garcia-Prats, JA (Ed), Hoppin AG (Dep Ed). UpToDate. Wolters Kluwer, 2016.
90. Kim WS, Lee KS, Kim IO, Suh YL, Im JG, Yeon KM, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: CT-pathologic correlation. *American journal of roentgenology*. 1997;168(1):47-53.
91. Sullivan KJ, Li M, Haworth S, Chernetsova E, Wayne C, Kapralik J, et al. Optimal age for elective surgery of asymptomatic congenital pulmonary airway malformation: a meta-analysis. *Pediatric surgery international*. 2017;33(6):665-75.
92. Kapralik J, Wayne C, Chan E, Nasr A. Surgical versus conservative management of congenital pulmonary airway malformation in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(3):508-12.
93. Davenport M, Warne S, Cacciaguerra S, Patel S, Greenough A, Nicolaidis K. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(4):549-56.
94. Laje P, Liechty KW. Postnatal management and outcome of prenatally diagnosed lung lesions. *Prenatal diagnosis*. 2008;28(7):612-8.
95. Wong A, Vieten D, Singh S, Harvey J, Holland AJ. Long-term outcome of asymptomatic patients with congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatric surgery international*. 2009;25(6):479-85.
96. Stanton M, editor. The argument for a non-operative approach to asymptomatic lung lesions. *Seminars in pediatric surgery*; 2015;24(4):183-186.
97. MacSweeney F, Papagiannopoulos K, Goldstraw P, Sheppard MN, Corrin B, Nicholson AG. An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations and their relationship to malignant transformation. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(8):1139-46.
98. Dusmet M, editor. Adult lung tumours of childhood origin. *Seminars in pediatric surgery*; 2015 Aug;24(4):196-200.
99. Casagrande A, Pederiva F. Association between congenital lung malformations and lung tumors in children and adults: a systematic review. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(11):1837-45.
100. Granata C, Gambini C, Balducci T, Toma P, Michelazzi A, Conte M, et al. Bronchioloalveolar carcinoma arising in congenital cystic adenomatoid malformation in a child: a case report and review on malignancies originating in congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatric pulmonology*. 1998;25(1):62-6.

101. Lantuejoul S, Nicholson AG, 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):961-9.
102. West D, Nicholson AG, Colquhoun I, Pollock J. Bronchioloalveolar carcinoma in congenital cystic adenomatoid malformation of lung. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(2):687-9.
103. Leblanc C, Baron M, Desselas E, Phan MH, Rybak A, Thouvenin G, et al. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *European journal of pediatrics*. 2017;176(12):1559-71.
104. Lezmi G, Hadchouel A, Khen-Dunlop N, Vibhushan S, Benachi A, Delacourt C. Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung: diagnosis, treatment, pathophysiological hypothesis. *Revue de pneumologie clinique*. 2013;69(4):190-7.
105. Morotti RA, Gutierrez MC, Askin F, Profitt SA, Wert SE, Whitsett JA, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2000;3(5):455-61.
106. Ochieng JK, Schilders K, Kool H, Boerema-De Munck A, Buscop-Van Kempen M, Gontan C, et al. Sox2 regulates the emergence of lung basal cells by directly activating the transcription of Trp63. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014;51(2):311-22.
107. Volpe MV, Chung E, Ulm JP, Gilchrist BF, Ralston S, Wang KT, et al. Aberrant cell adhesion molecule expression in human bronchopulmonary sequestration and congenital cystic adenomatoid malformation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2009;297(1):L143-L52.
108. Volpe MV, Pham L, Lessin M, Ralston SJ, Bhan I, Cutz E, et al. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformations. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2003;67(8):550-6.
109. Wagner AJ, Stumbaugh A, Tigue Z, Edmondson J, Paquet AC, Farmer DL, et al. Genetic analysis of congenital cystic adenomatoid malformation reveals a novel pulmonary gene: fatty acid binding protein-7 (brain type). *Pediatric research*. 2008;64(1):11-6.
110. Liechty KW, Crombleholme TM, Quinn TM, Cass DL, Flake AW, Adzick NS. Elevated platelet-derived growth factor-B in congenital cystic adenomatoid malformations requiring fetal resection. *Journal of pediatric surgery*. 1999;34(5):805-10.

111. Gonzaga S, Henriques-Coelho T, Davey M, Zoltick PW, Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, et al. Cystic adenomatoid malformations are induced by localized FGF10 overexpression in fetal rat lung. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2008;39(3):346-55.
112. Jancelewicz T, Nobuhara K, Hawgood S. Laser microdissection allows detection of abnormal gene expression in cystic adenomatoid malformation of the lung. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(6):1044-51.
113. Feinberg A, Hall NJ, Williams GM, Schultz KAP, Miniati D, Hill DA, et al. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(1):33-7.
114. Nasr A, Himidan S, Pastor AC, Taylor G, Kim PC. Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma? *Journal of pediatric surgery*. 2010;45(6):1086-9.
115. Papagiannopoulos KA, Sheppard M, Bush AP, Goldstraw P. Pleuropulmonary blastoma: is prophylactic resection of congenital lung cysts effective? *The Annals of thoracic surgery*. 2001;72(2):604-5.
116. Dehner LP, Messinger YH, Schultz KAP, Williams GM, Wikenheiser-Brokamp K, Hill DA. Pleuropulmonary blastoma: evolution of an entity as an entry into a familial tumor predisposition syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2015;18(6):504-11.
117. Hill DA, Jarzembowski 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. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(2):282-95.
118. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, Watterson J, Manivel JC, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80(1):147-61.
119. Dehner LP, Messinger YH, Williams GM, Stewart DR, Harney LA, Schultz KA, et al. Type I pleuropulmonary blastoma versus congenital pulmonary airway malformation type IV. *Neonatology*. 2017;111(1):76.
120. van Leeuwen K, Teitelbaum DH, Hirschl RB, Austin E, Adelman SH, Polley TZ, et al. Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation and its postnatal presentation, surgical indications, and natural history. *Journal of pediatric surgery*. 1999;34(5):794-9.
121. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(4):884-9.

122. Laberge JM, Puligandla P, Flageole H. Asymptomatic congenital lung malformations. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2005;14(1):16-33.
123. Lo AY-S, Jones S. Lack of consensus among Canadian pediatric surgeons regarding the management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(5):797-9.
124. 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*. 2009;44(5):1027-33.
125. Aspirot A, Puligandla PS, Bouchard S, Su W, Flageole H, Laberge J-M. A contemporary evaluation of surgical outcome in neonates and infants undergoing lung resection. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(3):508-12.
126. Truitt AK, Carr SR, Cassese J, Kurkchubasche AG, Tracy Jr TF, Luks FI. Perinatal management of congenital cystic lung lesions in the age of minimally invasive surgery. *Journal of pediatric surgery*. 2006;41(5):893-6.
127. Tsai AY, Liechty KW, Hedrick HL, Bebbington M, Wilson RD, Johnson MP, et al. Outcomes after postnatal resection of prenatally diagnosed asymptomatic cystic lung lesions. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(3):513-7.
128. Rosado-de-Christenson ML, Stocker JT. Congenital cystic adenomatoid malformation. *Radiographics*. 1991;11(5):865-86.
129. Komori K, Kamagata S, Hirobe S, Toma M, Okumura K, Muto M, et al. Radionuclide imaging study of long-term pulmonary function after lobectomy in children with congenital cystic lung disease. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(11):2096-100.
130. Souza JA, Struffaldi CV, Capella MR, Goldberg P, Quaresma ER, Araújo EJ, et al. Malformação adenomatóide cística pulmonar em crianças: análise de 10 casos. *ACM Arq Catarin Med*. 2003;32(4):47-55.

6 ESTUDO CLÍNICO

DESAFIOS NA CLASSIFICAÇÃO DA MALFORMAÇÃO CONGÊNITA DAS VIAS AÉREAS PULMONARES - CPAM

CHALLENGES WITH THE CLASSIFICATION OF CONGENITAL PULMONARY AIRWAYS MALFORMATION - CPAM

Marina Melo Gonçalves¹, Gilberto Bueno Fischer³, Bianca Furian⁴,
Thais Mauad⁵, Rodrigo Moreira Bello⁶, Cristiano Feijó Andrade².

¹Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Professor orientador do Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

³Professor Orientador Titular de Pediatria da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

⁴Médica patologista do complexo hospitalar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

⁵Professora do Departamento de Patologia Pulmonar da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP.

⁶Médico do Serviço de Radiologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Resumo

Objetivo: Revisar os diagnósticos anatomopatológicos de pacientes pediátricos submetidos a cirurgia por suspeita de malformação adenomatóide cística congênita (CCAM) e reclassificar seus diagnósticos de acordo a classificação revisada de Stocker para malformação congênita de vias aéreas pulmonares (CPAM). **Metodologia:** Foram incluídos 39 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de CCAM, dos quais 24 casos foram revisados. **Resultados:** Vinte e um pacientes (53,8%) eram do sexo masculino, com idade mediana no diagnóstico de 3 meses, e 11,2 meses na cirurgia. O diagnóstico fetal ocorreu em 33,3%, e o método de imagem mais comum foi a TC (82,1%). A lobectomia foi o procedimento mais comum (82,1%). O lobo mais acometido foi o lobo inferior direito (30,8%). Um paciente (2,6%) evoluiu para óbito. O diagnóstico de CCAM sem tipo definido foi observado em 5 pacientes (12,8%); tipo I em 21 (53,8%), tipo II em 11 (28,2%), tipo III em 2 (5,1%). A revisão anatomopatológica confirmou CPAM em 19/24 pacientes (79,2%), dos quais 13 (68,4%) corresponderam a CPAM tipo 1; quatro (21,1%) tipo 2, sendo uma delas mista com malformação vascular, e 2 (10,5%) CPAM sem tipo definido. O diagnóstico dos demais pacientes (5) foram: lesão por aspiração de corpo estranho (4,2%); abscesso (4,2%), sequestro intralobar simples (4,2%), blastoma pleuropulmonar tipo I (4,2%) e tipo Ir (4,2%). **Conclusão:** A classificação ampliada para CPAM e o estudo imuno-histoquímico devem ser sempre utilizados, com atenção aos casos classificados como tipo 1 e 4, dada a possibilidade de confusão diagnóstica com o blastoma pleuropulmonar.

Palavras-chave: malformação congênita das vias aéreas pulmonares, malformação adenomatoide cística, revisão histopatológica, coorte pediátrica.

Abstract

Objective: To review the pathological diagnoses of pediatric patients undergoing surgery for suspected congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) and reclassify their diagnoses according to the reviewed Stocker's classification for congenital pulmonary airways malformation (CPAM). **Methodology:** We included 39 patients with anatomopathological diagnosis of CCAM, of which 24 cases were reviewed. **Results:** Twenty-one patients (53.8%) were male, with a median age at diagnosis of 3 months and 11.2 months at surgery. Fetal diagnosis occurred in 33.3%, and the most common imaging method was CT (82.1%). Lobectomy was the most common procedure (82.1%). The most affected lobe was the right lower lobe (30.8%). One patient (2.56%) died. The diagnosis of CCAM without defined type was observed in 5 patients (12.8%); type I in 21 (53.8%), type II in 11 (28.2%), type III in 2 (5.1%). The anatomopathological review confirmed CPAM in 19/24 patients (79.2%), of which 13 (68.4%) corresponded to type 1 CPAM; 4 (21.1%) to CPAM type 2, one of them mixed with vascular malformation, and 2 (10.5%) were CPAM without defined type. The diagnosis of the other patients (5) were: foreign body aspiration injury (4.16%); abscess (4.16%), intralobar sequestration without associated CPAM (4.16%), pleuropulmonary blastoma type I (4.16%) and type Ir (4.16%). **Conclusion:** Extended CPAM classification and immunohistochemistry should always be applied, with attention to cases classified as type 1 and 4, given the possibility of misdiagnosis with pleuropulmonary blastoma.

Key words: Congenital pulmonary airways malformation, cystic adenomatoid malformation, histopathological review, pediatric cohort.

Introdução

A malformação congênita das vias aéreas pulmonares (*congenital pulmonary airway malformation* – CPAM), anteriormente denominada como malformação adenomatoide cística (*congenital cystic adenomatoid malformation* - CCAM) é uma doença pulmonar cística congênita cuja etiologia ainda não foi totalmente esclarecida (1, 2). Corresponde a aproximadamente 30% das malformações pulmonares (1) e tem uma incidência que varia de 1:8.300 a 35.000 nascidos vivos, sendo mais comuns os subtipos com grandes formações císticas, chegando a 70% dos casos (2, 3).

A primeira descrição foi feita em 1949 por Ch'in e Tang (4). Em 1977, foi classificada em três subtipos de acordo com os achados histológicos e, em 2002, foi renomeada e teve sua classificação expandida para cinco subtipos por Stocker (5-7). Além desta classificação, existem outras inúmeras que levam em consideração aspectos morfológicos, radiológicos e histológicos, o que pode interferir no diagnóstico final e, por sua vez, na definição de condutas e no acompanhamento dos pacientes (8-11).

A CPAM pode ser identificada ainda no período pré-natal a partir do exame de ultrassonografia morfológica, ou até mesmo permanecer assintomática e sem diagnóstico até a idade adulta. Em torno de 25% dos recém-nascidos com CPAM identificada no pré-natal são sintomáticos ao nascimento (12), sendo a pneumonia de repetição a forma mais comum de apresentação. Outras queixas apresentadas incluem tosse, dispneia e/ou cianose. Os achados ao exame físico incluem sons respiratórios diminuídos sobre a lesão, hiperressonância e assimetria da parede torácica com uma protuberância no lado afetado, e a avaliação anatomopatológica é o padrão ouro para o diagnóstico, sendo relevante a definição do tipo histológico para a definição de prognóstico (8, 13).

Dentre os diagnósticos diferenciais desta lesão, encontram-se o sequestro pulmonar, a hérnia diafragmática congênita, o cisto broncogênico, o enfisema lobar congênito e o enfisema intersticial localizado, além de pneumatoceles pós-infecciosas e o blastoma pleuropulmonar. A diferenciação destas patologias com a CPAM é baseada na análise da história clínica e na

aparência da lesão nos exames de imagem, além do diagnóstico histopatológico (9).

O tratamento cirúrgico é curativo na maioria dos casos, e deve ser imediato para os pacientes com esforço respiratório causado pela CPAM. Pacientes assintomáticos com diagnóstico pré-natal devem ser avaliados com radiografia de tórax e a ressecção da lesão dependerá da evolução dos sintomas e das características que indiquem complicações (10). A evolução pós-operatória é boa, com função pulmonar normal no seguimento de longo prazo para a maioria dos casos (11, 14-15).

Considerando a relevância clínica da CPAM e a escassez de trabalhos no cenário da América Latina, estes autores realizaram um estudo de coorte para avaliar a ocorrência da CPAM em uma população pediátrica, atendida em um serviço de referência de cirurgia torácica, pelo período de 22 anos, com a revisão do diagnóstico histopatológico através da avaliação do material anatomopatológico disponível. O objetivo principal foi avaliar as possíveis mudanças no diagnóstico ou classificação das lesões a partir da utilização da classificação revisada de Stocker, além das características gerais da população estudada.

Material e Métodos

Trata-se de estudo observacional e retrospectivo, construído a partir do estudo de uma série de casos de pacientes pediátricos operados em um centro de referência de cirurgia torácica do Sul do Brasil, cujo exame anatomopatológico descreveu a presença de CPAM (confirmada ou suspeita). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do hospital (CAAE 80515317.5.0000.5683), e os autores assinaram o termo de compromisso de uso de dados, dada a impossibilidade da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte dos pacientes.

O desfecho principal deste trabalho foi a revisão e reclassificação dos diagnósticos anatomopatológicos a partir da reavaliação das lâminas e blocos de material anatomopatológico de pacientes pediátricos operados de janeiro de 1996 a setembro de 2018. Os desfechos secundários incluem a descrição das

características da coorte e a avaliação de gravidade a partir dos dados de evolução pós-operatória dos pacientes.

Foram incluídos na coorte todos os pacientes com diagnóstico anatomopatológico confirmado ou suspeito de CPAM, isolada ou mista com outra malformação, com idade entre zero e 18 anos. Os critérios de exclusão foram: a impossibilidade de acesso aos dados de história ou laudo de anatomia patológica; a suspeita clínica não confirmada com o exame anatomopatológico de CPAM; e a presença de outras malformações pulmonares isoladas, com ausência de CPAM. A determinação dos pacientes ocorreu através da busca em exames anatomopatológicos registrados no sítio do serviço de patologia da instituição; em exames impressos realizados no período anterior à aquisição de prontuário eletrônico; em registros dos serviços de pneumopediatria e cirurgia torácica e pela lista de pacientes por procedimentos cirúrgicos dentro do atual prontuário eletrônico da instituição.

Após a determinação dos pacientes incluídos, foram levantados os blocos e lâminas junto ao arquivo de patologia, os quais foram inicialmente revisados, para fins de confirmação do diagnóstico e, após isso, codificados e enviado para a avaliação por um centro de referência em patologia pulmonar, em São Paulo - SP. Ao material enviado, foram incluídos os resumos clínicos de cada paciente e as imagens (quando disponíveis), porém sem a divulgação de hipóteses diagnósticas ou o resultado final do exame anatomopatológico.

A avaliação no centro de referência foi parcialmente cegada, com a identificação dos elementos histológicos característicos de cada lesão e, quando da presença de dúvida diagnóstica, a realização de estudo imuno-histoquímico, de acordo com a suspeita diagnóstica da revisora (pesquisa para actina, vimentina, desmina, miogenina e CD56). A patologista teve acesso a informações pertinentes à construção do diagnóstico e que não poderiam ser avaliadas na microscopia, notadamente a aparência macroscópica das lesões e as mensurações dos cistos, sem a revelação do diagnóstico inicial. A divulgação do laudo de revisão final foi realizada por correio eletrônico, utilizando os códigos de identificação previamente elaborados. Os materiais foram posteriormente devolvidos ao serviço de patologia de origem.

O levantamento das variáveis se deu pela pesquisa nos prontuários eletrônicos e físicos dos pacientes. Foi utilizado o programa IBM® SPSS® v.25

para a realização dos testes estatísticos. Para o cálculo da significância estatística, foram utilizados o Teste Exato de Fisher, o Teste de Correção de Continuidade (Yates) e o Teste de Qui-quadrado de Pearson. Foram consideradas significativas diferenças cujo p fosse menor que 0,05. Para a avaliação entre os grupos para variáveis contínuas, foram realizados os testes de Mann-Witney e Kruskal-Wallis.

Para a avaliação de concordância diagnóstica no grupo que realizou a revisão, foi utilizada a tabela e cálculo do índice de Pabak (Kappa ajustado pela prevalência). A avaliação de gravidade se deu pela construção de uma variável específica, e por testes de significância entre os grupos (grave e não grave), além da construção de curva ROC para as variáveis associadas à gravidade.

Resultados

Durante o período avaliado, 35.985 exames corresponderam a macro e microscopias pulmonares, os quais foram lidos na busca de pacientes com diagnóstico pós-operatório de CPAM. Ao final da busca, foram incluídos 39 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de CPAM, independentemente da presença ou não da descrição do tipo ou classificação da malformação. Não houve acréscimo de pacientes a partir da busca pelos outros meios propostos.

Para a avaliação do material anatomopatológico, foi possível obter lâminas e blocos de 24 pacientes, dado que o material dos demais 15 pacientes foi descartado por não haver mais viabilidade de análise microscópica e/ou imuno-histoquímica. Todo o material foi revisado no centro de referência, e dois casos necessitaram de uma revisão adicional no *International Pleuropulmonary Blastoma Registry* em Minnesota, EUA e posteriormente devolvidos ao centro de origem.

Dos 39 pacientes incluídos, 21 (53,8%) eram do sexo masculino; 35 (89,7%) eram residentes da Grande Porto Alegre ou de outras cidades do RS; 14 pacientes tinham a descrição da etnia, sendo destes 13 (92,9%) brancos. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 3 meses, e o da idade na cirurgia de 11,2 meses e do tempo do diagnóstico à cirurgia de 2 meses. Os demais dados de descrição da coorte estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1 – Dados descritivos.

	n (%)	
Sexo		
Masculino	21 (53,8)	
Feminino	18 (46,2)	
Procedência		
Grande Porto Alegre	21 (53,8)	
Demais cidades do RS	14 (35,9)	
PR/SC	2 (5,1)	
Sudeste	2 (5,1)	
Etnia		
Branco	13 (92,9)	
Negro	0 (0)	
Pardo	1 (7,1)	
Ignorado	15 (38,5)	
	mediana [p25-p75]	min - max
Idade ao diagnóstico*	3 [0; 31]	0,0 - 136,5
Idade na cirurgia*	11,2 [2,5; 41,2]	0,2 - 136,8
Tempo do diagnóstico à cirurgia†	2,0 [0,7; 7]	0,0 - 75,9
Tempo de acompanhamento pós-operatório†	8,9 [2; 20,9]	0,0 - 112,0
Peso ao nascimento‡	2,8 [2,3; 3,1]	1,5 - 3,9
Classificação do peso de nascimento ^a	-0,46 [-0,79; 0,24]	-2,09 – 0,96
Idade gestacional**	37,2 [35; 39]	31,3 - 41,1
Peso na cirurgia‡	9 [5,2; 14,8]	1,5 - 46,2
Classificação do peso na cirurgia ^a	-0,24 [-0,99; 0,29]	-2,30 - 2,00

* Idade em meses; ** Idade em semanas; † Tempo em meses; ‡ Peso em quilogramas;

^a. Classificação do peso por Z score (OMS). Elaborada pela autora, baseada em dados coletados de prontuário médico.

A presença de pelo menos uma comorbidade foi observada em 28 pacientes da amostra (73,7%). Onze pacientes (28,9%) eram lactentes sibilantes e cinco pacientes (12,8%) possuíam outras malformações não pulmonares: encefalocele fronto-etmoidal (CPAM tipo 1); comunicação interventricular (CPAM tipo 1); pectus excavatum (CPAM tipo 2); persistência do canal arterial (CPAM não tipado); e duplicação intestinal (CPAM tipo 2).

De 38 pacientes, dez (26,3%) apresentaram pneumonia de repetição, e 17 pacientes (44,7%) apresentaram pelo menos uma pneumonia diagnosticada. Dez pacientes (26,3%) apresentaram clínica de desconforto respiratório ao longo do período pré-operatório; oito (21,1%) apresentaram queixa de taquipneia; e seis (15,8%) apresentaram tosse ou febre alguma vez. A avaliação dos dados de exame físico foi restrita a 27 pacientes, e os achados mais comuns foram a

redução do murmúrio vesicular ipsilateralmente à lesão (55,6%), a presença de roncos (25,9%), e taquipneia (22,2%).

Em relação ao momento do diagnóstico, 13 pacientes (33,3%) tiveram o diagnóstico no período fetal através de ecografia pré-natal de rotina. Além disso, 59% realizaram pelo menos uma radiografia de tórax para o diagnóstico, e 82,1% realizaram tomografia computadorizada para a confirmação do diagnóstico. Dois pacientes (5,1%) não possuíam registro de imagens de diagnóstico.

Quanto aos achados radiológicos, foi relatada a presença de cisto único em 15 pacientes (38,5%), e cistos múltiplos em 22 (56,4%). O diagnóstico de CPAM foi confirmado ou suspeito para 28 pacientes (71,8%); nove (23,1%) apresentaram suspeita diagnóstica de outra malformação não CPAM; dois (5,1%) apresentaram diagnóstico de lesão pós-infecciosa; seis (15,4%) apresentaram outros diagnósticos; e três (7,7%) apresentaram múltiplas suspeitas.

O tipo de ressecção mais comum foi a lobectomia, com 32 procedimentos (82,1% dos pacientes), seguida da segmentectomia (13 procedimentos, 33,3% dos pacientes), e seis pacientes (15,4%) foram submetidos a ambos os procedimentos. Para dez pacientes (25,6%) a cirurgia foi realizada em caráter de urgência.

A lesão foi mais frequentemente encontrada no lobo inferior direito (30,8%), seguida do lobo inferior esquerdo (25,6%), lobo superior esquerdo (23,1%), lobo médio e lobo superior direito (15,4%). Quatro pacientes (10,3%) apresentaram lesões em múltiplas localizações.

Das complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico, a mais frequente foi o sangramento intraoperatório (48,7%), seguido de câmara de ar residual (46,2%), atelectasia (46,2%), dependência de oxigênio (33,3%) e necessidade de ventilação mecânica após a cirurgia (23,1%). Dos 39 pacientes, nove (23,1%) evoluíram com desfecho de gravidade maior, sendo três (7,7%) por choque, dois (5,1%) com parada cardiorrespiratória e um paciente (2,6%) evoluiu para o óbito no pós-operatório tardio. Este paciente havia apresentado desconforto respiratório logo após o nascimento, foi submetido a múltiplas drenagens por suspeita de pneumotórax bilateral e apenas no 20º dia pós-natal recebeu o diagnóstico de CPAM, sendo operado no dia seguinte, e foi a óbito no 41º dia de vida. As demais variáveis relacionadas ao histórico médico progresso,

dados de diagnóstico e evolução pós-operatória foram compiladas em tabelas dispostas no Apêndice 1.

Na avaliação dos laudos anatomopatológicos iniciais, os tipos de CPAM observados foram: tipo 1 (53,8%), tipo 2 (28,2%), tipo 3 (5,1%), nenhum exame com descrição de CPAM tipos 0 ou 4, e cinco (12,8%) com diagnóstico de CPAM sem tipo especificado pelo patologista. O achado histológico concomitante mais comum foi a hemorragia (51,3%) e foram observados quatro (18,3%) laudos com lesão mista. Os demais achados estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 – Achados anatomopatológicos iniciais.

	n (%)
CPAM sem tipo	5 (12,8)
CPAM tipo 1	21 (53,8)
CPAM tipo 2	11 (28,2)
CPAM tipo 3	2 (5,1)
Pneumonia	6 (15,4)
Malformação associada	4 (18,3)
Sequestro intralobar	1 (2,6)
Sequestro extralobar	1 (2,6)
Cisto broncogênico	1 (2,6)
Hemangioma pulmonar	1 (2,6)
Reabordagem	1 (2,6)

Elaborada pela autora, baseada em dados coletados de prontuário médico.

Para a realização da revisão anatomopatológica, 24 pacientes possuíam material disponível e em boas condições. Comparando os grupos revisado e não revisado, foi possível observar diferenças significativas para a idade ao diagnóstico (mediana de 13 e 0 meses, $p = 0,022$), à idade na cirurgia (mediana de 33,6 e 6,8 meses, $p = 0,010$), peso na cirurgia (média 16,7 e 9,5, $p = 0,023$), história de pelo menos uma pneumonia (71,4% e 29,2%, $p = 0,029$) e diagnóstico fetal (6,7% e 50%, $p = 0,015$). Os demais achados desta comparação estão dispostos nos Apêndices 2 e 3.

Após a revisão das lâminas e blocos dos 24 pacientes, 19 (79,2%) mantiveram o diagnóstico de CPAM, porém apenas 10 pacientes (41,7%) mantiveram o diagnóstico inicial exato. Do total revisado, seis pacientes (25%) apresentaram mudança do tipo de CPAM, três pacientes (12,5%) mantiveram o tipo de CPAM, porém receberam diagnósticos adicionais, e cinco pacientes

(20,8%) receberam diagnóstico de lesões não CPAM. Quando calculado o índice Pabak para a avaliação da concordância diagnóstica, foi obtido o valor de 0,4762, (concordância baixa). A descrição dos achados da revisão anatomopatológica e os intercambiamentos diagnósticos estão descritos nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3 – Achados anatomopatológicos após revisão.

	n (%)
CPAM sem tipo definido	2 (8,3)
CPAM tipo 1	11 (45,8)
CPAM tipo 2	6 (25)
Lesão não é CPAM	5 (20,8)
Lesão não é malformação	4 (16,7)
Sequestro intralobar (isolado)	1 (4,2)
Malformação vascular (lesão mista)	1 (4,2)
Blastoma pleuropulmonar	2 (8,3)
Achados concomitantes	10 (41,7)
Bronquite	1 (4,2)
Pneumonia	1 (4,2)
Alteração de diagnóstico anatomopatológico	16 (66,7)

Elaborada pela autora, baseada em dados coletados de prontuário médico e nos exames anatomopatológicos disponíveis no site de patologia da Santa Casa.

Tabela 4 – Mudanças diagnósticas após revisão.

Casos	Diagnóstico inicial	Diagnóstico após revisão
1	CPAM tipo 2	CPAM tipo 1
2	CPAM tipo 1	CPAM tipo 1
3	CPAM tipo 1	Lesão por aspiração de corpo estranho
4	CPAM tipo 3	CPAM 2 + malformação vascular
5	Suspeita de CPAM	Abscesso pulmonar
6	CPAM tipo 1	CPAM tipo 1
7	CPAM tipo 1	CPAM tipo 1
8	CPAM tipo 1	CPAM tipo 1
9	CPAM sem tipo definido	CPAM sem tipo definido
10	CPAM tipo 1	CPAM tipo 1
11	CPAM 2 + cisto broncogênico	CPAM tipo 2
12	CPAM tipo 1	CPAM tipo 1
13	CPAM tipo 1	Blastoma pleuropulmonar tipo 1r*
14	CPAM tipo 1	CPAM tipo 2
15	CPAM tipo 1	CPAM 1 + tecido pulmonar imaturo

16	CPAM sem tipo definido	CPAM tipo 1
17	CPAM tipo 1	Blastoma pleuropulmonar tipo 1*
18	CPAM tipo 1	CPAM tipo 1
19	CPAM tipo 1	CPAM tipo 1
20	CPAM tipo 1	Sequestro intralobar sem CPAM
21	CPAM 2 + sequestro intralobar	CPAM tipo 2
22	CPAM tipo 1	CPAM sem tipo definido
23	CPAM tipo 2	CPAM tipo 1
24	CPAM tipo 1	CPAM tipo 1

*Diagnóstico da primeira revisão: CPAM 4. Considerado o diagnóstico final firmado pelo *International Pleuropulmonary Blastoma Registry*. Elaborada pela autora, baseada na revisão das lâminas e blocos dos pacientes.

O material de dois pacientes com diagnóstico de CPAM tipo 4 foi encaminhado para uma avaliação adicional no *International Pleuropulmonary Blastoma Registry (PPBregistry)*, dada a atual suposição de que a CPAM tipo 4 possa se tratar do blastoma pleuropulmonar (BPP) tipo 1 não diagnosticado (16). Após a revisão do material, ficou firmado o diagnóstico de BPP tipo 1r para o caso 13, com a observação de células fusiformes/rabdóides e forte positividade para vimentina e desmina, sem reação para miogenina e CD56, e BPP tipo 1 para o caso 17, com a presença de células neoplásicas fusiformes imaturas e células primitivas arredondadas (rabdomioblastos), positividade esparsa do CD56 e miogenina, e positividade forte da vimentina e desmina. Ambos os pacientes foram revisados clinicamente e não apresentaram evolução desfavorável ou complicações.

Além dos dois casos com diagnóstico final de BPP, outros três casos não foram confirmados como sendo CPAM na revisão anatomopatológica. O caso 3 (lesão por aspiração de corpo estranho), o caso 5 (abscesso) e o caso 20 (sequestro pulmonar).

Com relação ao grupo dos verdadeiros CPAM identificados após a revisão (19 de 24), 13 (68,4%) corresponderam a CPAM tipo 1; quatro (21,1%) a CPAM tipo 2, sendo uma delas mista com malformação vascular; e dois (10,5%) foram diagnosticados como CPAM sem tipo definido, devido a alterações histológicas que interferiram na identificação dos elementos definidores dos tipos da lesão. Das características gerais deste subgrupo, 10 (52,6%) eram do sexo masculino, com idade mediana ao diagnóstico de 0 meses (variação de 0 a 125,3 meses), idade mediana na cirurgia de 7,2 meses (variação de 0,2 a 127,6), com 13

(68,4%) portadores de alguma comorbidade clínica associada, sendo as mais frequentes a necessidade de internação em UTI neonatal (36,8%) e a condição de lactente sibilante (26,3%).

Os dados clínicos mais frequentes foram o diagnóstico de pelo menos uma pneumonia e desconforto respiratório (ambos 26,3%). O dado de exame físico mais relevante foi a redução de murmúrio vesicular ipsilateralmente à lesão (36,8%). Onze pacientes (57,9%) possuíam diagnóstico fetal, sendo o método mais utilizado para a confirmação diagnóstica a tomografia (84,2%), com 15 pacientes (78,9%) com diagnóstico radiológico de CPAM. A localização da lesão mais frequente neste grupo foi o lobo inferior direito (42,1%) e a complicação pós-operatória mais comum foi a dependência de oxigênio (47,4%). Nenhum paciente deste grupo foi a óbito.

Quando avaliadas as características entre os grupos de CPAM identificados (tipos 1 e 2 e sem tipo definido), foram observadas diferenças significativas em relação à presença de malformação extrapulmonar concomitante; à presença de diagnóstico radiológico de outra malformação; e à presença de sequestro intralobar associado na primeira avaliação: 100% eram tipo 2. Com relação às variáveis contínuas, foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao tamanho dos cistos, conforme o esperado, já que se trata de critério de diferenciação entre os tipos de CPAM. Os demais dados desta comparação estão dispostos nos Apêndices 4 e 5.

Considerando a importância da avaliação dos desfechos de gravidade para a determinação de condutas e manejo da CPAM, foi avaliada a ocorrência de desfechos de gravidade maior no período pós-operatório, quais sejam: tempo total de ventilação mecânica maior que 2 dias; presença de instabilidade hemodinâmica ou ventilatória; presença de pneumotórax hipertensivo; presença de choque (qualquer causa); ocorrência de parada cardiorrespiratória e óbito. Para que a avaliação fosse fidedigna ao encontrado para os pacientes com CPAM, foram excluídos desta análise os pacientes não revisados e aqueles cujo diagnóstico final não foi CPAM.

Do grupo dos 19 pacientes considerados “verdadeiros CPAM”, 5 (26,3%) apresentaram algum evento de gravidade maior após a cirurgia: o caso 6, por sepse, instabilidade hemodinâmica e ventilação mecânica (VM) prolongada (9 dias); os casos 8 e 4 por tempo de VM prolongado (4 e 3 dias); o caso 15, por

infecção de sítio cirúrgico, sepse, instabilidade ventilatória e necessidade de VM prolongada (9 dias); e o caso 21 por parada cardiorrespiratória e choque hipovolêmico logo após a cirurgia.

Quando avaliadas as diferenças entre o grupo de pacientes com evolução grave com o grupo dos não graves, observamos diferença estatisticamente significativa na necessidade de UTI neonatal ($p = 0,002$), diagnóstico fetal ($p = 0,045$), idade gestacional ($p = 0,029$), idade na cirurgia ($p = 0,010$), peso na cirurgia ($p = 0,007$), e tempo de internação em UTI após a cirurgia ($p = 0,010$). A determinação dos pontos de corte para a idade gestacional, idade na cirurgia e peso na cirurgia foram determinados a partir da construção de curvas ROC, demonstradas no Apêndice 6.

Discussão:

A série aqui apresentada foi composta inicialmente por 39 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de CPAM, dos quais 24 tiveram o material anatomopatológico adequado para a revisão. A mediana de idade observada para o grupo revisado foi de 0 meses, com diagnóstico predominantemente antenatal, conforme tem sido observado na literatura (17-18), o que pode estar relacionado ao aumento da acurácia dos exames de imagem fetal, além de uma busca ativa mais eficiente durante o pré-natal (19).

A presença de comorbidades foi observada em 73% dos pacientes, sendo a ocorrência de sibilância a mais frequente. Dos marcadores de gravidade pré-operatórios, a internação em UTI neonatal foi o mais frequente, o que pode ser justificado pela alta taxa de prematuridade (23,7%), dado este também encontrado por Stocker e colegas (6).

Além disso, cinco pacientes eram portadores de malformações extrapulmonares, dos quais dois possuíam CPAM tipo 1, dois possuíam CPAM tipo 2 e um possuía CPAM sem tipo definido. Estes achados, embora em pequeno número, contrariam estudos prévios que descreveram que apenas, ou preponderantemente, a malformação do tipo 2 se associa a malformações extrapulmonares (20-22).

No geral, 81,6% dos pacientes eram sintomáticos, sendo que 44% apresentaram o diagnóstico de pelo menos uma pneumonia, e 26,3% tinham

história de pneumonia de repetição e desconforto respiratório, achados também encontrados em outros estudos. (8,13). De acordo com a descrição original da doença, a ocorrência de desconforto respiratório, especialmente o pós-natal imediato, deve ser interpretado como fator de gravidade e critério de decisão terapêutica favorável à cirurgia precoce (23). A presença de infecções de repetição também é descrita como dado de história sugestivo do diagnóstico de malformação pulmonar, quando este não tiver ocorrido no período pré-natal (13).

Os dados de exame físico mais encontrados, quais sejam, a redução de murmúrio vesicular ipsilateral à lesão (55,6%), e a presença de roncocal (25,9%) podem ser facilmente entendidos como decorrentes da expansão da massa cística preenchida por ar, mas sem movimento ventilatório efetivo, e pela presença de infecção secundária, com o aumento do conteúdo líquido da lesão (pus). Parikh e Rasiah (24) também notaram achados semelhantes a estes.

Com relação à avaliação de imagens e diagnóstico radiológico, foi possível observar preponderância da tomografia como método de escolha, dado alto número de pacientes com necessidade de confirmação diagnóstica pós-natal. A TC tem sido considerada como método de escolha para avaliação e confirmação diagnóstica, dada a possibilidade de visualização detalhada da lesão, e também a avaliação da vascularização com identificação de vaso nutridor sistêmico ou outras lesões concomitantes, o que é de extrema importância para o planejamento cirúrgico (25-26).

A maioria das lesões avaliadas por imagem (56,4%) apresentavam a descrição de cistos múltiplos. A presença de cisto único foi notada em 38,5% dos pacientes e pode estar relacionada a pacientes com lesão tipo 1, dado que, quando da presença de cistos menores, estes normalmente se apresentam como área de condensação ou aumento da densidade na região periférica à lesão principal, e tais cistos podem não ser facilmente identificados ao estudo tomográfico (9, 25). A utilização de protocolos de baixa dosagem de radiação e a presença de processo inflamatório/infeccioso podem ter interferido na correta identificação tomográfica das lesões de seis pacientes (25%) dos 24 casos com revisão anatomopatológica e, em um caso (4,16%), a TC identificou corretamente uma lesão não CPAM.

Com relação aos dados referentes à cirurgia, observamos que 48,7% dos pacientes apresentaram sangramento durante o procedimento, porém sem

relatos de choque hipovolêmico, e 18 (46,2%) apresentaram persistência de áreas de hipoexpansão/atelectasia e a presença de câmara aérea residual, achados considerados secundárias ao procedimento em si.

Das complicações maiores observadas, a mais frequente foi a dependência transitória de oxigênio (33,3%) e a necessidade de ventilação mecânica (23,1%). Esses achados podem estar relacionados à presença de gravidade anterior à cirurgia, como a observada nos casos de cirurgia de urgência por desconforto respiratório, ou por comprometimento da ventilação por processo infeccioso adjacente. Também podem estar relacionadas à prematuridade de alguns pacientes e permanência em ventilação mecânica anterior à cirurgia.

A variável evolução com gravidade mostrou que nove (23,1%) pacientes apresentaram desfechos potencialmente fatais. Destes, quatro pacientes foram operados de forma eletiva, chamando a atenção para a importância da morbidade inerente ao procedimento cirúrgico e seu potencial de gravidade, especialmente quando associado a situações prévias de risco. Stoiber e colegas (27) demonstraram que a presença de hidrotórax, elevação na razão de volume dos cistos ou hidropsia durante o desenvolvimento fetal correspondem a fatores de alto risco para morbidade ou mortalidade perinatal relacionada a CPAM.

Como exemplo, o paciente que evoluiu para óbito foi prematuro, com quadro grave de disfunção e várias paradas cardiorrespiratórias anteriores à cirurgia, com demora no estabelecimento da suspeita diagnóstica de malformação e cirurgia precoce. Um outro paciente, sem comorbidades prévias, apresentou parada cardiorrespiratória, porém foi revertido com sucesso.

Vários estudos avaliaram qual o melhor momento para a realização da cirurgia em pacientes assintomáticos. Embora a realização da cirurgia logo após o diagnóstico seja menos propensa a complicações (28), a realização de um procedimento cirúrgico amplo em um paciente assintomático carrega em si o risco de complicações inerentes ao procedimento, como já citado (15, 29).

Ainda favoravelmente à cirurgia precoce em assintomáticos, há o argumento de que a presença de infecção ou processo inflamatório possa alterar as características histológicas da lesão inicial, impossibilitando a identificação correta da doença de base (30). Erros neste sentido são particularmente preocupantes quando considerada a necessidade de diagnóstico diferencial com

algum tipo de lesão neoplásica, como o blastoma pleuropulmonar ou carcinoma bronquioloalveolar.

Outros autores têm avaliado a idade ideal para a cirurgia. Gulack e colegas (31) demonstraram desfechos de morbimortalidade mais frequentes nos pacientes operados com menos de três meses de idade (31.3% vs 15.6%, $p = 0.01$) e naqueles com peso inferior a cinco quilos (37.5% vs 15.8%, $p < 0.01$), o que sugere a necessidade de manejo conservador inicial e cirurgia eletiva posterior.

Em relação aos achados histológicos, houve predominância do tipo 1, tanto nos laudos iniciais (53,8%) quanto após a revisão (45,8%), seguido do tipo 2 (28,2% e 25% respectivamente) e tipo 3 (5,1% dos laudos iniciais), o que condiz com a maioria dos achados na literatura (6, 22). Os achados concomitantes à malformação mais comuns foram a hemorragia (51,3% no laudo inicial) e a inflamação (23,1% e 16,7% respectivamente), esta última relacionada aos processos infecciosos secundários.

Quando observadas as alterações diagnósticas após a revisão histológica, percebe-se tanto o intercambiamento entre os tipos de CPAM e o aparecimento de diagnósticos de lesões não CPAM (sequestro intralobar, abscesso, lesão por aspiração e blastoma pleuropulmonar). Os achados mostram claramente que a classificação de lesões raras como a CPAM apresenta problemas, sobretudo quando há a presença de outros processos concomitantes. Não existem, até o momento, estudos semelhantes para comparação dos achados após a revisão anatomopatológica. Dessa forma, os achados aqui obtidos geram a percepção de que é extremamente importante a realização de estudo anatomopatológico amplo, incluindo a avaliação imuno-histoquímica, além de unir os dados clínicos, radiológicos e cirúrgicos para a correta identificação dessas lesões pulmonares.

Uma possível explicação para os intercambiamentos entre os tipos 1 e 2 seriam a ausência de dados relacionados à macroscopia, o que dificultou na diferenciação entre os tipos. Além disso, em alguns casos (caso 3, 9 e 20) a inflamação era muito intensa, com distorção arquitetural e fibrose. Estes componentes podem fazer o patologista pensar em lesões diferentes de malformação pulmonar.

O diagnóstico de blastoma pleuropulmonar (BPP) gerou surpresa tanto para a equipe responsável pelos casos, quanto para a equipe de revisão. Dada a raridade da doença, a suspeita diagnóstica não é realizada com frequência, além de a identificação ser difícil devido à menor experiência do patologista no reconhecimento da lesão, quando fora de centros especializados. O envio do material para uma segunda revisão externa foi de fundamental importância para o correto diagnóstico, a partir da identificação de elementos imuno-histoquímicos e dos componentes blastomatosos característicos do BPP.

Outro fato que pode ter interferido na avaliação anatomopatológica é o uso de classificação não atualizada: os laudos iniciais foram realizados utilizando como classificação aquela publicada por Stocker em 1977 (12). A não revisão dos critérios pode ter contribuído para os diagnósticos inadequados, em especial a não identificação das lesões CPAM tipo 4/ BPP.

A discussão atual sobre a natureza dessas lesões tem considerado que lesões de CPAM do tipo 4 e BPP tipo 1 (cístico) podem se tratar da mesma doença em estágios diferentes (3, 32-34), a partir de pesquisas realizadas pelo PPBregistry. Estes estudos mostraram que as lesões puramente císticas, como a CPAM tipo 4, podem evoluir para estágios de maior malignidade, como o BPP tipo 3 ou sólido (16). Outro fato que corrobora com esta hipótese é a frequente associação entre outras lesões císticas congênitas e blastomas, como o nefroma cístico, que pode ser explicada por alterações genéticas de transmissão familiar, como a síndrome do DICER1 (35).

Outra possibilidade é a de que, na verdade, sejam doenças completamente diferentes, porém com elementos anatomopatológicos semelhantes, o que pode facilmente gerar erro diagnóstico (36). Esta hipótese suporta a ideia de malignização de lesões previamente benignas, ou malformações puras, já bem estabelecidas para a CPAM tipo 1, com evolução para adenocarcinoma mucinoso, relacionada às mutações do gene KRAS (26; 37-41). Tais dados indicam a necessidade de um diagnóstico diferencial bastante acurado das lesões císticas congênitas, inclusive com estudos citogenéticos e imuno-histoquímicos, com fins à diferenciação entre as lesões de CPAM e BPP.

Nesse sentido, deve também ser considerada a similaridade entre as lesões do tipo 1 e 4, no que se refere à aparência radiológica, ao tamanho da

lesão, e mesmo às suas características clínicas. Segundo Stocker (22), a CPAM do tipo 4, ou displasia acinar, foi previamente incluída nas lesões de CPAM tipo 1 devido aos grandes cistos que são frequentemente observados. Assim como no tipo 1, a CPAM tipo 4 pode se apresentar no recém-nascido como desconforto respiratório, ou pode ser observada em crianças mais velhas, como resultado da perfuração do cisto e do desenvolvimento de um pneumotórax espontâneo, sendo este último achado muito mais frequentemente associado a este tipo de CPAM.

Outra semelhança com o tipo 1 é o aspecto radiográfico, com grandes cistos comunicantes cheios de ar, normalmente localizados em apenas um lobo, mas que podem se apresentar como doença difusa, afetando mais de um lobo e ambos os pulmões (5). Por estes motivos, lesões do tipo 1 podem ser indistinguíveis do tipo 4, do ponto de vista clínico e radiológico.

Alguns autores já relataram casos de diagnóstico inadequado envolvendo lesões císticas pulmonares. Haider e colegas (42) relataram um caso de um menino de 3 meses com lesão em lobo inferior direito, expansiva, com desvio de mediastino e pneumotórax, interpretada como possível CPAM, mas confirmada como BPP tipo 1 ao exame anatomopatológico. Gosh e colegas e Ueda e colegas (43, 44) relataram casos semelhantes de pacientes com diagnóstico de neoplasia associada a CPAM, um deles decorrente de malignização da malformação, e o outro como alteração diagnóstica após revisão do caso. Estes relatos ressaltam a importância do estudo anatomopatológico ampliado com estudo genético e do acompanhamento pós-operatório em longo prazo para pacientes com lesões císticas pulmonares sugestivas de malformação ou neoplasias.

Este estudo possui importantes limitações. Por se tratar de estudo retrospectivo, foi sujeito às falhas no registro das informações em prontuário, dificultando especialmente a avaliação de variáveis relacionadas à história pregressa dos pacientes. Além disso, durante o período estudado, o prontuário médico físico da instituição de origem foi substituído pelo prontuário eletrônico, e este último foi também trocado, impossibilitando o acesso de informações importantes, sobretudo os registros cirúrgicos. Há ainda a possibilidade de os pacientes operados antes de 2001 não terem sido incluídos em sua totalidade,

dado que os laudos dos exames anatomopatológicos ainda não eram registrados em sistema online, dificultando a identificação destes pacientes.

Outrossim, por se tratar de doença rara, o pequeno número de pacientes encontrado gera possível falha nas análises de dados, especialmente na determinação de diferenças entre grupos com a utilização de testes estatísticos. Esta situação foi piorada pelo fato de que apenas 24 pacientes tiveram material patológico disponível para revisão. A raridade da doença também constitui fator limitador para a equipe assistente, no que se refere à realização do correto diagnóstico.

A impossibilidade de cegamento completo para a revisão anatomopatológica também pode ser considerada como provável viés observacional, dada a possibilidade de sugestcionamento da patologista revisora. Ademais, foram notadas diferenças marcantes na descrição dos laudos iniciais por parte dos diferentes patologistas da instituição de origem, bem como na utilização da classificação inicial ou expandida de Stocker, o que também limitou análises mais específicas e pode ter interferido no diagnóstico inicial das lesões.

No entanto, apesar das inúmeras dificuldades encontradas, este trabalho traz um dado valioso para a orientação de profissionais que lidam com suspeitas de CPAM: o fato de que é de extrema necessidade a exclusão de doença neoplásica, quando da avaliação de pacientes com lesão sugestiva de CPAM. A coleta de história detalhada, exame físico complementado com exame de imagem adequado e a realização de avaliação anatomopatológica com imunoistoquímica são mandatórios, além do acompanhamento clínico a longo prazo, para a descoberta de eventuais recidivas ou doença neoplásica associada à CPAM.

Conclusão:

A CPAM constitui doença rara, com múltiplas classificações que consideram critérios e nomenclaturas diferentes, o que constitui desafio para o estabelecimento do diagnóstico, tanto para as equipes clínicas, cirúrgicas e de patologistas. A indefinição sobre a verdadeira natureza da CPAM tipo 4 também pode contribuir para diagnósticos errôneos de malformação em portadores de blastoma pleuropulmonar.

O presente trabalho foi o primeiro a realizar a revisão de casos com diagnóstico anatomopatológico de CPAM, com a adoção de critérios de avaliação mais detalhada e considerando a possibilidade de alterações tanto em relação aos tipos de CPAM, quanto em relação a outros diagnósticos, sobretudo o BPP. Os resultados aqui apresentados apontam para a necessidade de aumento da acurácia diagnóstica e adoção de condutas de acompanhamento um pouco mais rígidas, em especial naqueles casos com risco de malignização, suspeita diagnóstica de BPP ou para pacientes com lesões grandes com potencial de expansão e que estão em tratamento conservador, dado o risco de piora clínica e evolução com gravidade.

Dessa forma, a adoção de uma conduta clínica mais cuidadosa, e a formação de um grupo de troca de experiências entre pneumologistas, cirurgiões e patologistas pulmonares no Brasil, ou mesmo um registro nacional, poderia contribuir para a redução de os erros diagnósticos, a partir da definição de critérios diagnósticos rigorosos, com condutas mais assertivas e menor risco de desfechos graves.

Referências

1. Chikkannaiah P, Kangle R, Hawal M. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung: Report of two cases with review of literature. *Lung India*. 2013;30(3):215.
2. Gornall A, Budd J, Draper E, Konje J, Kurinczuk J. Congenital cystic adenomatoid malformation: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. *Prenatal diagnosis*. 2003;23(12):997-1002.
3. Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatric Pulmonology*. 2009;44(1):14-30.
4. Ch'in K, Tang M. Congenital adenomatoid malformation of one lobe of a lung with general anasarca. *Archives of pathology*. 1949;48(3):221.
5. Stocker J. Congenital pulmonary airway malformation: a new name and expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology*. 2002;41(2):424-31.

6. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Human pathology*. 1977;8(2):155-71.
7. Jain A, Anand K, Singla S, Kumar A. Congenital cystic lung diseases. *Journal of clinical imaging science*. 2013;3:5.
8. Parikh D, Samuel M. Congenital cystic lung lesions: is surgical resection essential? *Pediatric Pulmonology*. 2005;40(6):533-7.
9. Oermann CM. Congenital pulmonary airway (cystic adenomatoid) malformation. In: Garcia-Prats, JA (Ed), Hoppin AG (Dep Ed). *UpToDate*. Wolters Kluwer, 2016.
10. Baird R, Puligandla PS, Laberge J-M, editors. Congenital lung malformations: informing best practice. *Seminars in pediatric surgery*. 2014;23(5):270-7.
11. Davenport M, Warne S, Cacciaguerra S, Patel S, Greenough A, Nicolaidis K. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(4):549-56.
12. Nuchtern J, Harberg F, editors. Congenital lung cysts. *Seminars in pediatric surgery*. 1994;3(4):233-243.
13. Hulnick DH, Naidich DP, McCauley DI, Feiner HD, Avitabile A, Greco MA, et al. Late presentation of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Radiology*. 1984;151(3):569-73.
14. Laje P, Liechty KW. Postnatal management and outcome of prenatally diagnosed lung lesions. *Prenatal diagnosis*. 2008;28(7):612-8.
15. Wong A, Vieten D, Singh S, Harvey J, Holland AJ. Long-term outcome of asymptomatic patients with congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatric surgery international*. 2009;25(6):479-85.
16. Dehner LP, Messinger YH, Williams GM, Stewart DR, Harney LA, Schultz KA, et al. Type I pleuropulmonary blastoma versus congenital pulmonary airway malformation type IV. *Neonatology*. 2017;111(1):76.
17. Kantor N, Wayne C, Nasr A. Symptom development in originally asymptomatic CPAM diagnosed prenatally: a systematic review. *Pediatric surgery international*. 2018;34(6):613-20.
18. Criss CN, Musili N, Matusko N, Baker S, Geiger JD, Kunisaki SM. Asymptomatic congenital lung malformations: Is nonoperative management a viable alternative? *Journal of pediatric surgery*. 2018;53(6):1092-7.

19. Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. Congenital lung malformations – antenatal and postnatal evaluation and management. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005;27(1):45-52.
20. Langston C, editor *New concepts in the pathology of congenital lung malformations. Seminars in pediatric surgery*. 2003;12(1):17-37
21. Shamas AG, Bohara K. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung (CCAM), a retrospective clinical audit and literature review in a tertiary centre in Scotland over a period of 14 years. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(1):19-24.
22. Stocker JT. Cystic lung disease in infants and children. *Fetal and pediatric pathology*. 2009;28(4):155-84.
23. Morini F, Zani A, Conforti A, Van Heurn E, Eaton S, Puri P, et al. Current management of congenital pulmonary airway malformations: A “European pediatric surgeons' association” survey. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2018;28(01):001-5.
24. Parikh DH, Rasiah SV, editors. *Congenital lung lesions: postnatal management and outcome. Seminars in Pediatric Surgery*. 2015;24(4):160-167.
25. Kim WS, Lee KS, Kim IO, Suh YL, Im JG, Yeon KM, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: CT-pathologic correlation. *American journal of roentgenology*. 1997;168(1):47-53.
26. Hernanz-Schulman M. Cysts and cystlike lesions of the lung. *Radiologic Clinics of North America*. 1993;31(3):631-49.
27. Stoiber B, Moehrlen U, Kurmanavicius J, Meuli M, Haslinger C, Zimmermann R, Ochsenbein N. Congenital Lung Lesion: Prenatal Course, Therapy and Predictors of Perinatal Outcome. *Ultraschall Med*. 2017 Apr;38(2):158-165.
28. Tsai AY, Liechty KW, Hedrick HL, Bebbington M, Wilson RD, Johnson MP, et al. Outcomes after postnatal resection of prenatally diagnosed asymptomatic cystic lung lesions. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(3):513-7.
29. Stanton M, editor. The argument for a non-operative approach to asymptomatic lung lesions. *Seminars in pediatric surgery*; 2015;24(4):183-186.
30. Rosado-de-Christenson ML, Stocker JT. Congenital cystic adenomatoid malformation. *Radiographics*. 1991;11(5):865-86.
31. Gulack BC, Lereas HJ, Ezekian B, Kim j, Reed C, Adibe OO, Rice HE, Tracy ET. Outcomes following elective resection of congenital pulmonary airway malformation are equivalent after 3 months of age and weight of 5 kg. *Journal of pediatric surgery* 2018; 53(1):60-66.

32. Dehner LP, Messinger YH, Schultz KAP, Williams GM, Wikenheiser-Brokamp K, Hill DA. Pleuropulmonary blastoma: evolution of an entity as an entry into a familial tumor predisposition syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2015;18(6):504-11.
33. Hill DA, Jarzembowski 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. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(2):282-95.
34. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, Watterson J, Manivel JC, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80(1):147-61.
35. MacSweeney F, Papagiannopoulos K, Goldstraw P, Sheppard MN, Corrin B, Nicholson AG. An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations and their relationship to malignant transformation. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(8):1139-46.
36. Pogoriler J, Swarr D, Kreiger P, Adzick NS, Peranteau W. Congenital Cystic Lung Lesions: Redefining the Natural Distribution of Subtypes and Assessing the Risk of Malignancy. *The American journal of surgical pathology*. 2019;43(1):47-55.
37. Giubergia V, Barrenechea M, Siminovich M, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation: clinical features, pathological concepts and management in 172 cases. *Jornal de Pediatria*. 2012;88:143-148.
38. Rocha G, Fernandes PC, Proenca E, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung – the experience of five medical centers. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2007;13:511-523.
39. Al-Bassam A, Al-Rabeeah A, Al-Nassar S, et al. Congenital cystic disease of the lung in infants and children (experience with 57 cases). *European journal of pediatric surgery*. 1999;9:364-368.
40. Griffin N, Devaraj A, Goldstraw P, et al. CT and histopathological correlation of congenital cystic pulmonary lesions: a common pathogenesis? *Clinical radiology*. 2008;63:995-1005.
41. Gupta K, Das A, Menon P, et al. Revisiting the histopathologic spectrum of congenital pulmonary developmental disorders. *Fetal pediatric pathology*. 2012;31:74-86.
42. Haider F, Al Saad K, Al-Hashimi F, Al-Hashimi H. It's Rare So Be Aware: Pleuropulmonary Blastoma Mimicking Congenital Pulmonary Airway Malformation. *The Thoracic and cardiovascular surgeon reports*. 2017;6(01):e10-e4.

43. Ghosh M, Islam N, Ghosh A, Chaudhuri PM, Saha K, Chatterjee U. Pleuropulmonary blastoma developing in a case of misinterpreted congenital pulmonary airway malformation: a case report. *Fetal and pediatric pathology*. 2018;37(5):377-86.
44. Ueda K, Gruppo R, Unger F, Martin L, Bove K. Rhabdomyosarcoma of lung arising in congenital cystic adenomatoid malformation. *Cancer*. 1977;40(1):383-8.

7 ESTUDO DE REVISÃO

MALFORMAÇÃO CONGÊNITA DAS VIAS AÉREAS PULMONARES (CPAM):
HÁ LUGAR PARA OUTRA CLASSIFICAÇÃO?

CONGENITAL PULMONARY AIRWAY MALFORMATION: IS THERE A PLACE
FOR ANOTHER CLASSIFICATION?

Marina Melo Gonçalves¹, Gilberto Bueno Fischer³, Bianca Furian⁴,
Thais Mauad⁵, Rodrigo Moreira Bello⁶, Cristiano Feijó Andrade².

¹Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Professor orientador do Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

³Professor Orientador Titular de Pediatria da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

⁴Médica patologista do complexo hospitalar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

⁵Professora do Departamento de Patologia Pulmonar da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP.

⁶Médico do Serviço de Radiologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Resumo:

A malformação congênita das vias aéreas pulmonares é uma condição rara, na qual há um marcado desarranjo na ramificação brônquica, interferindo diretamente no desenvolvimento embrionário pulmonar. Sua classificação e nomenclatura modificou durante os anos e ainda apresenta controvérsias. Com o avanço no diagnóstico e métodos histológicos mais específicos, tem ocorrido um melhor entendimento destas malformações e também melhora no seu diagnóstico. Neste artigo, apresentamos as várias classificações das CPAM, as mudanças na nomenclatura, suas limitações bem como os avanços nas descobertas do seu comportamento molecular.

Palavras-chave: Malformação congênita das vias aéreas pulmonares, malformação adenomatóide cística, classificação, nomenclatura.

Abstract:

Congenital pulmonary airway malformation is a rare condition in which there is a marked derangement in the bronchial branch, directly interfering with pulmonary embryonic development. Its classification and nomenclature has changed over the years and is still controversial. With advances in diagnosis and more specific histological methods, there has been a better understanding of these malformations and also an improvement in their diagnosis. In this article, we present the various classifications of CPAM, changes in nomenclature, their limitations as well as advances in the discovery of its molecular behavior.

Keywords: Congenital pulmonary airway malformation, cystic adenomatoid malformation, classification, nomenclature.

Introdução:

A malformação congênita das vias aéreas pulmonares (CPAM), anteriormente conhecida como malformação adenomatóide cística congênita (CCAM), é uma condição rara, na qual há um marcado desarranjo na ramificação brônquica, interferindo diretamente no desenvolvimento embrionário pulmonar. As lesões possuem variado espectro morfológico, podendo ser diagnosticadas ainda no período neonatal a partir do estudo ultrassonográfico de rotina (1, 2).

Já foi estabelecida a relação etiopatogênica da lesão a mutações genéticas que interferem na ramificação brônquica e na maturação e arranjo do tecido pulmonar, ocorrendo precocemente na embriogênese (3, 4). As manifestações clínicas variam, desde a descoberta acidental da lesão em estudos radiológicos, até a insuficiência respiratória grave neonatal, com óbito precoce (5, 6). O prognóstico é bom, quando o diagnóstico ocorre precocemente, e quando a lesão não provoca alterações fisiológicas relevantes pela compressão de estruturas torácicas, ou ainda quando não há malignização associada. A ressecção cirúrgica é curativa na maioria dos casos (7, 8).

Dada a raridade da doença e a necessidade de reconhecimento desta entidade clínica, vários autores propuseram classificações e nomenclaturas diferentes ao longo dos anos, de acordo com a evolução nos conhecimentos sobre sua fisiopatologia, genética e manifestações clínico-radiológicas. Nesta revisão, discutiremos as diferentes classificações que a CPAM recebeu ao longo do tempo, tanto histológicas como radiológicas, bem como apresentar as diferentes nomenclaturas e suas limitações.

1. Primeira descrição: Stoerk, 1897 (9).

Stoerk fez a primeira descrição da lesão, após a revisão anatomopatológica de um caso que estava arquivado no Vienna Pathological Institute e havia sido descrito por Karl von Rokitansky em meados do século XIX (10). Stoerk reconheceu a aparência adenomatóide da lesão, reportada inicialmente como um caso de hematoma pulmonar em um neonato nascido de uma mãe com polidrâmnio (9, 11). O lobo inferior esquerdo estava marcadamente aumentado de tamanho e peso, e era composto de bronquíolos de aparência anormal, ductos alveolares e alvéolos revestidos por epitélio cuboidal (12).

2. Primeira nomenclatura específica: Ch'in e Tang, 1949 (13).

Estes autores revisaram o caso de Stoerk e outros nove casos previamente publicados na Alemanha entre 1905 e 1928 de natimortos ou prematuros com hidropsia com óbito precoce, em cujas autopsias foram encontradas massas pulmonares de aparência sólida, consistindo em proliferação adenomatóide (ou “glandular”) de estruturas respiratórias terminais.

Foi a primeira vez em que se utilizou o termo malformação adenomatóide cística congênita (CCAM), deixando claro tanto o aspecto da lesão, quanto a origem por desordem no desenvolvimento embrionário. Após esta descrição, outros casos foram relatados, e como havia semelhança entre eles em relação aos arranjos e aparência adenomatóide, uma classificação foi proposta anos depois (13, 14).

3. Definição dos critérios histológicos: Kwittken e Reiner, 1962 (15).

Em 1962, estes autores relataram dois casos de malformação adenomatóide cística, ambos com óbito logo após nascimento. Descreveram as lesões encontradas nestes pacientes do ponto de vista microscópico, identificando cistos grandes e pequenos, com revestimento epitelial variável, desde o tipo respiratório até o cuboidal simples. Notaram a ausência de elementos que constituem a parede de brônquios normais, a presença de tecido elástico e a interposição de estruturas alveolares normais com os cistos. Sugeriram uma anormalidade no desenvolvimento das estruturas precursoras dos bronquíolos terminais, bronquíolos respiratórios e ductos alveolares como desencadeante das lesões e consideraram as lesões como resultado de uma metaplasia celular alveolar. Por fim, reuniram os achados e propuseram critérios microscópicos para o diagnóstico desta malformação:

1. Crescimento adenomatóide das estruturas respiratórias terminais, manifestado por cistos de vários tamanhos, comunicantes, com revestimento variável de epitélio pseudoestratificado colunar ciliado ou cuboidal simples;
2. Configuração polipoide da mucosa, com o aumento da concentração de tecido elástico na parede dos cistos revestidos com epitélio do tipo brônquico.

3. Ausência de placas de cartilagem no parênquima cístico, exceto como constituintes de estruturas brônquicas não deformadas, presas na lesão;
4. Grupos ocasionais de alvéolos revestidos com células mucogênicas.
5. Ausência de inflamação.

4. Subclassificação da CCAM: Van Dijk e Wagenvoort, 1973 (11).

Estes autores descreveram a primeira subclassificação da então CCAM, com um tipo cístico, um tipo intermediário e um tipo sólido, cada um observado em um paciente específico. Correlacionando com a classificação mais utilizada atualmente (12), o tipo cístico corresponderia ao tipo 1, os tipos intermediário e sólido parecem corresponder ao tipo 3, e não foram descritos casos que se assemelhassem ao tipo 2. Os autores consideraram a lesão inicialmente como um tipo de hamartoma pulmonar.

Até a publicação deste artigo, apenas 60 casos haviam sido relatados, todos eles como hamartomas, apesar de haver um caso em que a lesão apresentava uma porção sólida. Os autores discutiram a possibilidade de a formação dos cistos ocorrer mais tardiamente durante o desenvolvimento pulmonar, por isso a aparência variável da lesão. Reforçaram que a ausência de componentes brônquicos normais pode ser indicativa de anomalia no desenvolvimento pulmonar anterior à décima semana de gestação. Relacionaram o desenvolvimento de polidrâmnio/hidropsia à compressão do sistema cava pela massa, assim como a instabilidade ventilatória pela compressão pulmonar e desvio do mediastino. Sugeriram que a cirurgia precoce seria uma possibilidade de tratamento salvador e chamaram a atenção para a possibilidade de irrigação da lesão por vaso sistêmico de grande calibre.

5. Classificação de Stocker: 1977, atualizada em 2002 (12, 16-19).

Em 1974, Thomas Stocker e colegas fizeram o primeiro estudo que correlacionava a malformação com achados radiológicos (16). Foram estudados 31 casos de malformação, 15 destes com estudo radiográfico, e identificados três padrões de lesão:

Padrão multicístico expansivo ou intermediário, mais frequente, com vários cistos de diversos tamanhos causando desvio do mediastino e herniação

pulmonar. Apresenta microcistos distribuídos entre o parênquima normal, revestidos por epitélio cuboidal ou colunar, circundados por alvéolos aparentemente normais e áreas de atelectasia. A manifestação clínica foi mais precoce e grave, na maioria dos casos com necessidade de cirurgia de urgência.

Padrão de cisto dominante, com um cisto maior circundado por uma área de densidade não homogênea de microcistos parcialmente colapsados. Os cistos eram maiores que 2 cm, revestidos por epitélio cuboidal a colunar baixo. Notada a possibilidade de confusão diagnóstica com o enfisema lobar congênito. O desconforto respiratório iniciou mais tardiamente, entre dois dias de vida a sete semanas.

Padrão de massa homogênea, mais raro, com cistos preenchidos por líquido na avaliação radiológica, o que se confirmava na avaliação macroscópica. Na microscopia, foram identificados numerosos microcistos não expandidos devido à oclusão brônquica precoce no processo de desenvolvimento pulmonar, revestidos por epitélio cuboidal, com possibilidade de dilatação dos cistos conforme houvesse a expansão pela entrada de ar e absorção do líquido. Os pacientes eram assintomáticos ou apresentaram desconforto progressivo.

Em 1977, Stocker publicou um artigo que descrevia 38 casos de CCAM, levantados entre 1917 e 1975 (18). Apresentou, pela primeira vez, a classificação da malformação em três tipos (I, II e III), o que se tornaria mais tarde a referência para o estudo e diagnóstico da doença. As características histológicas estão resumidas na tabela 1.

Tipo I: Tipo mais frequente, com cistos grandes, maiores que 1 cm, de parede espessa, entremeados por cistos menores, com maior predominância do lado direito. Foi observada comunicação dos cistos com a árvore brônquica, e preenchimento por ar, fluido ou ambos, com herniação mediastinal frequente. Cistos grandes e pequenos se diferenciam em relação à musculatura lisa e tecido elástico da parede. Na clínica, observa-se aumento do desconforto com a expansão da lesão e desvio do mediastino, com redução do murmúrio ipsilateralmente à lesão. Apresenta ao raio-x padrão multicístico típico, ou cisto

predominante. A densidade adjacente à lesão principal representa áreas de atelectasia e cistos menores não expandidos.

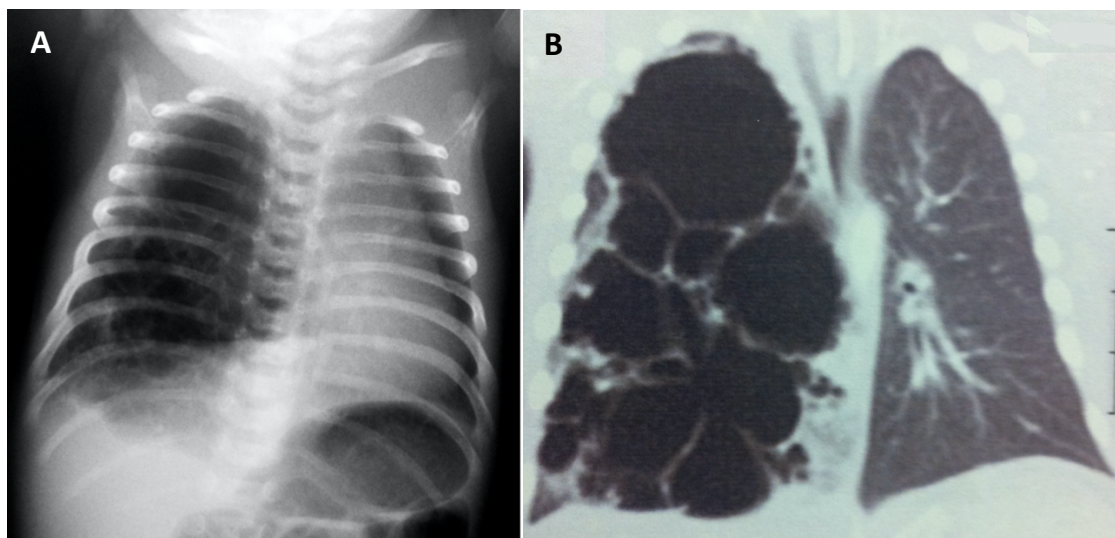


Figura 1: CPAM tipo 1 (classificação de Stocker) afetando o lobo inferior direito. A: Raio-x, ântero-posterior. B: CT, plano coronal. Arquivo pessoal dos autores.

Tipo II: As lesões possuíam numerosos pequenos cistos menores que 1 cm de diâmetro, eventualmente espaçados, preenchidos com ar e/ou fluido, com comunicação brônquica. Foi sugerido de que um indutor aberrante de diferenciação do mesênquima estivesse envolvido. Quando outras malformações estavam presentes, os sintomas respiratórios eram mascarados. Na ausência daquelas, o desconforto respiratório apresentado foi intenso e precoce, ocorrendo antes das primeiras 12 horas de vida. Frequentemente havia desvio do mediastino no raio-x de tórax. Foi observada alta taxa de mortalidade devido à concomitância frequente com outras malformações, o que gerou a suspeita de que o defeito de diferenciação do tipo II seria mais tardio, porém ocorrendo antes do 31º dia de gestação.

Tipo III: Massas volumosas, com cistos grosseiros que se assemelhavam a brônquios dilatados uniformemente distribuídos. Mediam até 0,5 cm de diâmetro no centro, e eram menores que 0,2 cm na periferia, acometendo todo o lobo, sem pulmão normal de permeio. Foi observado desconforto precoce após algumas horas do nascimento. O murmúrio estava abolido e havia macicez à percussão. Ao raio-x, apresentava-se como massa homogênea, semelhante ao tipo I quando preenchida por líquido, com desvio do mediastino.

Tabela 1 – Achados histopatológicos em pacientes com CCAM (Modificado de Stocker *et al.*, 1977).

Achado Patológico	Tipo I (n 19)	Tipo II (n 16)	Tipo III (n 3)
<i>Macroscopia</i>			
Peso da lesão (média)	29 (10-62) gr	23,5 (6-52) gr	83 (45-110) gr
Desvio do mediastino	15/79%	2/12%	3/100%
Tamanho dos cistos (máximo)	7 cm	1,2 cm	0,5 cm
Conteúdo	Ar/líquido	Ar/líquido	líquido
Localização	D: 14/ E: 5*	D: 3/ E: 7/ NI 6*	D: 2/ E:1*
<i>Microscopia</i>			
Tipo de epitélio de revestimento	Ciliado pseudoestratificado colunar alto	Ciliado cuboidal a colunar alto	Ciliado cuboidal
Células produtoras de muco	0,32	0	0
Músculo estriado	0	2	0
Camada de músculo liso subepitelial	300 micra	100 micra	50 micra
Fibras elásticas (normal: +)	+++	++	+
Cartilagem na parede	10%	0	0
Estruturas alveolares de permeio	+++	++	0

*D: direito; E: esquerdo; NI: não informado.

Em 2002, Stocker publicou uma revisão (12) na qual descrevia outros dois tipos da malformação, incluídos devido à similaridade histológica com os tipos anteriormente descritos: a malformação do tipo traqueobrônquico, não cística (tipo 0), e outro tipo cístico com epitélio de revestimento composto por células alveolares dos tipos 1 e 2 (tipo 4).

A alteração do nome para malformação congênita das vias aéreas pulmonares (CPAM) foi sugerida devido à natureza não cística das lesões do tipo 0 e 3; ao fato de os tipos 0, 1, 2 e 4 não serem “adenomatóides”; e pelo fato de os achados anatômicos e microscópicos desta malformação corresponderem às vias aéreas pulmonares (9). A mudança em relação aos algarismos (antes romanos e agora arábicos) se deveu à inexistência do algarismo correspondente ao número zero no alfabeto romano.

Quadro 1 – Estruturas histológicas da CPAM (retirado e modificado de: Stocker, JT. Congenital and developmental diseases, 1994 (20).

Tipo 0: Traqueobrônquico	Estruturas semelhantes a brônquios: malformação da região mais proximal da árvore traqueobrônquica.
Tipo 1: Brônquico/ bronquiolar	Estruturas semelhantes a brônquios e bronquíolos proximais, simulando a árvore brônquica distal e o ácino proximal.

Tipo 2: Bronquiolar	Estruturas semelhantes a bronquíolos, lembrando o segmento bronquiolar do ácino.
Tipo 3: Bronquiolar/ ducto alveolar	Estruturas semelhantes a bronquíolos, ductos e sacos alveolares, revestidos por epitélio cuboidal, lembrando a região médio-acinar.
Tipo 4: Acinar distal	Estruturas de paredes finas revestidas por células alveolares do tipo 1, sugerindo uma formação dos componentes do ácino distal.

Considerando que houve manutenção dos critérios de classificação para os tipos 1, 2, e 3, abaixo estão listadas as características dos tipos adicionados: 0 e 4.

Tipo 0: Originalmente descrito por Rutledge e Jansen em 1986 (21), e denominado displasia acinar, com raros casos descritos. A lesão é caracterizada pelo envolvimento de todos os lobos do pulmão e pela incompatibilidade com a vida. Os bebês sobrevivem apenas minutos após o parto e geralmente são prematuros. Outras lesões podem estar associadas, como malformações cardíacas, renais e cutâneas. Os pulmões são pequenos e firmes com superfície granular difusa, circundados por pleura lisa. O parênquima é sólido, com numerosos espaços claros com menos de 0,1 mm de diâmetro. O tecido é constituído em sua maioria de estruturas irregulares e semelhantes a brônquios, revestidas por epitélio colunar ciliado pseudoestratificado, por vezes rodeadas por placas de cartilagem e bandas de músculo liso. Há redução do componente mesenquimatoso perilesional, e vasos pobremente desenvolvidos e não acompanhados por estruturas brônquicas.

Tipo 4: Descrito pela primeira vez em 1994, corresponde a aproximadamente 10% dos casos e era incluído como tipo 1 nas séries anteriores (9). Não tem preferência por sexo e a idade de diagnóstico varia de recém-nascido a quatro anos. Os pacientes podem apresentar esforço respiratório leve ou disfunção respiratória aguda às custas de pneumotórax ou pneumonia, ou se tratar de achado ocasional. Ao raio-x, a lesão é normalmente localizada em apenas um lobo e é composta por cistos grandes preenchidos por ar, deslocando o mediastino. Os cistos apresentam parede fina, permitindo a visualização de vasos sanguíneos, e são localizados na periferia do lobo. O revestimento é composto por células epiteliais achatadas (pneumócito tipo 1) e rodeado por pneumócitos do tipo 2, com presença de surfactante. Há visualização ocasional

de epitélio cuboidal, porém não há a presença de cílios. A parede da lesão do tipo 4 pode variar em espessura, desde paredes alveolares até paredes mais espessas compostas por tecido pobre em mesênquima e com um grande número de artérias e arteríolas. Raramente é possível visualizar ilhas de cartilagem. O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica e apresenta bom prognóstico.

Caso ocorra a presença de componente sólido, muitas áreas de epitélio do tipo brônquico, presença de células rabdoídes, ou se existem pequenas células azuis ao redor da lesão, o diagnóstico de blastoma pleuropulmonar deve ser considerado. O quadro a seguir mostra dados que possibilitam a diferenciação entre as lesões (17).

Quadro 2 - Diferenças entre CPAM 4 e BPP tipo I. Retirado e traduzido de: Stocker *et al.* *Cystic lung disease in infants and children*, 2009 (17).

	CPAM 4	BBP tipo I
Idade de apresentação	Do nascimento aos quatro anos	15 meses a 12 anos
Condições associadas	Raras	Nefroma cístico, meduloblastoma, nefroblastoma
Citogenética	Não relatadas	Trissomia do 2 e 8
Revestimento do cisto	Pneumócitos do tipo 1 e 2	Segmentos de células cuboidais ou colunares
Parede do cisto	Perda de mesênquima denso	Camada subepitelial intermediária
Vasos sanguíneos	Parede normal a espessa	Sem particularidades

Além do acréscimo dos tipos 0 e 4, foi relatada associação do tipo 1 com o carcinoma bronquioloalveolar, sendo as projeções polipoides da mucosa um componente pré-neoplásico; a associação do tipo 2 com o sequestro pulmonar (lesão mista); e a presença frequente do polidramnion quando da ocorrência da CPAM tipo 3.

6. Classificação ultrassonográfica: Adzick, 1985 (22).

Em 1985, Adzick e colegas avaliaram 12 fetos com a ainda denominada CCAM, diagnosticada por ultrassonografia (USG) fetal. A partir da avaliação das lesões, os autores propuseram duas categorias, descritas abaixo, baseadas na anatomia macroscópica das lesões, achados de USG e prognóstico. Os autores chamaram a atenção para necessidade de diagnóstico diferencial com outras malformações, incluindo a hérnia diafragmática, o sequestro pulmonar, entre outros.

Tumores macrocísticos, contendo uma lesão cística única ou múltiplas, com no mínimo 5 mm de diâmetro, muitas vezes muito maiores, preenchidas por líquido. Este tipo não se relaciona com frequência com hidropsia fetal e tem bom prognóstico.

Tumores microcísticos, com menos de 5 mm de diâmetro, de aparência mais sólida e volumosa, com numerosas interfaces com o feixe de ultrassom. Este tipo está relacionado a desfecho fatal, devido ao desenvolvimento de hidropsia fetal, hipoplasia do pulmão normal secundária à compressão prolongada e à falha na realização de diagnóstico precoce e cirurgia pós-natal imediata.

7. Classificação radiológica simplificada: Seear, 2017 (23).

Este autor e seu grupo propuseram uma classificação radiológica simplificada utilizando apenas os dados imediatamente disponíveis ao clínico, como o estudo ultrassonográfico pré-natal e primeiras radiografias. Baseada na classificação de Bush (24), este sistema descritivo tem por objetivo facilitar a tomada de decisões clínico-cirúrgicas e evitar terminologias confusas. Nesta classificação, a CPAM seria totalmente incluída na primeira categoria, desconsiderando suas subdivisões:

Grupo 1 – malformação congênita pulmonar/cística: Malformação congênita das vias aéreas pulmonares; sequestros intra e extra lobar; atresia brônquica; cisto broncogênico; malformações mistas.

Grupo 2 – lobo hiperluciente congênito: Enfisema lobar congênito e lobo polialveolar

Grupo 3 – pulmão pequeno congênito: Agenesia pulmonar / lobar e associações de hipoplasia pulmonar.

8. Classificação por estudo imuno-histoquímico: Morotti, 1999 (25, 26).

Os autores avaliaram 22 casos de CPAM e os compararam com 11 pulmões normais de fetos em diferentes idades gestacionais em relação à distribuição dos subtipos celulares, principalmente dos pneumócitos tipo I e II, células neuroendócrinas, células Clara, com o objetivo de avaliar os graus de diferenciação celular (25). Os autores encontraram similaridade na composição

celular e imuno-histoquímica dos tipos 1, 2 e 3, marcadamente diferentes do tipo 4.

As diferenças mais notáveis entre os dois grupos foram: marcação mais intensa para proteínas do surfactante no tipo 4; epitélio predominantemente bronquiolar no tipos 1, 2 e 3, e alveolar no tipo 4 (sobretudo pneumócitos do tipo I); ausência de células neuroendócrinas no tipo 4, significando desenvolvimento mais tardio da lesão; aumento no número de células Clara nos tipos 1, 2 e 3, que pode estar relacionada a lesão pulmonar ou desregulação na diferenciação celular; e expressão de proteínas de adesão de padrão mais precoce nos tipos 1, 2 e 3, e padrão mais tardio para o tipo 4. Em um estudo subsequente (26), a expressão do fator de transcrição tireóideo (TTF-1) foi diferente para o tipo 4 (menos intenso), confirmando a predominância do epitélio do tipo alveolar como revestimento das lesões.

Os autores sugeriram então a divisão das CPAM em duas categorias: a primeira composta pelos tipos 1, 2 e 3, consistindo em lesões com diferenciação do tipo bronquiolar, e um segundo tipo, composto pela CPAM tipo 4, que consiste em lesões como diferenciação do tipo epitelial acinar-alveolar. O primeiro tipo provavelmente se desenvolve mais precocemente durante a gestação, possivelmente no período pseudoglandular, e o segundo subtipo desenvolve após injúria no período sacular. Além disso, foi colocada a possibilidade de a CPAM tipo 4 constituir um estágio de desenvolvimento precoce do BPP tipo I.

9. Classificação histológica: Langston, 2003 (27).

Em 2003, Claire Langston publicou um artigo de revisão sobre malformações congênitas pulmonares, fazendo um apanhado das nove principais séries de casos descritas de 1962 a 1996. A autora propõe uma nova classificação das malformações em geral (quadro 3) e, mantendo a nomenclatura anterior, divide os três tipos clássicos de CCAM segundo Stocker entre categorias: Tipo 1, agora CCAM do tipo grandes cistos; Tipo 2, agora CCAM tipo pequenos cistos; e tipo 3, agora CCAM tipo sólido ou adenomatóide. Os tipos grandes e pequenos cistos fazem parte do grupo de malformações broncopulmonares, e o tipo sólido está incluído no grupo de hiperplasia pulmonar e lesões correlatas.

A autora justifica as alterações na classificação das malformações pulmonares devido às dificuldades na classificação de lesões atípicas e a

possibilidade de sobreposição de tipos diferentes de lesão, quando utilizadas outras classificações, como a de Stocker.

Quadro 3 – Classificação de Langston das malformações pulmonares (27).

Grande grupo	Tipos	Subtipos
Malformação broncopulmonar	Cisto broncogênico	
	Atresia brônquica	Isolada Com conexão sistêmica arterial/venosa (sequestro intralobar) Com conexão com trato gastrointestinal (sequestro intralobar/completo ou cisto broncogênico)
	CCAM* tipo cistos grandes (Stocker tipo I)	Isolada Com conexão sistêmica arterial/venosa (lesão híbrida/sequestro intralobar)
	CCAM* tipo cistos pequenos (Stocker tipo II)	Isolada Com conexão sistêmica arterial/venosa (lesão híbrida/sequestro intralobar)
	Sequestro extralobar	Sem conexão com o trato gastrointestinal (com/sem CCAM, tipo cistos pequenos) Com conexão com trato gastrointestinal (complexa/cisto broncogênico)
Hiperplasia pulmonar e lesões correlatas	Atresia laríngea Malformação adenomatoide cística sólida (Stocker tipo III) Lobo polialveolar	
Enfisema lobar congênito		
Outras lesões císticas	Cistos linfangiomatosos/linfáticos Cistos entéricos Cistos mesoteliais Cistos simples de parênquima Blastoma pleuropulmonar de baixo grau (tipo I)	

*CCAM: Malformação adenomatoide cística congênita. Langston não adota a nova nomenclatura proposta por Stocker em 2002 (CPAM).

Abaixo está resumida a classificação das lesões de CCAM, segundo Langston (27):

Tipo cistos grandes (Stocker tipo 1): Comumente diagnosticada no período pré-natal, podendo também se apresentar na infância por desconforto respiratório secundário à compressão pela lesão. Os cistos são maiores que 7 cm, em sua maioria multiloculares e com cistos bronquiolares pequenos adjacentes à lesão, tornando os limites da lesão imprecisos. O epitélio de revestimento é do tipo colunar ciliado, mas pode haver ilhas de epitélio mucogênico. A parede possui

uma camada fibromuscular, e pode conter placas de cartilagem. Há comunicação com a árvore traqueobrônquica e, algumas vezes, a presença de artéria sistêmica nutridora. Foi reafirmada a associação desta lesão com o carcinoma bronquioloalveolar.

Tipo cistos pequenos (Stocker tipo 2): Afeta usualmente apenas um lobo ou parte dele, mas pode afetar o pulmão inteiro. É passível de detecção no período pré-natal e a diferenciação dos cistos grandes e pequenos pode ser possível. O tamanho dos cistos varia de milímetros a 2 cm de diâmetro em pacientes maiores. Microscopicamente, os cistos apresentam estrutura semelhante a bronquíolos, e revestimento epitelial. A lesão pode deslocar o parênquima normal ou entremear-se nele. Não há cartilagem ou células mucogênicas. Os limites com o pulmão normal são geralmente imprecisos. A presença de fibras de músculo estriado é rara. Este tipo pode se relacionar a outros tipos de malformação extrapulmonares e é secundário à obstrução ou atresia brônquica.

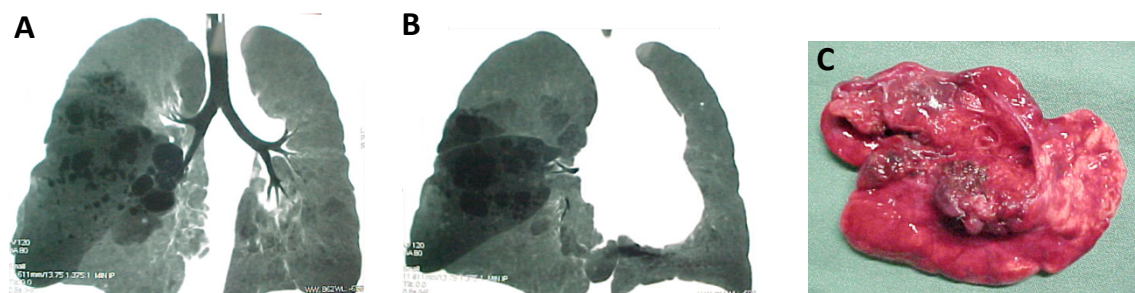


Figura 2 – CPAM tipo 2 (Stocker) ou tipo cistos pequenos (Langston). A e B: TC, plano coronal. C: Lesão após remoção cirúrgica. Arquivo pessoal dos autores.

Tipo sólido (Stocker tipo 3): É o subtipo mais raro, no qual o pulmão ou lobo afetado está massivamente aumentado, associando-se a desvio do mediastino mais frequentemente que os outros tipos. Na avaliação microscópica, o pulmão mostra-se imaturo com supercrescimento das estruturas terminais. Os pequenos cistos são revestidos por epitélio cuboidal, com raras estruturas brônquicas. Esta lesão foi associada a hiperexpansão pulmonar decorrente de atresia laríngea. Seria uma forma de pulmão hiperplásico ou hamartomatoso.

Tipo cistos periféricos (Stocker tipo 4): Foi proposta como uma forma de malformação hamartomatosa do ácino distal. Há relatos de associação com

pneumonia, pneumotórax espontâneo ou desconforto respiratório. São compostos por cistos de parede fina, revestidos por epitélio simples cuboidal ou cilíndrico. Estudos têm demonstrado que esta lesão tem natureza neoplásica. Vários patologistas consideram que a CPAM tipo 4/ cistos periféricos é um BPP do tipo I (tipo cístico ou bem diferenciado) não diagnosticado, devido à patogênese semelhante. Há mutações familiares no DICER1 descritas para esta lesão, e estão associadas com outros tumores císticos, como por exemplo, tumor de Wilms, nefroma cístico, leucemia e linfoma (3, 28-30). Neste sentido, a autora chama a atenção para a possibilidade de que o BPP tipo I esteja sendo erroneamente designado como CPAM tipo 4.

Evolução do nome:

Várias nomenclaturas já foram utilizadas para a denominação deste conjunto de lesões congênitas pulmonares. A primeira denominação, malformação adenomatóide cística congênita (CCAM), foi proposta por Ch'in and Tang (13) e Claireaux Spector (31). O nome hamartoma cístico foi utilizado por Thomas (14) e Goodyear e Shillitoe (32), porém o primeiro nome permaneceu inicialmente como o de referência por décadas.

Na tentativa de tornar o sistema de nomenclaturas das malformações broncopulmonares mais claro, Bush em 2001 (24) propôs uma simplificação, denominando o conjunto formado por malformação adenomatoide cística, malformação congênita das vias aéreas pulmonares (neste momento, ainda não como substituto de CCAM), malformação arteriovenosa, sequestro (intra e extrapulmonar), cisto broncogênico e cisto de duplicação, como malformação torácica congênita (CTM – Congenital Thoracic Malformation). Outras categorias seriam: lobo hiperlucente grande congênito (CLHL – Congenital Large Hyperlucent Lobe), pulmão pequeno congênito (CSL – Congenital Small Lobe), e pulmão, traqueia ou brônquio ausentes.

O nome malformação congênita de vias aéreas pulmonares (CPAM) para a substituição de CCAM foi proposto no ano seguinte por Stocker (12), com a justificativa de que nem todas as lesões são císticas (vide tipos 0 e 3) ou com proliferação tipo glandular ou adenomatóide (como o tipo 3), e é a nomenclatura mais usada até o momento.

No entanto, apesar de várias nomenclaturas propostas, ainda persistem controvérsias em relação à melhor denominação para esta lesão, já que, em muitos trabalhos, os autores se veem obrigados a repetir a nomenclatura antiga (CCAM) como complementação de CPAM, dado o caráter generalista do último nome. Alguns autores, inclusive, denominam outras malformações (como o sequestro pulmonar) como CPAM, o que pode gerar confusão na avaliação de coortes de pacientes, ou mesmo na descrição de casos. Pode ser que o impasse em relação à nomenclatura da lesão seja resolvido com a confirmação de que os vários tipos de CPAM podem se tratar de lesões diferentes entre si, como propôs Langston.

Conclusão:

A CPAM é uma malformação pulmonar rara, que deve entrar como diagnóstico diferencial de doença cística pulmonar, especialmente quando há história de infecções pulmonares de repetição. Todas as classificações sugerem, de modo geral, uma apresentação variada das lesões, o que torna o diagnóstico desafiador. Por isso a correlação, clínico, radiológica e histológica é importante para o correto diagnóstico destas lesões. Da mesma forma, há necessidade de maior entendimento dos achados histológicos e melhores métodos imuno-histoquímicos e moleculares para uma melhor estratificação e classificação das malformações congênitas pulmonares.

Referências

1. Shanti CM, Klein MD, editors. Cystic lung disease. *Semin Pediatr Surg* 2008 Feb;17(1):2-8.
2. Baird R, Puligandla PS, Laberge J-M, editors. Congenital lung malformations: informing best practice. *Semin Pediatr Surg* 2014 Oct;23(5):270-7.
3. 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.
4. Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, Flake AW, Johnson MP, Bebbington M, et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am J Med Genet Part A* 2006;140(2):151-5.

5. Parikh DH, Rasiah SV, editors. Congenital lung lesions: postnatal management and outcome. *Semin Pediatr Surg* 2015 Aug;24(4):160-7.
6. Sauvat F, Michel J-L, Benachi A, Emond S, Revillon Y. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2003;38(4):548-52.
7. Aziz D, Langer JC, Tuuha SE, Ryan G, Ein SH, Kim PC. Perinatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation: to resect or not? *J Pediatr Surg* 2004;39(3):329-34.
8. Ruchonnet-Metrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, Cros P, Ducoin H, Hadchouel A, et al. Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations. *Pediatrics* 2014;133(5):e1285-e91.
9. Stoerk O. Ueber angeborene blasige Missbildung der Lunge. *Wien Klin Wschr* 1897;10:25-31.
10. Dempster A. Adenomatoid hamartoma of the lung in a neonate. *Am J Clin Pathol* 1969;22(4):401-6.
11. Van Dijk C, Wagenvoort C. The various types of congenital adenomatoid malformation of the lung. *J Pathol* 1973;110(2):131-4.
12. Stocker J. Congenital pulmonary airway malformation: a new name and expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 2002;41(2):424-31.
13. Ch'in K, Tang M. Congenital adenomatoid malformation of one lobe of a lung with general anasarca. *Arch Pathol* 1949;48(3):221.
14. Thomas M. A cystic hamartoma of the lung in a new-born infant. *J Pathol Bacteriol* 1949;61(4):599-606.
15. Kwittken J, Reiner L. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Pediatrics* 1962;30(5):759-68.
16. Madewell JE, Stocker JT, Korsower JM. Cystic adenomatoid malformation of the lung: morphologic analysis. *Am J Roentgenol* 1975;124(3):436-48.
17. Stocker JT. Cystic lung disease in infants and children. *Fetal Pediatr Pathol* 2009;28(4):155-84.
18. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977;8(2):155-71.
19. Rosado-de-Christenson ML, Stocker JT. Congenital cystic adenomatoid malformation. *Radiographics* 1991;11(5):865-86.

20. Stocker JT. Congenital and developmental disease. In: Dail DH, Hammar SP, eds. *Pulmonary Pathology*, 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1994:155–90.
21. Rutledge JC, Jensen P. Acinar dysplasia: a new form of pulmonary maldevelopment. *Hum Pathol* 1986;17(12):1290-3.
22. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Golbus MS, Anderson RL, Mahony BS, et al. Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1985;20(5):483-8.
23. Seear M, Townsend J, Hoepker A, Jamieson D, McFadden D, Daigneault P, et al. A review of congenital lung malformations with a simplified classification system for clinical and research use. *Pediatr Surg Int* 2017;33(6):657-64.
24. Bush A. Congenital lung disease: a plea for clear thinking and clear nomenclature. *Pediatr Pulmonol* 2001;32(4):328-37.
25. Morotti RA, Cangiarella J, Gutierrez MC, Jagirdar J, Askin F, Singh G, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung (CCAM): evaluation of the cellular components. *Hum Pathol* 1999;30(6):618-25.
26. Morotti RA, Gutierrez MC, Askin F, Profitt SA, Wert SE, Whitsett JA, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Pediatr Devel Pathol* 2000;3(5):455-61.
27. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg* 2003 Feb;12(1):17-37.
28. Dehner LP, Messinger YH, Schultz KAP, Williams GM, Wikenheiser-Brokamp K, Hill DA. Pleuropulmonary blastoma: evolution of an entity as an entry into a familial tumor predisposition syndrome. *Pediatr Devel Pathol* 2015;18(6):504-11.
29. Hill DA, Jarzembowski 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):282-95.
30. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, Watterson J, Manivel JC, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 1997;80(1):147-61.
31. Spector RG, Claireaux AE, Williams ER. Congenital adenomatoid malformation of lung with pneumothorax. *Arch Dis Child* 1960;35(183):475.
32. Goodyear J, Shillitoe A. Adenomatoid hamartoma of the lung in a newborn infant. *J Clin Pathol* 1959;12(2):172.

8 CONCLUSÕES DA DISSERTAÇÃO

Apesar da raridade da doença, o conhecimento sobre a CPAM é de fundamental importância. O impacto sobre a vida dos pacientes, sobretudo em relação à possibilidade de infecções de repetição, com redução da qualidade de vida, não pode ser desconsiderado. Além disso, com os novos conhecimentos em citogenética, é possível que se estabeleça de forma mais clara a relação com o blastoma pleuropulmonar, com impacto importante no planejamento cirúrgico e, conseqüentemente, no prognóstico dos pacientes e no planejamento em relação ao acompanhamento no período pós-operatório.

Os trabalhos aqui desenvolvidos demonstraram que a CPAM constitui importante desafio diagnóstico, tanto pela sua raridade, quanto pela dificuldade em sua classificação. A correta identificação da lesão depende da expertise do centro médico, o que se demonstra na capacidade de reconhecimento dos elementos clínicos e histológicos definidores da doença, e no uso de uma classificação atualizada e abrangente. Há, também, a necessidade de realização de estudos imunoistoquímicos que descartem, obrigatoriamente, a presença de doença neoplásica, e que façam a diferenciação entre a CPAM e seus diagnósticos diferenciais, incluindo outros tipos de malformação pulmonar.

Este grupo sugere aos demais centros de cirurgia torácica pediátrica o acompanhamento prolongado dos pacientes operados por CPAM, e a revisão criteriosa de casos de CPAM dos tipos 1 e 4, pelo risco de confusão diagnóstica com o blastoma pleuropulmonar.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo das malformações pulmonares é desafiador, tanto pela complexidade do tema, como pela variedade de apresentações clínicas possíveis. Pensar nesta hipótese é necessário, embora a frequência da ocorrência dessas lesões seja baixa, o que faz com que sejam, habitualmente, diagnósticos de exclusão para a maioria dos pneumologistas.

Muitos estudos com avaliação genética e imunoistoquímica têm revelado achados muito interessantes que podem, inclusive, mudar o modo como interpretamos a ocorrência dessas doenças, bem como o modo como lidamos com os pacientes, especialmente com relação ao acompanhamento pós-operatório. A ideia de cura após a ressecção da CPAM, por exemplo, deverá em breve ser substituída por um acompanhamento cuidadoso em longo prazo, para a avaliação da ocorrência de recorrência da lesão, ou mesmo progressão para neoplasia.

A realização dos trabalhos aqui expostos permitiu que eu incrementasse consideravelmente meus conhecimentos sobre o tema. Mas também mostrou o quanto nós, médicos e demais profissionais da saúde, podemos dificultar a realização de pesquisas clínicas, na medida em que deixamos de registrar adequadamente os dados dos pacientes. Muitas análises propostas inicialmente foram alteradas ao longo da realização da pesquisa, dada a dificuldade na aquisição de variáveis por falta de registro.

Ainda assim, apesar das dificuldades encontradas por quem escolhe a seara da ciência, é de extrema importância continuar acreditando que a pesquisa tem o poder de mudar a realidade, quando nos permite enxergar aquilo que está oculto por nossa ignorância. E, por isso, só se pode pensar em um futuro melhor com uma educação que seja de qualidade, e para todos.

APÊNDICE 1

Tabelas de variáveis sobre histórico médico progressivo, diagnóstico e evolução pós-operatória

Tabela 1 – Histórico médico progressivo.

	n (%)	válidos
Alguma comorbidade	28 (73,7)	38
Prematuridade	9 (23,7)	38
Gemelaridade	5 (13,2)	38
UTI neonatal	12 (31,6)	38
Ventilação mecânica neonatal	4 (10,8)	37
Sepse neonatal	6 (16,2)	37
Oxigênio neonatal	5 (13,5)	37
Hiperbilirrubinemia neonatal	3 (7,9)	38
Rinite alérgica	3 (7,9)	38
Asma	6 (15,8)	38
Lactente sibilante	11 (28,9)	38
Epilepsia	2 (5,3)	38
Anemia	2 (5,3)	38
Malformações não pulmonares associadas	5 (12,8)	39
Outros	12 (31,6)	38

Elaborada pela autora, baseada em dados coletados de prontuário médico.

Tabela 2 – Achados clínicos pré-operatórios.

	Média (DP*)	Min - Max	válidos
Nº de visitas na emergência	2 (5)	0 - 17	13
Nº de internações	2 (3)	0 - 17	31
Nº de infecções respiratórias	2 (2)	0 - 7	27
	n (%)		
Assintomáticos	7 (18,4)		
Pneumonia de repetição	10 (26,3)		
Pneumonia pelo menos uma vez	17 (44,7)		
Taquipneia (referida)	8 (21,1)		
Desconforto respiratório	10 (26,3)		
Hemoptise	0 (0)		
Pneumotórax	4 (10,5)		
Outros sintomas	14 (36,8)		
Sibilos (referidos)	5 (13,2)		
Tosse	6 (15,8)		
Febre	6 (15,8)		
IVAS de repetição	4 (10,5)		
Dor torácica	1 (2,6)		

Clínica ignorada 1 (2,6)

*DP: desvio padrão. Elaborada pela autora, baseada em dados coletados de prontuário médico.

Tabela 3 – Exame físico pré-operatório.

	n /27 (%)
Exame físico inalterado	7 (25,9)
Sibilos	5 (13,2)
Estridor	1 (3,7)
Roncos	7 (25,9)
Tiragem	4 (14,8)
Cianose	2 (7,4)
Deformidade toracica	0 (0)
Baqueteamento digital	0 (0)
Murmúrio reduzido ipsilateralmente	15 (55,6)
Murmúrio reduzido bilateralmente	3 (11,1)
Taquipneia (ao exame)	6 (22,2)
Crepitantes	4 (14,8)
Outros	17 (63)
Exame físico ignorado/não registrado	12 (30,8)

Elaborada pela autora, baseada em dados coletados de prontuário médico.

Tabela 4 – Diagnóstico por imagem.

	n (%)
Diagnóstico radiológico no período fetal	13 (33,3)
Realizou raio X	23 (59)
Realizou TC	32 (82,1)
Realizou ecografia	16 (41)
Não há informações	2 (5,1)
Imagem de cisto único	15 (38,5)
Imagem de cistos múltiplos	22 (56,4)
Imagem de consolidação	6 (15,4)
Imagem de pneumotórax	1 (2,6)
Imagem de outra malformação	8 (20,5)
Diagnóstico radiológico de CPAM	28 (71,8)
Diagnóstico radiológico de outra malformação	9 (23,1)
Diagnóstico radiológico de lesão pós-infecciosa	2 (5,1)
Outros diagnósticos radiológicos	6 (15,4)
Múltiplas suspeitas	3 (7,7)
Laudo descritivo (sem hipótese clara)	2 (5,1)

Elaborada pela autora, baseada em dados coletados de prontuário médico.

Tabela 5 – Dados cirúrgicos e pós-operatórios.

Tipo de cirurgia	n (%)	
Segmentectomia	13 (33,3)	
Lobectomia	32 (82,1)	
Pulmonectomia	0 (0)	
Outro tipo de ressecção	0 (0)	
Cirurgia de urgência	10 (25,6)	
Localização da lesão	n (%)	
Lobo inferior direito	12 (30,8)	
Lobo médio	6 (15,4)	
Lobo superior direito	6 (15,4)	
Lobo inferior esquerdo	10 (25,6)	
Lobo superior esquerdo	9 (23,1)	
Múltipla localização	4 (10,3)	
Tempos (dias)	Mediana [p25 - p75]	Min - Máx
Tempo de ventilação mecânica	0 [0; 1]	0 - 51
Tempo total de drenagem	3 [2; 6]	1 - 41
Tempo de drenagem em aspiração	2 [1; 3]	0 - 20
Tempo de drenagem em selo d'água	1 [1; 3]	0 - 21
Tempo de fuga aérea	0 [0; 0]	0 - 6
Tempo de internação em UTI	4 [3; 6]	1 - 51
Tempo total de internação hospitalar	8 [6; 16]	3 - 51

Elaborada pela autora, baseada em dados coletados de prontuário médico.

Tabela 6 – Complicações cirúrgicas.

	n (%)
Complicações intraoperatórias	19 (48,7)
Sangramento	19 (48,7)
Outras complicações intraoperatórias	3 (7,7)
Complicações pós-operatórias	39 (100)
Menores	
Infecção de sítio cirúrgico	1 (2,6)
Câmara de ar residual	18 (46,2)
Infecção pulmonar	2 (5,1)
Empiema	4 (10,3)
Atelectasia	18 (46,2)
Enfisema subcutâneo	9 (23,1)
Derrame pleural laminar	9 (23,1)
Necessidade de transfusão sanguínea	7 (17,9)
Dor pós-operatória importante	9 (23,1)
Febre	4 (10,3)
Maiores	
Fístula brônquica	3 (7,7)
Dependência de oxigênio transitória	13 (33,3)
Instabilidade hemodinâmica	4 (10,3)

Instabilidade ventilatória	2 (5,1)
Ventilação mecânica	9 (23,1)
Necessidade de drenagem dupla	3 (7,7)
Pneumotórax hipertensivo	1 (2,6)
Pneumomediastino	3 (7,7)
Choque	3 (7,7)
Parada cardiorrespiratória	2 (5,1)
Óbito	1 (2,6)
Lesão residual	2 (5,1)
<u>Evolução com gravidade*</u>	<u>9 (23,1)</u>

* Calculado a partir da ocorrência de pelo menos um desfecho de gravidade maior: tempo de VM pós-operatória maior que 48 horas; instabilidade ventilatória ou hemodinâmica, choque, sepse, parada cardíaca ou óbito. Elaborada pela autora, baseada em dados coletados de prontuário médico.

APÊNDICE 2

Tabela 7 – Comparação entre os grupos de paciente revisados e não revisados: variáveis contínuas.

Fator de comparação	Não revisado (n = 15)						Revisado (n = 20)						p
	n válido	mín	máx	P25	P50	P75	n válido	mín	máx	P25	P50	P75	
Idade gestacional (semanas)	4	31,29	39	32,7143	37,5	38,75	15	33,14	41,14	35	37	39	0,885
Classificação do peso de nascimento	4	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-
Idade ao diagnóstico (meses)	15	1,3319	0,2611	1,284925	-0,8102	0,076725	20	2,0906	0,9558	0,7869	-0,0025	0,2364	0,469
Idade na cirurgia (meses)	15	0	136,45	0,7213	12,9754	102,8033	20	0	125,28	0	0	9,4139	0,014
Peso na cirurgia	15	0,72	136,83	6,9508	33,6393	105,1639	20	0,2	127,61	1,3934	6,8279	18,8525	0,012
Tempo do diagnóstico até a cirurgia (meses)	15	0	37,16	0,6557	2,8197	26,9836	20	0,2	75,89	0,5656	1,8852	5,2459	0,268
Tempo de acompanhamento pós-operatório (meses)	11	0	102,8	1,5902	7	13,1393	18	0,66	112,04	2,5697	10,8934	22,2848	0,276
Tamanho do cisto	15	1,45	37,9	7,2	14	26,2	20	1,765	46,2	3,3885	6,555	12,4875	0,019
Tamanho do cisto	4	0,5	5,7	0,825	2,4	5,025	10	0,4	8,8	0,9	3,35	5,825	0,635
Tempo de ventilação mecânica	15	0	51	0	0	1	20	0	9	0	0,5	2	0,499
Tempo total de drenagem (dias)	15	2	41	3	4	6	20	1	10	2	3	5,75	0,314
Tempo de drenagem em aspiração (dias)	15	1	20	1	2	3	20	0	5	1	2	3	0,521
Tempo de drenagem em selo d'água (dias)	15	0	21	1	2	4	20	0	8	1	1	2,75	0,419
Tempo de internação em UTI (dias)	15	2	51	3	3	8	20	1	42	3	4	9,75	0,934
Tempo de internação hospitalar (dias)	15	4	51	6	9	16	20	3	42	5	7	15,25	0,283

OBS: Foram retirados da análise os pacientes que comprovadamente não eram CPAM (n=5). Elaborada pela autora com base na análise de dados de prontuário médico.

APÊNDICE 3

Tabela 8 – Comparação entre os grupos de paciente revisados e não revisados: variáveis categóricas.

Fator de comparação	Não revisados	Revisados	Total	n válido	p
	(n=15) casos (%)	(n=24) casos (%)			
Sexo masculino	9(60)	10(50)	19(54,3)	35	0,734
Asma	3(21,4)	1(5)	4(11,8)	34	0,283
Prematuridade	2(14,3)	6(30)	8(23,5)	34	0,422
Gemelaridade	2(14,3)	3(15)	5(14,7)	34	>0,999
UTI neonatal	4(28,6)	7(35)	11(32,4)	34	0,729
Lactente sibilante	4(28,6)	5(25)	9(26,5)	34	>0,999
VM neonatal	1(7,7)	1(5)	2(6,1)	33	>0,999
Epilepsia	0	10(1,2)	2(5,9)	34	0,501
Anemia	2(14,3)	0	2(5,9)	34	0,162
Rinite alérgica	1(7,1)	1(5)	2(5,9)	34	>0,999
Sepse neonatal	2(15,4)	2(10)	4(12,1)	33	>0,999
Oxigênio neonatal	3(23,1)	2(10)	5(15,2)	33	0,36
Hiperbilirrubinemia	1(7,1)	2(10)	3(8,8)	34	>0,999
Outras comorbidades	4(28,6)	5(25)	9(26,5)	34	>0,999
Malformações associadas	3(20)	2(10)	5(14,3)	35	0,631
Visitas emergência (pelo menos uma)	3(75)	1(12,5)	4(33,3)	12	0,066
Internações (pelo menos uma)	10(83,3)	6(40)	16(59,2)	27	0,078
Infecções respiratórias (pelo menos uma)	11(100)	7(53,8)	18(75)	24	0,047
Assintomáticos	1(7,1)	6(30)	7(20,6)	34	0,198
Pneumonia de repetição	6(42,9)	3(15)	9(26,5)	34	0,116
Pneumonia pelo menos 1 vez	10(71,4)	5(25)	15(44,1)	34	0,013
Taquipneia	4(28,6)	3(15)	7(20,6)	34	0,41
Desconforto respiratório	4(28,6)	5(25)	9(26,5)	34	>0,999
Pneumotórax	2(14,3)	2(10)	4(11,8)	34	>0,999
Outros sintomas	4(28,6)	7(35)	11(32,4)	34	>0,999
Sibilos	2(14,3)	3(15)	5(14,7)	34	>0,999
Tosse	2(14,3)	3(15)	5(14,7)	34	>0,999
Febre	2(14,3)	3(15)	5(14,7)	34	>0,999
Infecção de via aérea de repetição	1(7,1)	2(10)	3(8,8)	34	>0,999
Dor torácica	0	1(5)	1(2,9)	34	>0,999
Clínica ignorada	1(6,7)	0	1(2,9)	35	0,429
Exame físico normal	1(10)	6(40)	7(28)	25	0,179
Sibilância	1(10)	0	1(4)	25	0,4
Estridor	1(10)	0	1(4)	25	0,4
Roncos	4(40)	2(13,3)	6(24)	25	0,175
Tiragem	2(20)	2(13,3)	4(16)	25	>0,999
Cianose	1(10)	1(6,7)	2(8)	25	>0,999
Outros dados exame	8(80)	8(53,3)	16(64)	25	0,229

Murmúrio reduzido ipsilateralmente	6(60)	7(46,7)	13(52)	25	0,688
Murmúrio reduzido bilateralmente	2(20)	1(6,7)	3(12)	25	0,543
Taquipneia (ao exame)	3(30)	3(20)	6(24)	25	0,653
Crepitantes	3(30)	0	3(12)	25	0,052
Exame físico ignorado	5(33,3)	5(25)	10(28,6)	35	0,589
Diagnóstico fetal	1(6,7)	11(55)	12(34,3)	35	0,004
Diagnóstico radiológico CPAM	11(73,3)	16(80)	27(77,1)	35	0,7
Lobo inferior direito	3(20)	7(35)	10(28,6)	35	0,458
Lobo médio	2(13,3)	4(20)	6(17,1)	35	0,68
Lobo superior direito	2(13,3)	3(15)	5(14,3)	35	>0,999
Lobo inferior esquerdo	5(33,3)	4(20)	9(25,7)	35	0,451
Lobo superior esquerdo	5(33,3)	4(20)	9(25,7)	35	0,451
Múltipla localização	2(13,3)	2(10)	4(11,4)	35	>0,999
Segmentectomia	6(40)	7(35)	13(37,1)	35	>0,999
Lobectomia	12(80)	16(80)	28(80)	35	>0,999
Complicações intra-op	8(53,3)	8(40)	16(45,7)	35	0,506
Sangramento	8(53,3)	8(40)	16(45,7)	35	0,506
Outras complicações	0	2(10)	2(5,7)	35	0,496
Infecção de sítio cirúrgico	0	1(5)	1(2,9)	35	>0,999
Pneumotórax	5(33,3)	11(55)	16(45,7)	35	0,306
Infecção pulmonar	1(6,7)	1(5)	2(5,7)	35	>0,999
Empiema	1(6,7)	2(10)	3(8,6)	35	>0,999
Fístula brônquica	3(20)	0	3(8,6)	35	0,07
Atelectasia	7(46,7)	7(35)	14(40)	35	0,728
Enfisema subcutâneo	3(20)	5(25)	8(22,9)	35	>0,999
Dependência de oxigênio	2(13,3)	10(50)	12(34,3)	35	0,034
Derram laminar	3(20)	3(15)	6(17,1)	35	>0,999
Necessidade de transfusão	3(20)	4(20)	7(20)	35	>0,999
Dor pós-operatória	5(33,3)	4(20)	9(25,7)	35	0,451
Instabilidade hemodinâmica	2(13,3)	1(5)	3(8,6)	35	0,565
Instabilidade ventilatória	2(13,3)	0	2(5,7)	35	0,176
Ventilação mecânica no pós-operatório	2(13,3)	6(30)	8(22,9)	35	0,419
Pneumotórax hipertensivo	1(6,7)	0	1(2,9)	35	0,429
Dupla drenagem	1(6,7)	2(10)	3(8,6)	35	>0,999
Pneumomediastino	1(6,7)	2(10)	3(8,6)	35	>0,999
Febre no pós-operatório	1(6,7)	3(15)	4(11,4)	35	0,619
Choque no pós-operatório	1(6,7)	1(5)	2(5,7)	35	>0,999
Parada cardiorrespiratória	1(6,7)	1(5)	2(5,7)	35	>0,999
Óbito no pós-operatório	1(6,7)	0	1(2,9)	35	0,429
Lesão residual	1(6,7)	1(5)	2(5,7)	35	>0,999
AP inicial sem tipo definido	2(13,3)	1(5)	3(8,6)	35	0,565
AP inicial tipo 1	5(33,3)	14(70)	19(54,3)	35	0,044
AP inicial tipo 2	7(46,7)	4(20)	11(31,4)	35	0,144
AP inicial tipo 3	1(6,7)	1(5)	2(5,7)	35	>0,999
Malformação associada	1(6,7)	3(15)	4(11,4)	35	0,619

OBS: Foram retirados da análise os pacientes que comprovadamente não eram CPAM (n=5). Elaborada pela autora com base na análise de dados de prontuário médico.

APÊNDICE 4

Tabela 9 – Comparação entre os grupos CPAM do grupo revisado: variáveis contínuas. Continua...

Fatores de comparação	CPAM sem tipo (n = 1)						CPAM 1 (n = 11)					
	n válido	mín	máx	P25	P50	P75	n válido	mín	máx	P25	P50	P75
Idade gestacional (semanas)	0						11	33,14	41,14	35	37	39
Classificação do peso de nascimento	0						11	-2,0906	0,518	-1,2569	-0,1254	0,1636
Idade ao diagnóstico (meses)	1	0	0	0	0	0	11	0	43,39	0	0	6,623
Idade na cirurgia (meses)	1	75,89	75,89	75,8852	75,8852	75,8852	11	0,2	44,96	0,2951	3,4262	9,5902
Tempo do diagnóstico até a cirurgia (meses)	1	75,89	75,89	75,8852	75,8852	75,8852	11	0,2	9,59	0,2951	1,8852	3,4262
Tempo de acompanhamento pós-operatório (meses)	1	26,11	26,11	26,1148	26,1148	26,1148	11	1	112,04	2,7869	9,7869	18,7951
Peso na cirurgia	1	20,3	20,3	20,3	20,3	20,3	11	1,765	14,8	2,845	5,2	9,3
Tamanho do cisto	1	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	7	2	8,8	3	4	7,4
Tempo de ventilação mecânica	1	0	0	0	0	0	11	0	9	0	1	4
Tempo total de drenagem (dias)	1	4	4	4	4	4	11	1	8	2	3	6
Tempo de drenagem em aspiração (dias)	1	3	3	3	3	3	11	0	4	1	1	2
Tempo de drenagem em selo d'água (dias)	1	1	1	1	1	1	11	0	8	1	1	4
Tempo de internação em UTI (dias)	1	3	3	3	3	3	11	2	42	3	4	12
Tempo de internação hospitalar (dias)	1	4	4	4	4	4	11	5	42	5	7	17

Tabela 9 – Continuação.

n válido	CPAM 2 (n = 6)					n válido	CPAM 4 (n = 2)					p
	mín	máx	Percentis				mín	máx	Percentis			
			25	50	75				25	50	75	
2	37,43	38	37,4286	37,7143	.	2	35	36	35	35,5	.	0,644
2	-0,0256	0,0797	-0,0256	0,02705	.	2	0,2406	0,9558	0,2406	0,5982	.	0,119
6	0	125,28	0	4	49,2828	2	5,85	9,89	5,8525	7,8689	.	0,411
6	0,46	127,61	1,0369	9,7664	54,2541	2	6,46	11,23	6,459	8,8443	.	0,605
6	0,46	9,52	1,0369	2,1803	6,7705	2	0,59	1,33	0,5902	0,959	.	0,546
4	0,66	20,89	0,873	3,8279	17,2029	2	21,01	40,52	21,0082	30,7623	.	0,132
6	3,158	46,2	3,8495	8,25	21,45	2	7,5	8,965	7,5	8,2325	.	0,457
2	0,6	1	0,6	0,8	.	0						0,04
6	0	3	0	0	2,25	2	0	2	0	1	.	0,648
6	2	6	2	3	3,75	2	3	10	3	6,5	.	0,459
6	0	4	0,75	2	3,25	2	2	5	2	3,5	.	0,222
6	0	2	0,75	1	2	2	1	5	1	3	.	0,624
6	3	19	3	4	7,75	2	1	11	1	6	.	0,862
6	5	22	5,75	7	12,25	2	3	21	3	12	.	0,907

Elaborada pela autora com base na análise de dados de prontuário médico.

APÊNDICE 5

Tabela 10 – Comparação entre os grupos CPAM do grupo revisado: variáveis categóricas.

Fator de comparação	CPAM				Total	n válido	p
	sem tipo definido	CPAM1	CPAM2	CPAM4			
Sexo masculino	1(50)	5(45,5)	4(66,7)	1(50)	10(52,6)	19	0,802
Asma	0	1(9,1)	0	0	1(5,3)	19	>0,999
Prematuridade	0	5(45,5)	0	1(50)	6(31,6)	19	0,148
Gemelaridade	0	3(27,3)	0	0	3(15,8)	19	0,661
UTI neonatal	0	5(45,5)	2(33,3)	0	7(36,8)	19	0,803
Lactente sibilante	1(50)	3(27,3)	1(16,7)	1(50)	5(26,3)	19	0,781
Ventilação mecânica neonatal	0	1(9,1)	0	0	1(5,3)	19	>0,999
Epilepsia	0	2(18,2)	0	0	2(10,5)	19	0,622
Anemia	0	0	0	0	0	19	
Rinite alérgica	0	0	1(16,7)	0	1(5,3)	19	0,427
Sepse neonatal	0	2(18,2)	0	0	2(10,5)	19	0,622
Oxigênio neonatal	0	2(18,2)	0	0	2(10,5)	19	0,622
Hiperbilirrubinemia	0	1(9,1)	1(16,7)	0	2(10,5)	19	>0,999
Outras comorbidades	0	3(27,3)	1(16,7)	1(50)	5(26,3)	19	0,781
Malformações associadas	0	1(9,1)	0	1(50)	2(10,5)	19	0,297
Visitas emergência (pelo menos uma)	0	1(16,7)	0	0	1(12,5)	19	>0,999
Internações (pelo menos uma)	1(50)	5(50)	0	0	5(35,6)	14	0,809
Infecções respiratórias (pelo menos uma)	2(100)	5(55,5)	2(50)		7(53,8)	13	>0,999
Assintomáticos	0	4(36,4)	2(33,3)	0	6(31,6)	19	>0,999
Pneumonia de repetição	1(50)	1(9,1)	1(16,7)	0	2(10,5)	19	>0,999
Pneumonia pelo menos 1 vez	2(100)	2(18,2)	1(16,7)	1(50)	4(21,1)	19	0,538
Taquipneia	0	3(27,3)	0	0	3(15,8)	19	0,661
Desconforto respiratório	0	5(45,5)	0	0	5(26,3)	19	0,155
Pneumotórax	0	1(9,1)	1(16,7)	0	2(10,5)	19	>0,999
Outros sintomas	1(50)	4(36,4)	1(16,7)	2(100)	7(36,8)	19	0,139
Sibilos	0	2(18,2)	1(16,7)	0	3(15,8)	19	>0,999
Tosse	1(50)	2(18,2)	0	1(50)	3(15,8)	19	0,188
Febre	1(50)	2(18,2)	0	1(50)	3(15,8)	19	0,188
Infecção de via aérea de repetição	1(50)	0	0	1(50)	1(5,3)	19	0,109
Dor torácica	0	0	1(16,7)	0	1(5,3)	19	0,427
Exame físico normal	1(50)	1(12,5)	3(75)	1(50)	5(35,7)	14	0,125
Roncos	1(50)	2(25)	0	0	2(14,3)	14	0,643
Tiragem	0	2(25)	0	0	2(14,3)	14	0,643
Cianose	0	1(12,5)	0	0	1(7,1)	14	>0,999
Outros dados exame	1(50)	6(75)	1(25)	1(50)	8(57,1)	14	0,453
Murmúrio reduzido ipsilateralmente	1(50)	5(62,5)	1(25)	1(50)	7(50)	14	0,754

Murmúrio reduzido							
bilateralmente	0	1(12,5)	0	0	1(7,1)	14	>0,999
Taquipneia (ao exame)	0	3(37,5)	0	0	3(21,4)	14	0,518
Exame físico ignorado	0	3(27,3)	2(33,3)	0	5(26,3)	19	>0,999
Diagnóstico fetal	1(50)	7(63,6)	3(50)	0	10(52,6)	19	0,297
Diagnóstico radiológico CPAM	1(50)	10(90,9)	5(83,3)	0	15(78,9)	19	0,049
Lobo inferior direito	0	5(45,5)	1(16,7)	0	6(31,6)	19	0,361
Lobo médio	2(100)	2(18,2)	0	2(100)	4(21,1)	19	0,033
Lobo superior direito	0	2(18,2)	0	1(50)	3(15,8)	19	0,188
Lobo inferior esquerdo	0	1(9,1)	3(50)	0	4(21,1)	19	0,108
Lobo superior esquerdo	0	2(18,2)	2(33,3)	0	4(21,1)	19	0,75
Múltipla localização	0	1(9,1)	0	1(50)	2(10,5)	19	0,297
Segmentectomia	0	3(27,3)	2(33,3)	1(50)	6(31,6)	19	>0,999
Lobectomia	1(50)	9(81,8)	5(83,3)	2(100)	16(84,2)	19	>0,999
Complicações intra-operatórias	1(50)	3(27,3)	3(50)	2(100)	8(42,1)	19	0,164
Sangramento	1(50)	3(27,3)	3(50)	2(100)	8(42,1)	19	0,152
Outras complicações	1(50)	1(9,1)	1(16,7)	0	2(10,5)	19	>0,999
Infecção de sítio cirúrgico	0	1(9,1)	0	0	1(5,3)	19	>0,999
Pneumotórax	0	7(63,6)	3(50)	1(50)	11(57,9)	19	0,818
Infecção pulmonar	0	1(9,1)	0	0	1(5,3)	19	>0,999
Empiema	0	2(18,2)	0	0	2(10,5)	19	0,622
Atelectasia	0	5(45,5)	2(33,3)	0	7(36,8)	19	0,803
Enfisema subcutâneo	1(50)	3(27,3)	2(33,3)	0	5(26,3)	19	>0,999
Dependência de oxigênio	1(50)	5(45,5)	3(50)	1(50)	9(47,4)	19	>0,999
Derrame laminar	1(50)	2(18,2)	1(16,7)	0	3(15,8)	19	>0,999
Necessidade de transfusão	0	2(18,2)	2(33,3)	0	4(21,1)	19	0,75
Dor pós-operatória	0	1(9,1)	2(33,3)	0	3(15,8)	19	0,661
Instabilidade hemodinâmica	1(50)	1(9,1)	0	0	1(5,3)	19	>0,999
Ventilação mecânica no pós-operatório	0	4(36,4)	2(33,3)	0	6(31,6)	19	>0,999
Dupla drenagem	0	1(9,1)	0	0	1(5,3)	19	>0,999
Pneumomediastino	1(50)	2(18,2)	0	0	2(10,5)	19	0,622
Febre no pós-operatório	0	2(18,2)	0	1(50)	3(15,8)	19	0,188
Choque no pós-operatório	0	0	1(16,7)	0	1(5,3)	19	0,427
Parada cardiorrespiratória	0	0	1(16,7)	0	1(5,3)	19	0,427
Lesão residual	0	1(9,1)	0	0	1(5,3)	19	>0,999

Elaborada pela autora com base na análise de dados de prontuário médico.

APÊNDICE 6

Cálculo da sensibilidade e especificidade para a variável gravidade relacionada à CPAM.

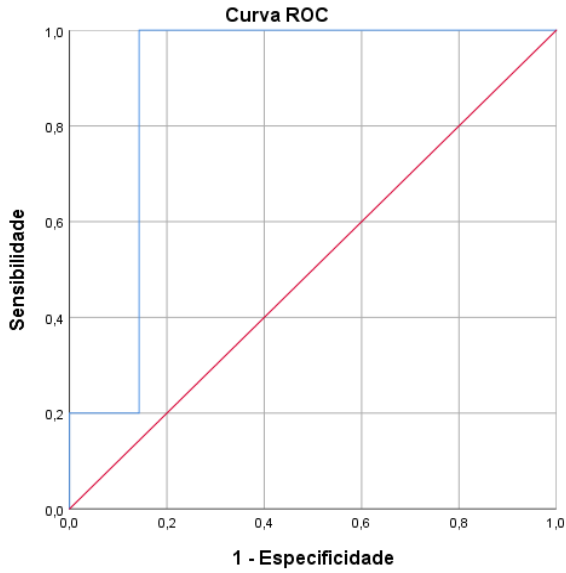


Figura 1 – Curva ROC para idade na cirurgia (meses) em pacientes graves.

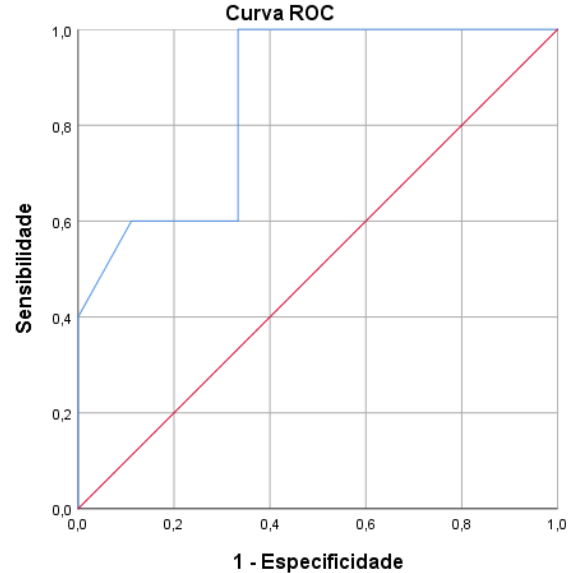


Figura 2 – Curva ROC para idade gestacional (semanas) em pacientes graves.

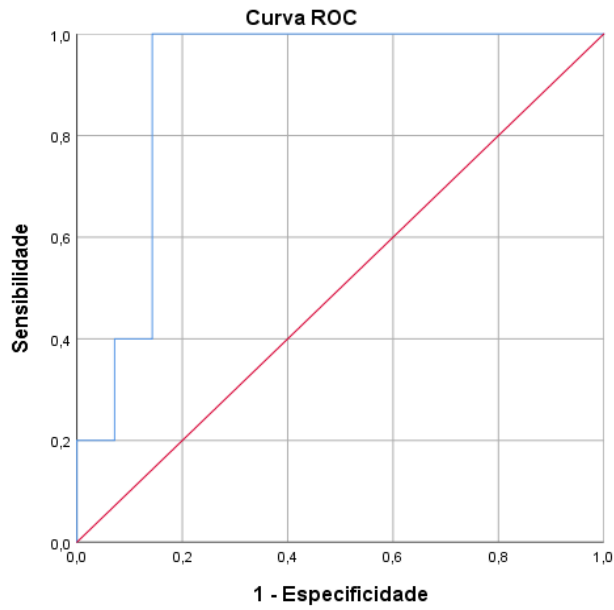


Figura 3 – Curva ROC para peso na cirurgia para pacientes graves.

Tabela 11 – Pontos de corte e áreas das curvas ROC.

Positivo se ≤	Sensibilidade	1- Especificidade
Idade na cirurgia em meses ($A^* = 0,886$)		
0,2295	0,2	0
0,8443	0,4	0,143
1,959	1	0,143
5,3115	1	0,286
13,5451	1	0,5
Idade gestacional em semanas ($A^* = 0,856$)		
33,5714	0,2	0
35,3571	0,6	0,111
37,7143	0,8	0,333
38,2857	1	0,333
39,0714	1	0,778
Peso na cirurgia em Kg ($A^* = 0,9$)		
2,2825	0,2	0
3,0915	0,4	0,143
4,65	1	0,143
5,8	1	0,286
8,005	1	0,429

Elaborada pela autora, baseada na relação entre gravidade e dados de história dos pacientes. *A = área sob a curva.