

# Doença pulmonar intersticial em < 2 anos

Julia Donatoni Caporalli

Residente de pneumologia e alergia pediátrica - HJPII

# child

1

Childhood

2

Interstitial

3

Lung

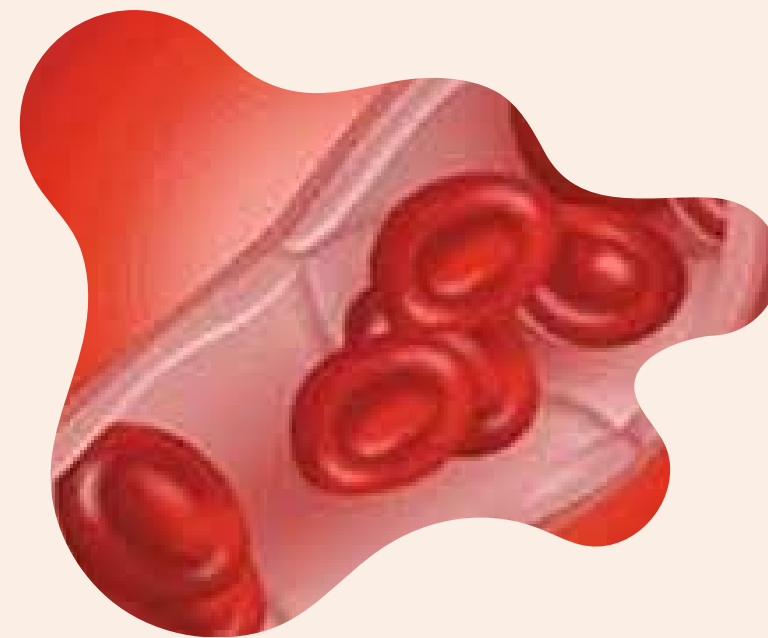
4

Disease

# INTRODUÇÃO



grupo heterogêneo de  
doenças respiratórias  
raras e crônicas que  
afetam crianças



patologia variável  
associada a troca  
gasosa deficiente



Difere da ILD em  
adultos por ser muito  
mais rara e incluir  
patologias exclusivas de  
recém nascidos e  
lactentes

# INTRODUÇÃO



O termo "doença pulmonar difusa" (DLD) tem sido frequentemente usado pois o compartimento intersticial nem sempre está envolvido



Incluem anormalidades do crescimento e desenvolvimento e também problemas imunológicos

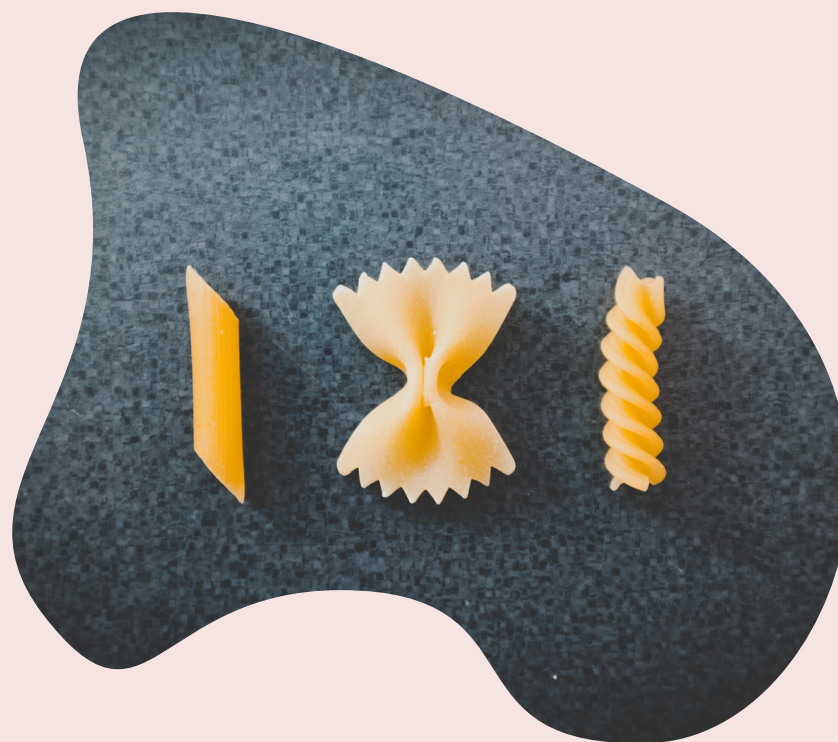


está associada a alta morbidade e mortalidade



Incidência foi estimada  
entre 0,13 e 16,2 casos  
por 100.000  
crianças/ano

# Epidemiologia



a verdadeira frequência  
da chLD na população é  
desconhecida devido à  
heterogeneidade dos  
distúrbios

# Diagnóstico

# Excluídas outras causas de LID



Fibrose cística



Discinesia ciliar primária



Broncodisplasia pulmonar



Imunodeficiência primária



Cardiopatía congênita



Aspiração recorrente

# Pelo menos 3 dos seguintes:

1

Sintomas respiratórios (tosse, dispneia, intolerância ao exercício)

2

Sinais respiratórios (taquipneia, esforço, baqueteamento digital, atraso do crescimento, insuficiência respiratória)

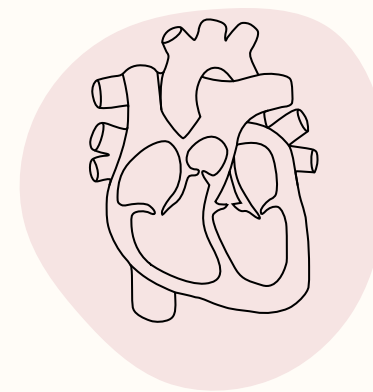
3

Hipoxemia

4

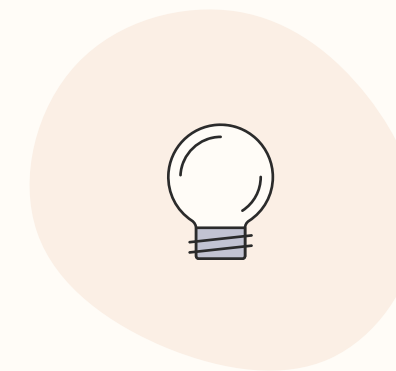
Anormalidades difusas no RX ou TC de tórax

# Investigação



## ECO

Excluir anormalidades  
estruturais e  
hipertensão pulmonar



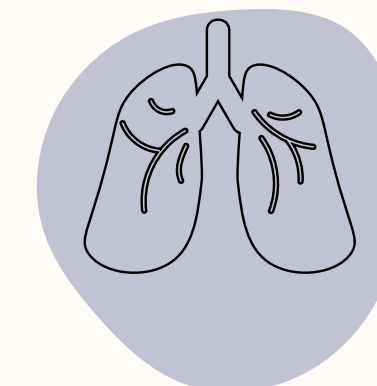
## TC de tórax de alta resolução

Caracterizar a natureza  
e distribuição da doença



## broncoscopia com BAL

Excluir anormalidades da  
via aérea e infecções



## Prova de função pulmonar

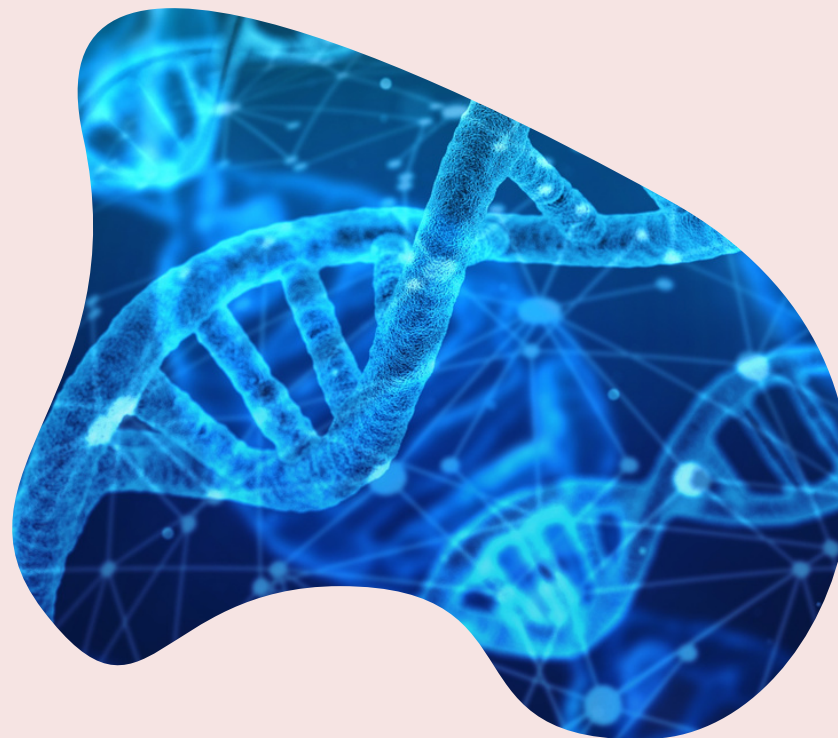
Avaliar alteração  
funcional

# Complementares



## Biópsia pulmonar

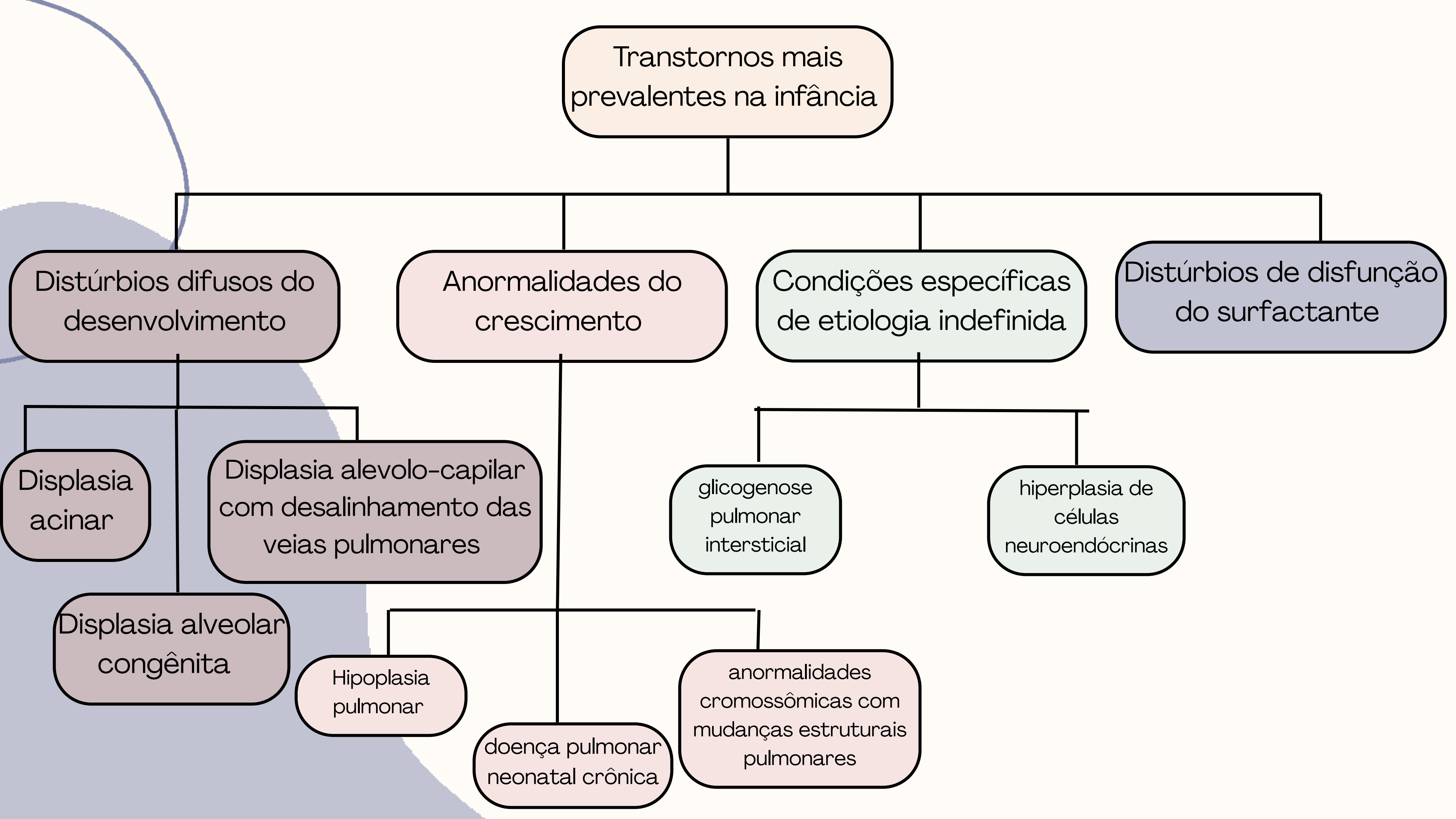
nos pacientes em que  
não foi possível  
identificar a CHILD  
específica ou que tem  
urgência diagnóstica



## Testes genéticos

Diagnóstico definitivo e  
prognóstico  
método não invasivo

# Classificação



# Distúrbios difusos do desenvolvimento

- Defeito ou interrupção da maturação pulmonar
- Gravidade depende do estágio de interrupção da maturação pulmonar
- sintomas imediatamente após o nascimento ou nas primeiras semanas de vida

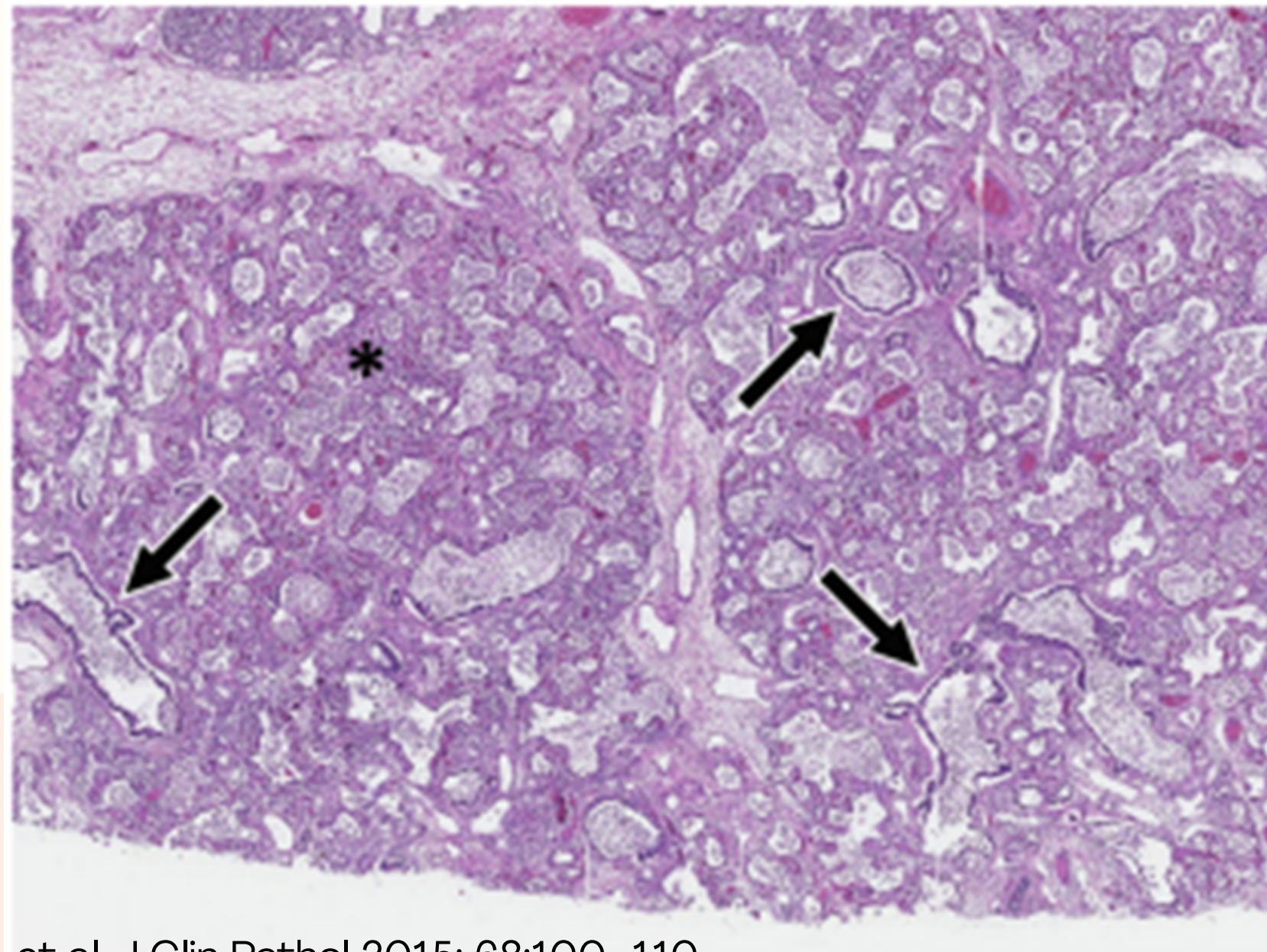
# Displasia acinar

- Interrupção da maturação pulmonar > fase pseudoglandular ou canalicular inicial
- Clínica: RNT com DRP grave, HP e IC não resposivos às medidas de suporte
- Ambos os pulmões são pequenos e revelam apenas brônquios e, ocasionalmente, bronquíolos, inseridos em um mesênquima frouxo, sem ácinos ou alvéolos
- Alterações genéticas que incluem TBX4, FGF10 ou FGFR2 foram documentadas em até 65% dos lactentes afetados

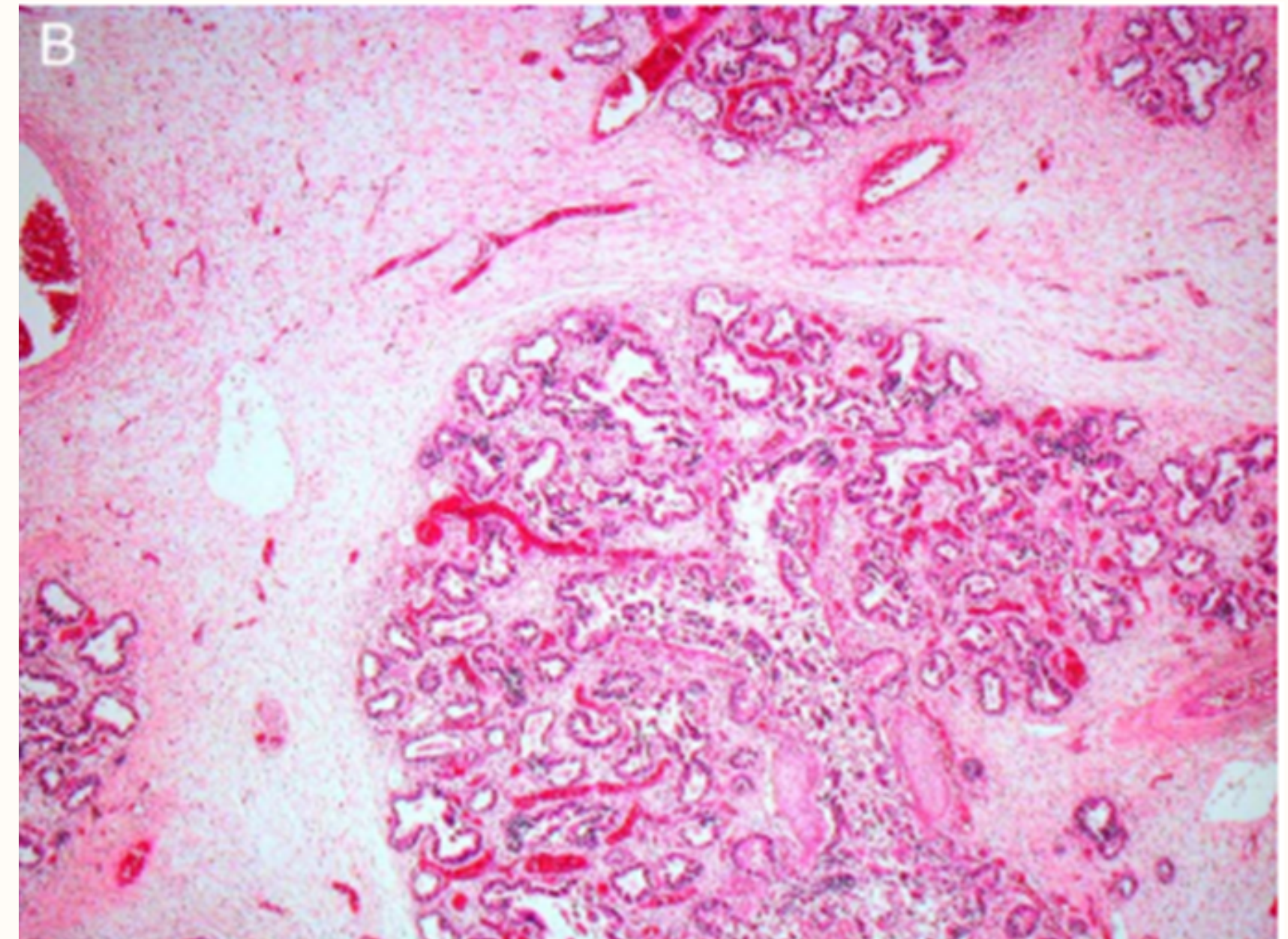
Desenvolvimento das vias aéreas é limitado às estruturas brônquicas e bronquiolares



Vias aéreas formadas, mas primitivas, sem  
estrutura acinar ou alvéolos  
Circundados por mesênquima



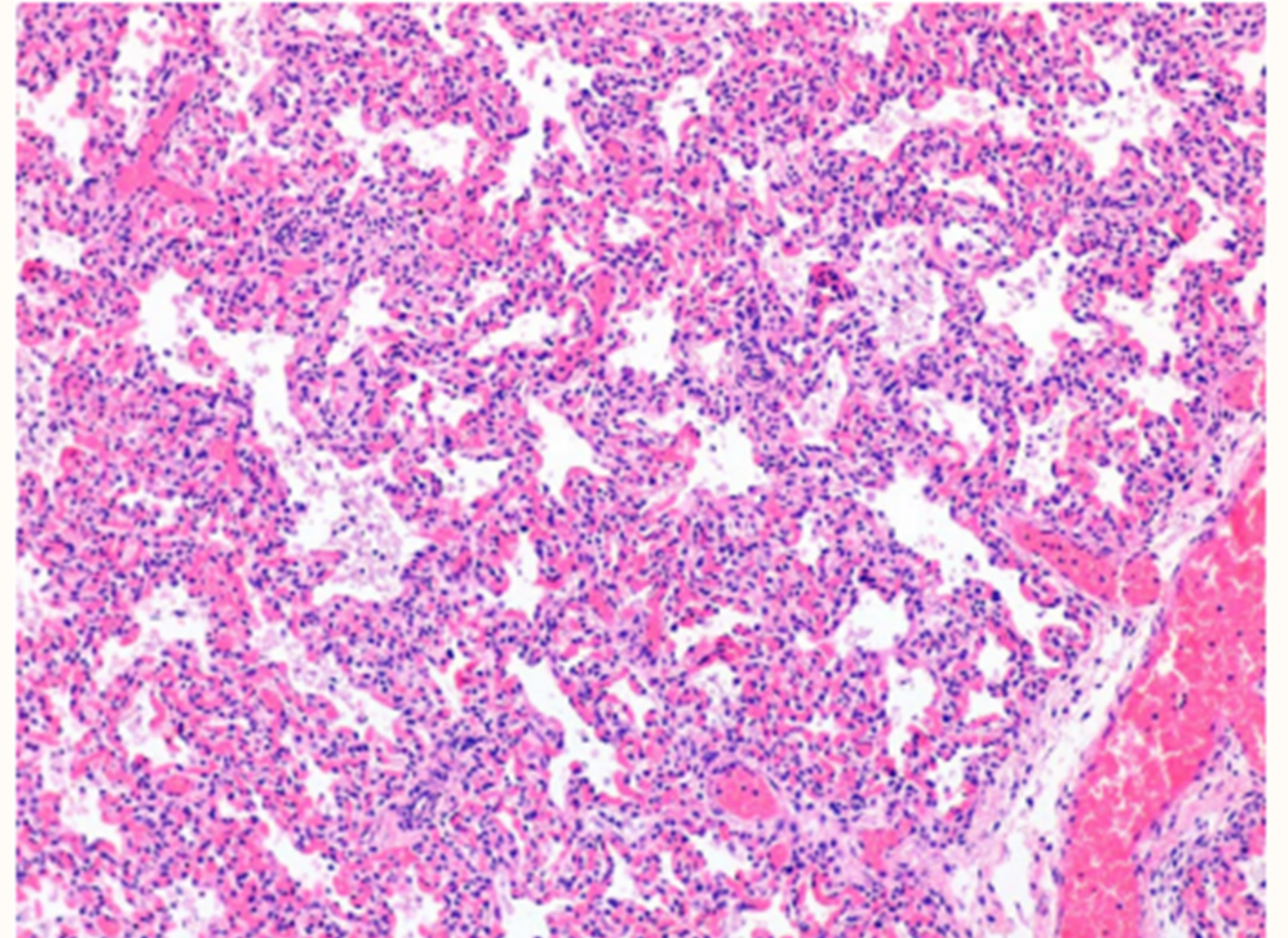
"Pseudoglandular" - epitélio colunar  
simples com vacúolos de glicogênio -  
aparência glandular



# Displasia alveolar congênita

- Interrupção da maturação pulmonar > fase canalicular tardia ou sacular inicial
- Clínica: RNT com DRP grave que necessitam de VM ou ECMO imediatamente no pós-parto
- Pulmões aumentados e pesados; histologicamente: simplificação difusa da arquitetura alveolar com septos alargados, número reduzido de capilares alveolares e predominância de pneumócitos tipo 2
- só pode ser diagnosticada em lactentes a termo, pois não pode ser diferenciada da imaturidade pulmonar não específica em prematuros

- Espaços aéreos mais numerosos
- simplificação difusa da arquitetura alveolar
- Alargamento dos septos alveolares2.
- Redução no número de capilares alveolares
- Predominância de pneumócitos tipo 2



# Displasia alevolo- capilar com desalinhamento das veias pulmonares

- Clínica: RNT com disfunção respiratória progressiva e HP grave nas primeiras horas, dias ou semanas pós-parto
- Anomalias congênicas do coração, rim ou trato gastrointestinal estão presentes em mais de 80% das crianças afetadas
- mutação causal no gene FOXF1 pode ser demonstrada em 40-90% dos lactentes com DAC/MPV

# Histologia:

1

número reduzido de capilares na parede alveolar

2

veias adjacentes a artérias/arteríolas posicionadas no interior do lóbulos ao invés do septo interlobular

3

hiperplasia da camada média de pequenas artérias pulmonares

4

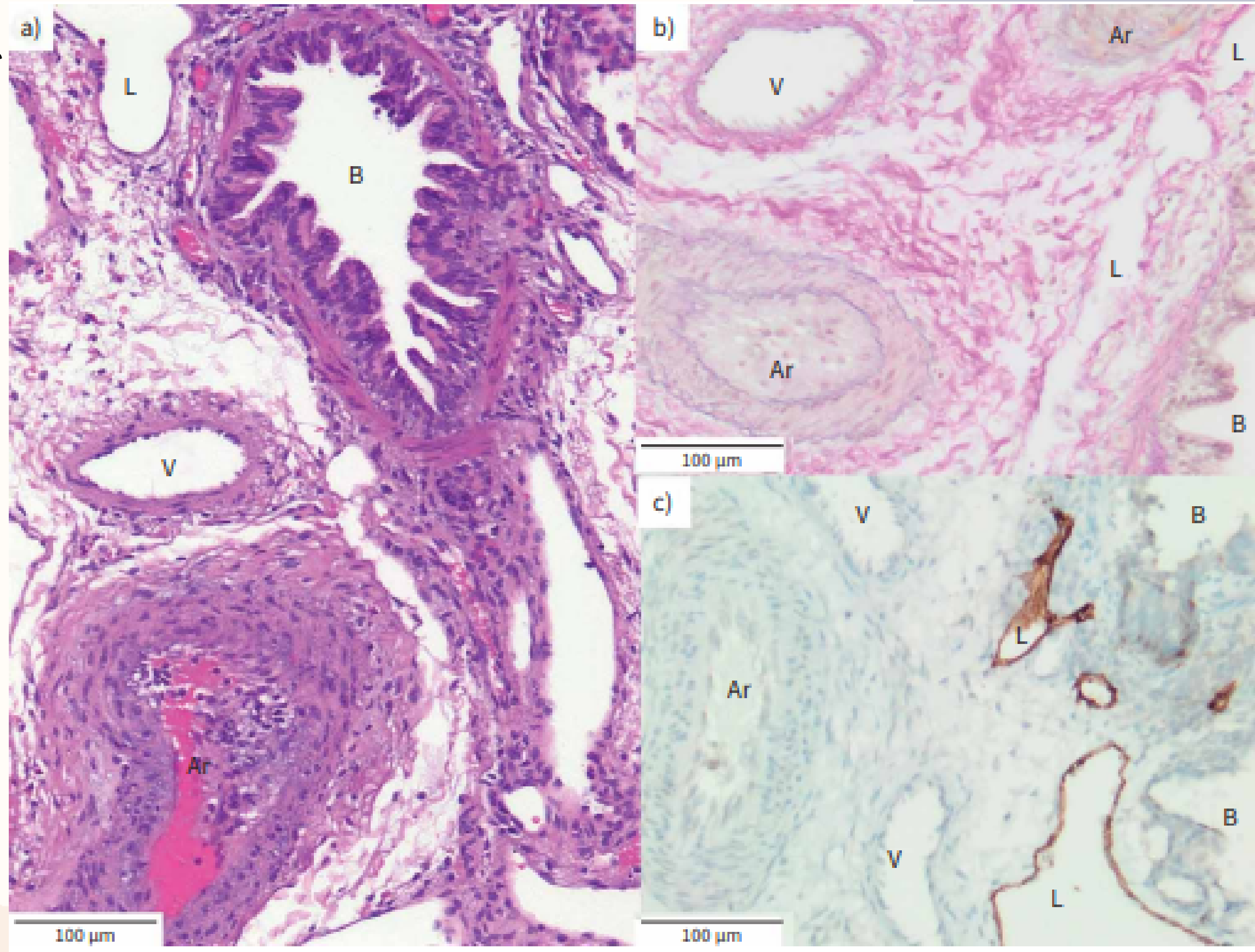
ectasia de vasos linfáticos peribrônquicos e septais

Ar: artéria pulmonar (camada muscular média hipertrofiada)

V: veia pulmonar (dilatada)

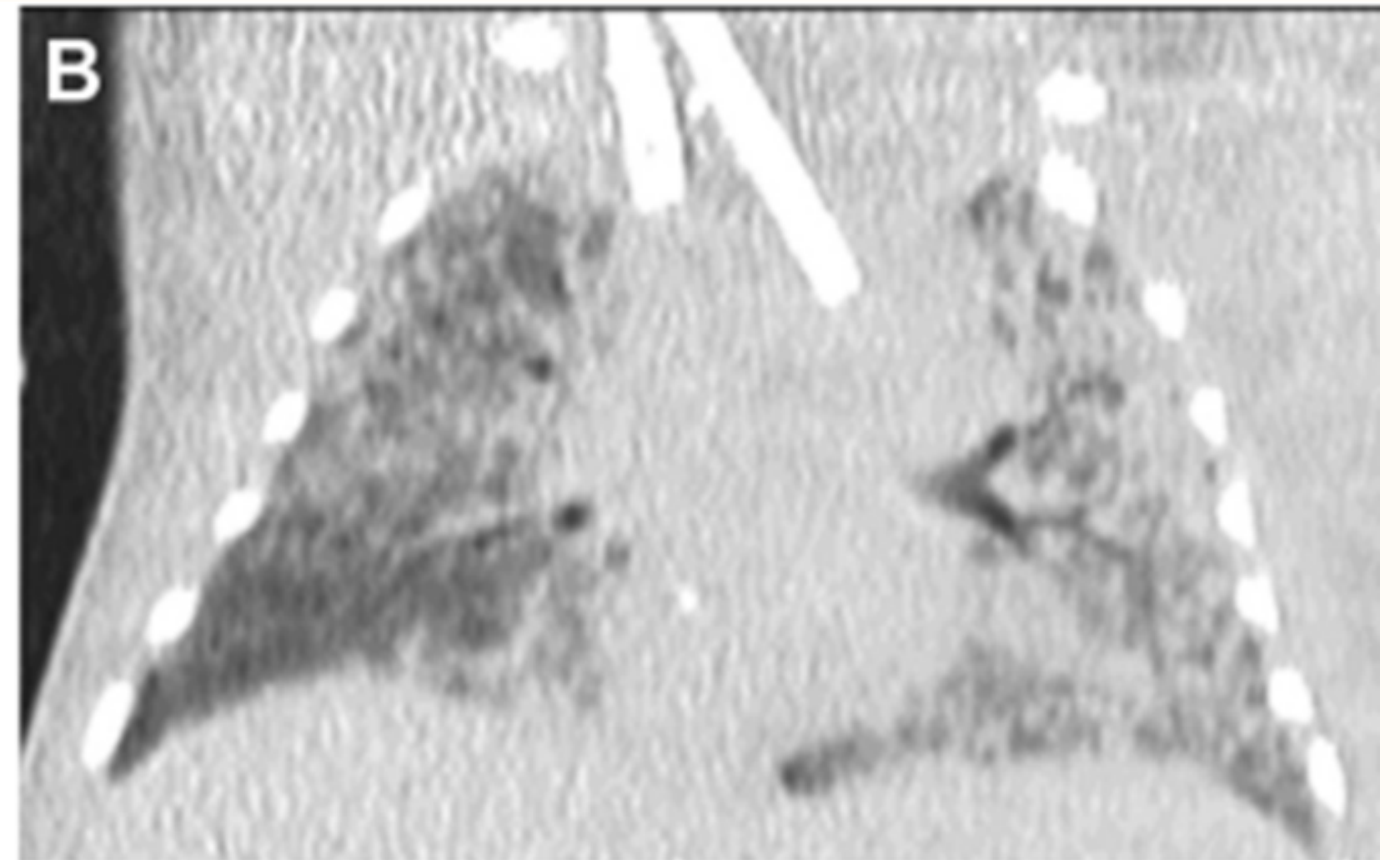
L: vaso linfático (ectásico e tortuoso)

B: brônquio



A: RX de tórax com : Infiltrado intersticial difuso

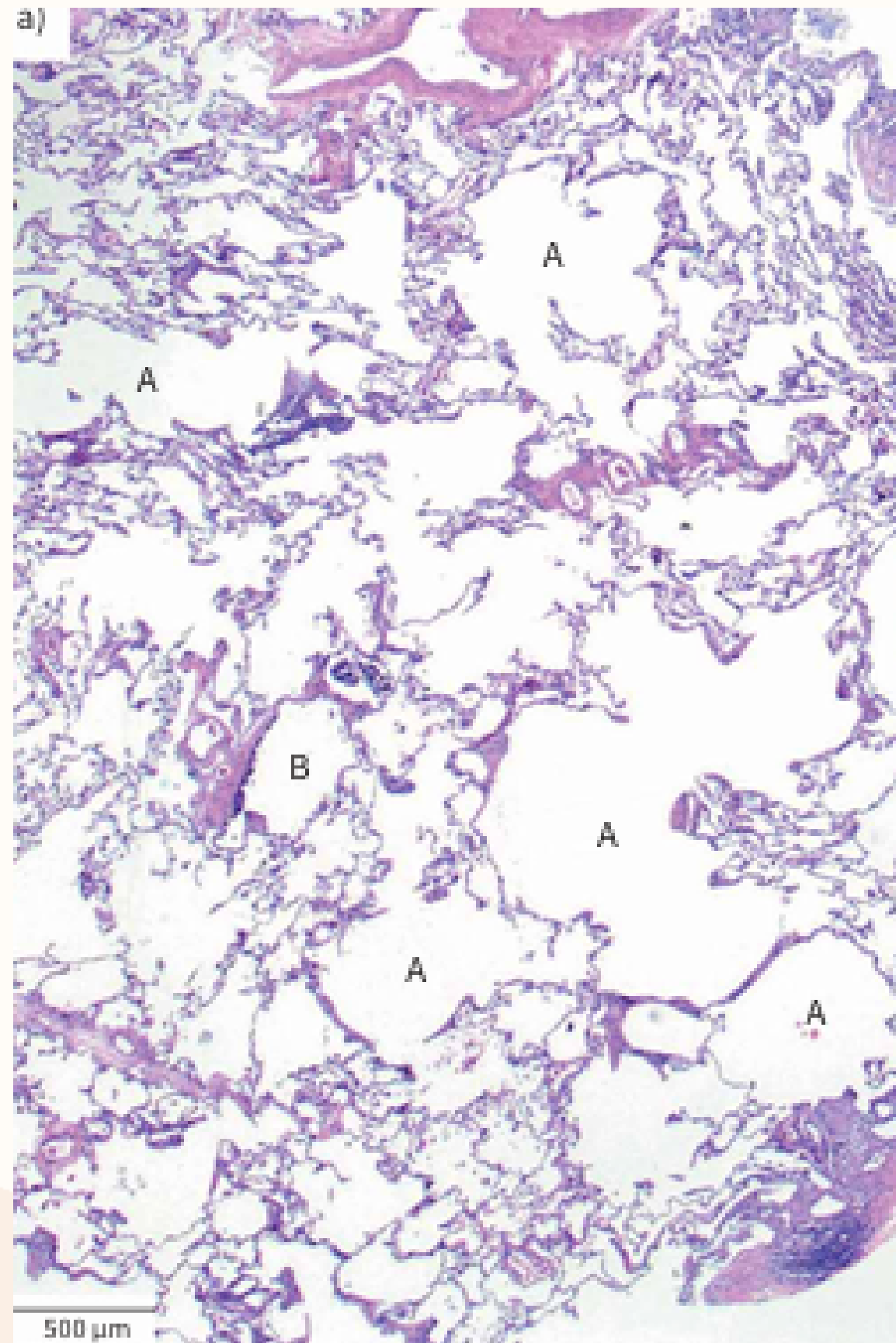
B: TC de tórax com opacidade em vidro fosco difusa e espessamento de septos interlobulares



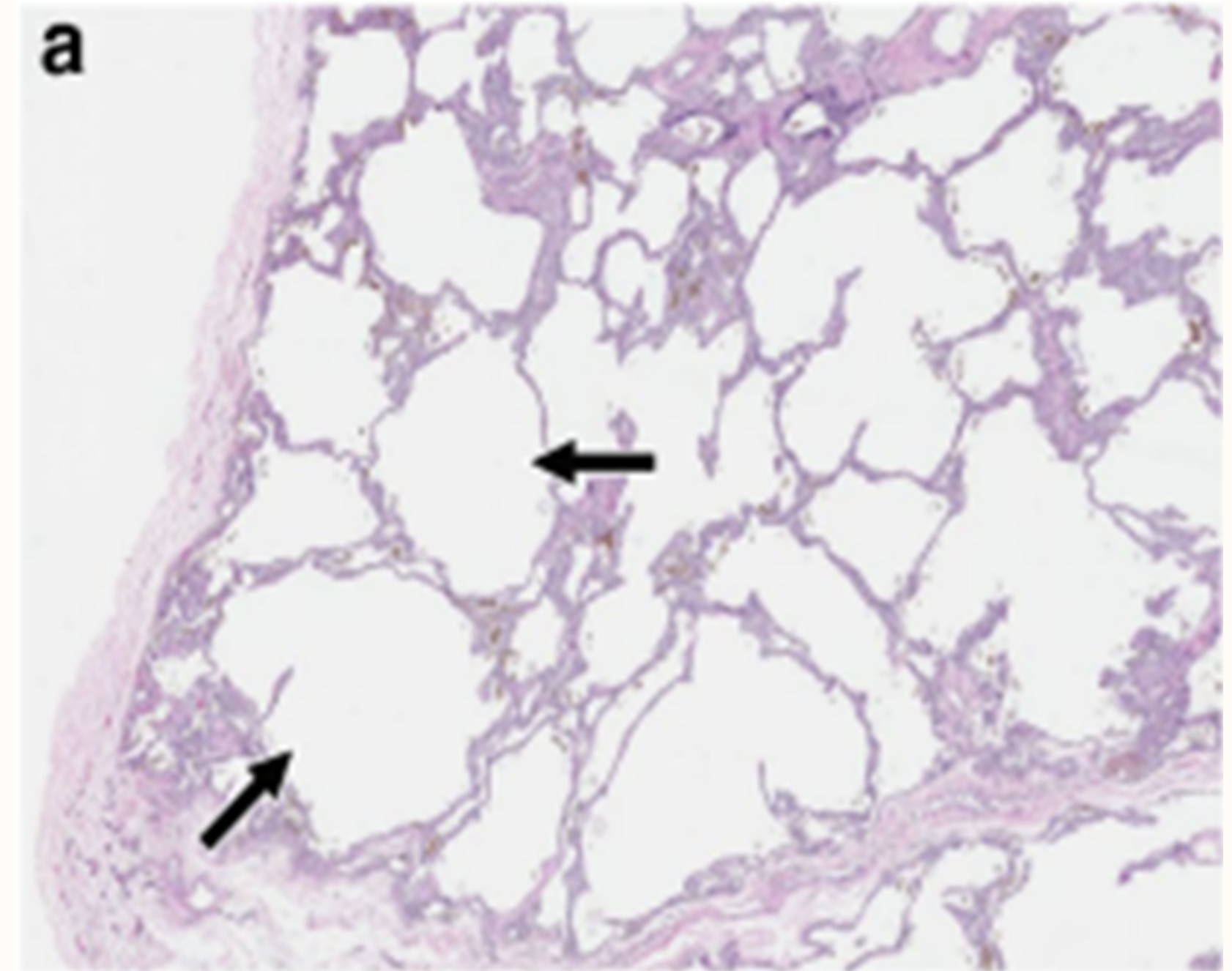
# Anormalidades do crescimento pulmonar

- Alveolização incompleta ou insuficiente. Pode ter origem pré-natal quanto pós-natal
- Geralmente se manifestam dentro do primeiro ano de vida
- O padrão morfológico mais frequente é a simplificação alveolar
- É a condição mais comum dentre as chILD mais prevalentes na infância (50%)

A: espaços alveolares dilatados  
B: brônquios dilatados



Alvéolos difusamente aumentados e sacos alveolares terminais mal subdivididos



# Doença pulmonar crônica da prematuridade

- É a anormalidade do crescimento pulmonar mais comum
- termo estabelecido para RNPT que necessitam de oxigênio por mais de 28 dias após o nascimento
- é uma sequela comum da prematuridade, caracterizada por desenvolvimento pulmonar incompleto e arquitetura alveolar simplificada

Broncodisplasia pulmonar

Oxigênio/ Ventilação mecânica

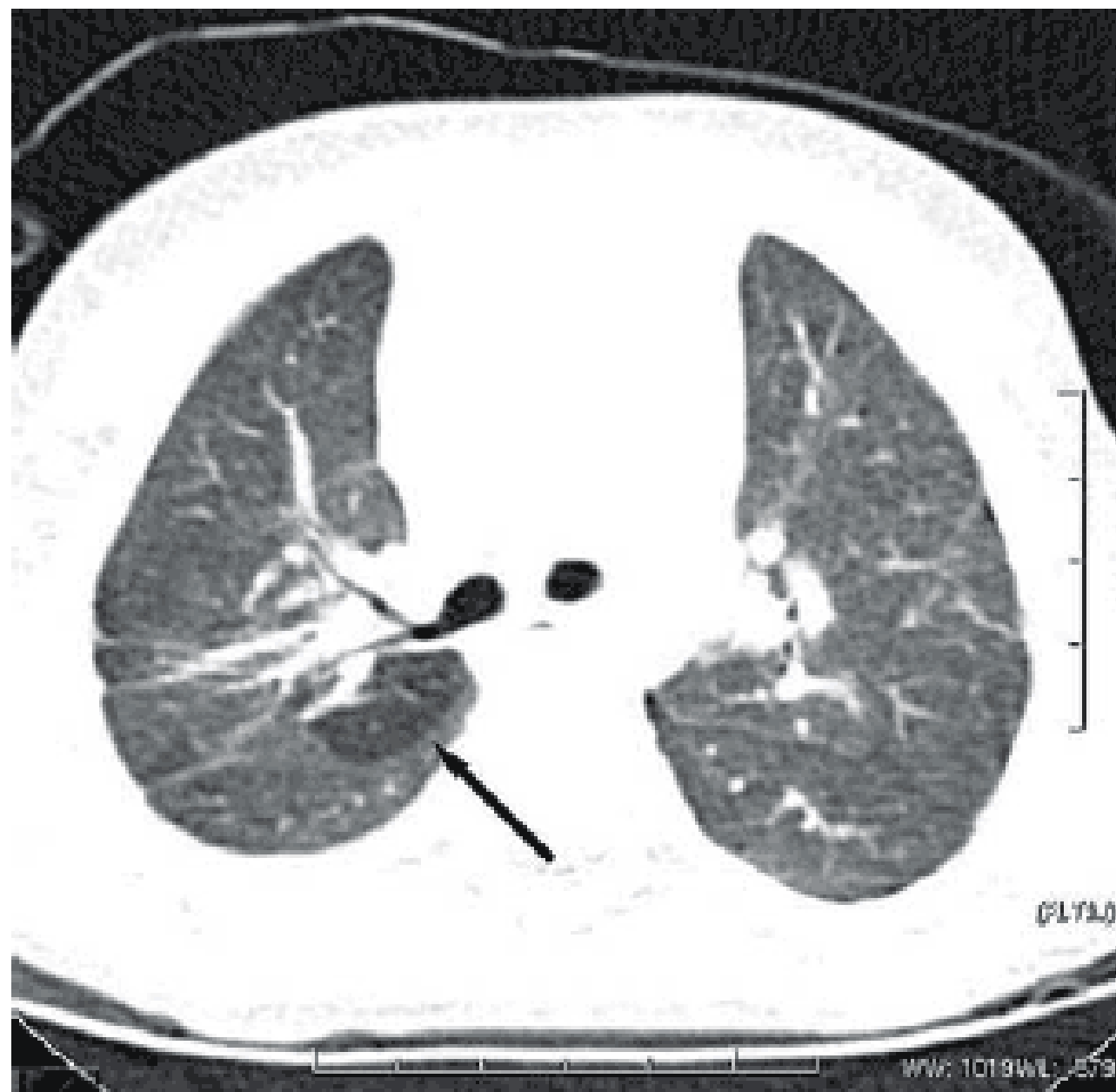
hiperplasia muscular das artérias  
pulmonares e vias aéreas

fibrose peribrônquica

bronquiolite obliterante

vasculopatia hipertensiva





*Fig. 3 - M.N.R., sexo feminino, 2 anos e 9 meses de idade e peso de nascimento de 640 gramas. Imagem obtida na altura dos brônquios principais, lesão hipoatenuante subsegmentar de contornos bem definidos, com aspecto de área de redução da atenuação e dos vasos, no segmento superior do lobo inferior direito (seta)*



- Opacidades em faixa – atelectasias
- Espessamentos de septos interlobulares
- Hiperinsuflação lobar

# Hipoplasia pulmonar

- Primária: Associada a anormalidades genéticas, como deficiência de NKX2-1, mutação do FLNA, ou trissomia 21
- Secundária: Causada por comprometimento da expansão pulmonar devido a outras condições

# Secundária

1

Hérnia diafragmática

2

Displasia esquelética

3

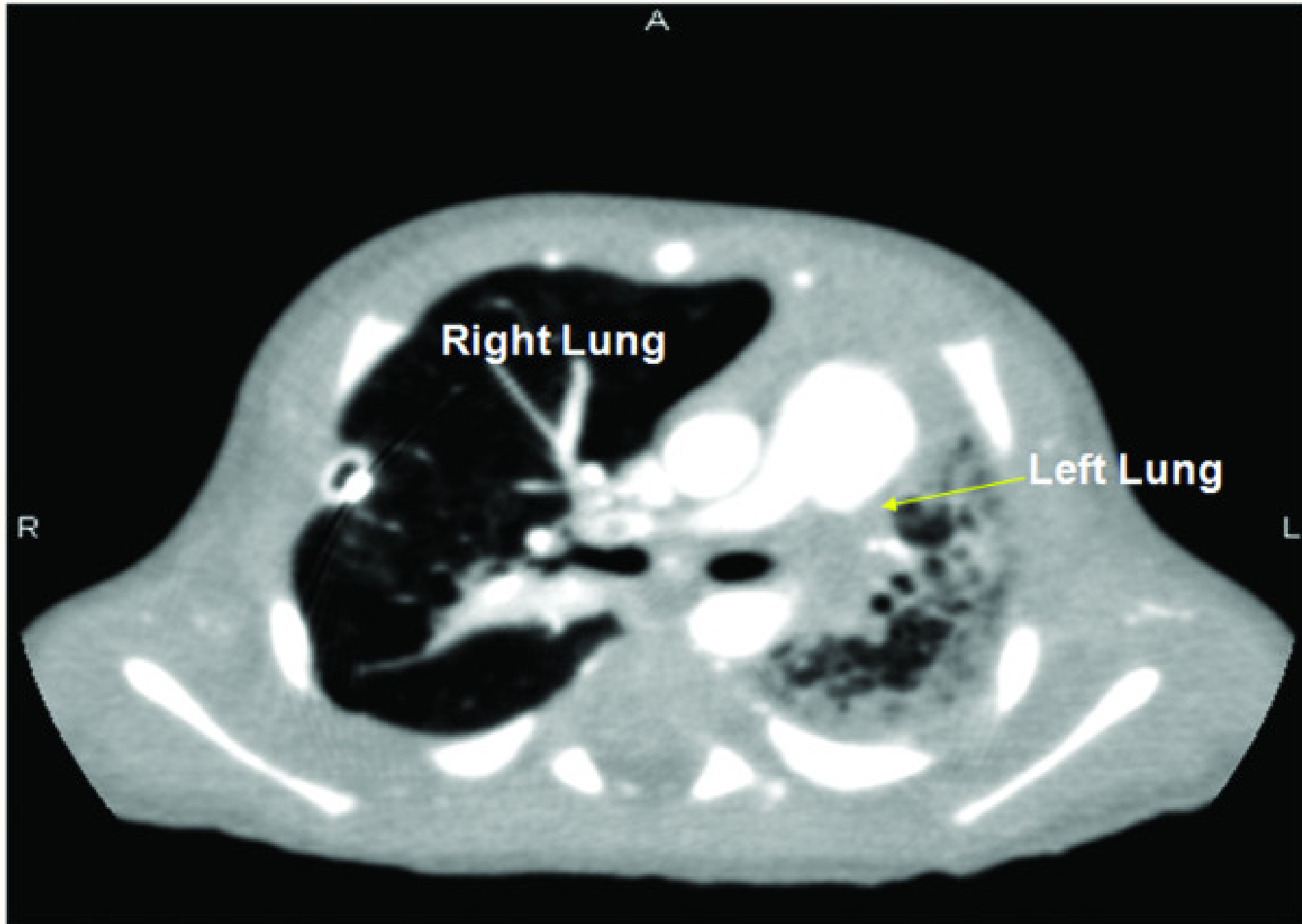
Doenças neuromusculares

4

oligodrâmnio

5

Massas, derrames

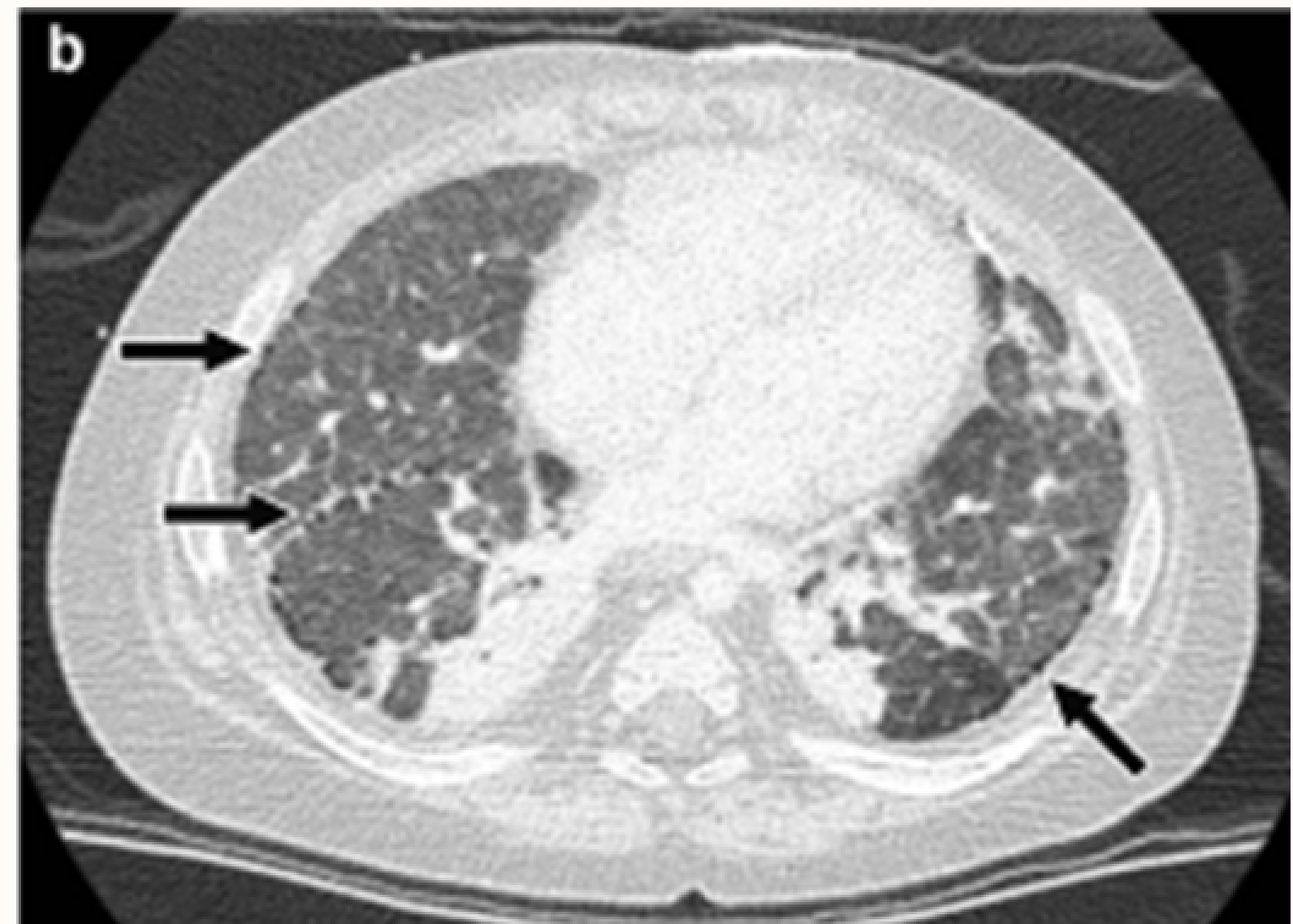


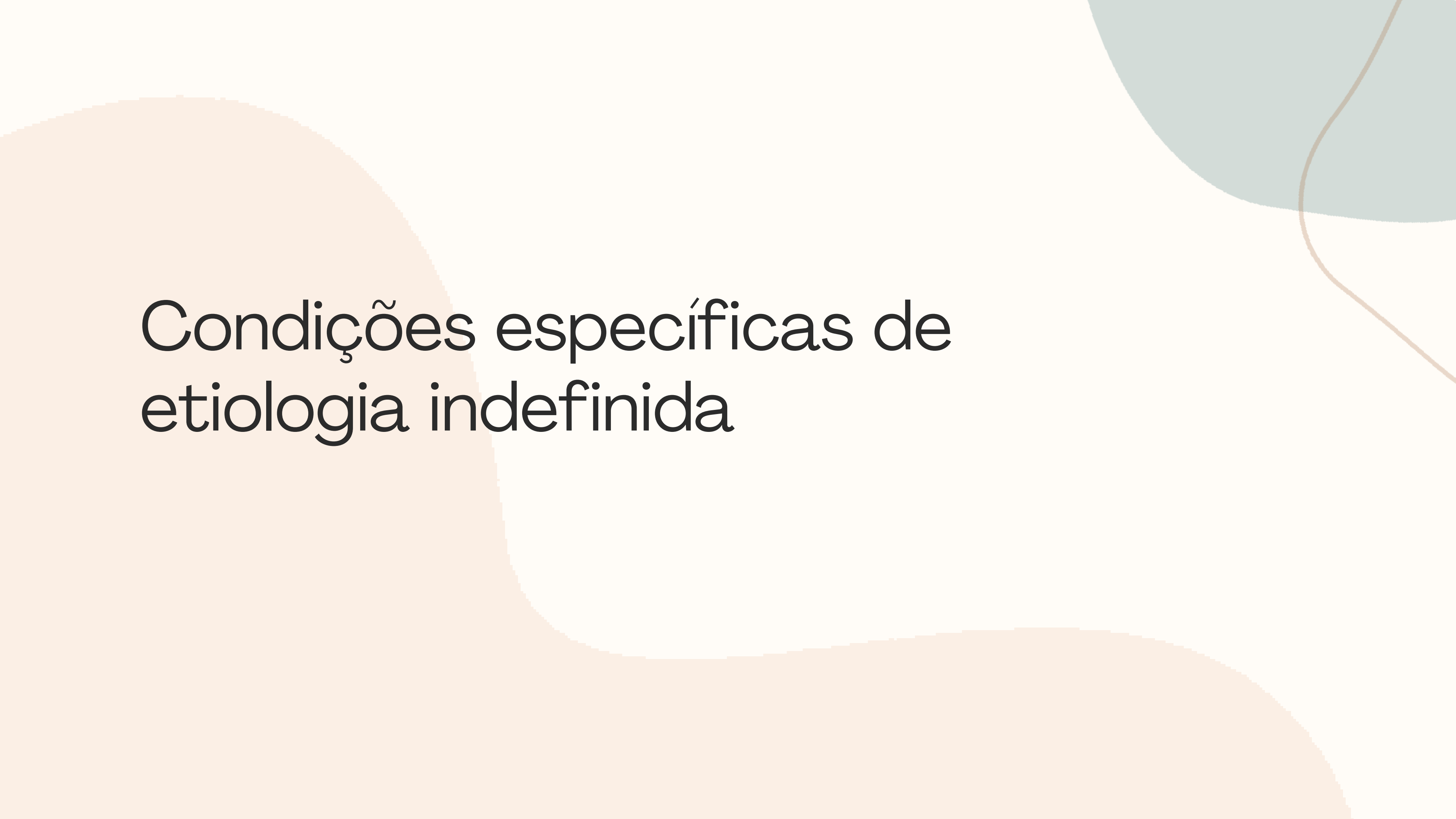
# Alterações cromossômicas

- Trissomia do cromossomo 21



- Simplificação alveolar
- Cistos subpleurais





Condições específicas de  
etiologia indefinida

# Glicogenose Intersticial Pulmonar (PIG)

- Caracteriza-se por um alargamento difuso dos septos alveolares
- Acúmulo de células mesenquimais com deposição intracitoplasmática de glicogênio
- Específico do pulmão – Não há distúrbio do metabolismo ou de depósito de glicogênio
- Termos anteriores como "pneumonia histiocitoide" ou "pneumonite intersticial celular infantil" são considerados inadequadas, pois a inflamação não é uma característica central

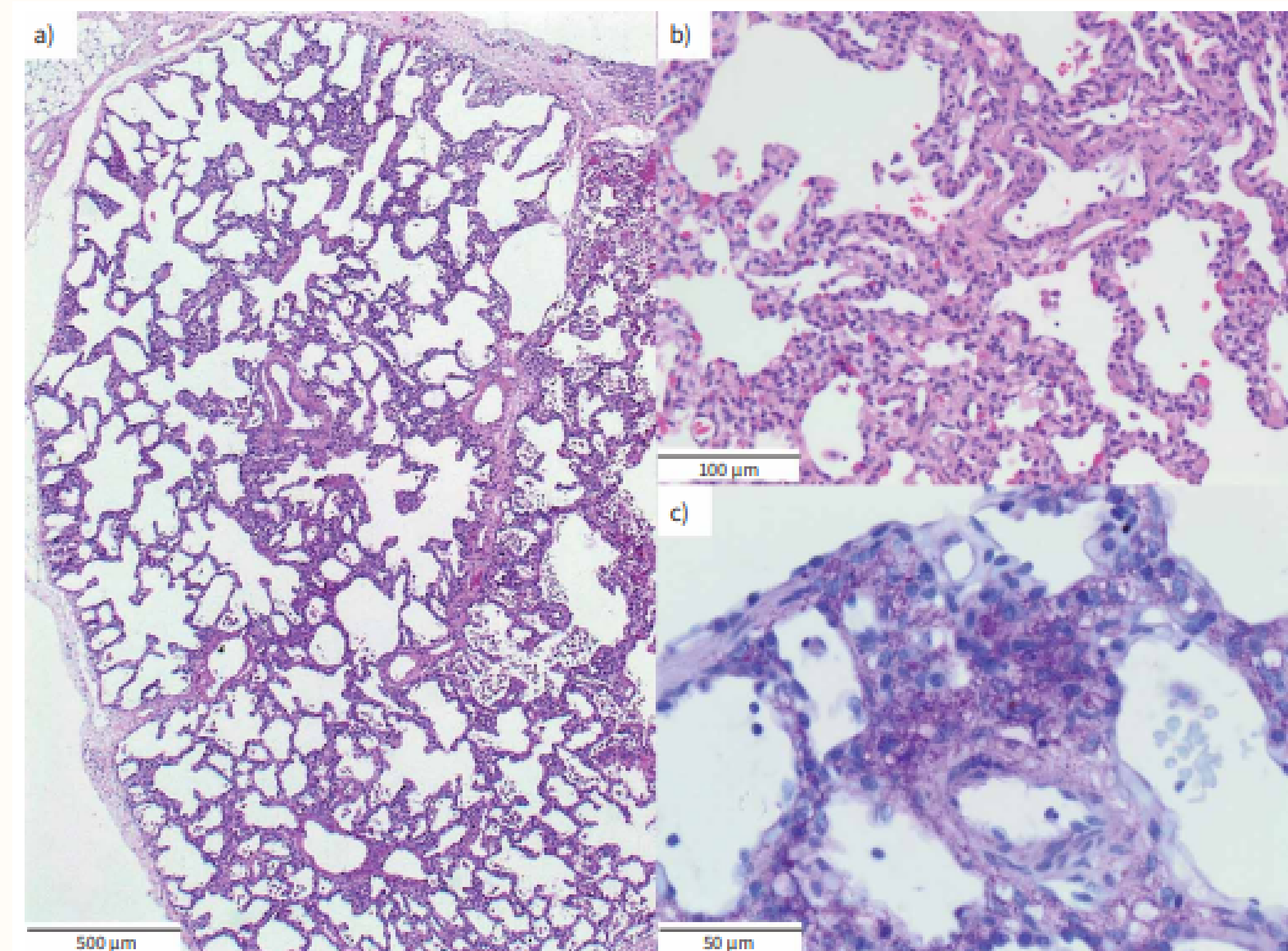
- Na maioria dos casos, a PIG está associada a outros padrões de chILD, como simplificação alveolar, displasia alveolocapilar com desalinhamento de veias pulmonares, HP ou enfisema lobar congênito
- Quando se manifesta como uma doença independente, geralmente surge com taquipneia e dessaturação dentro do primeiro mês de vida

- As biópsias pulmonares devem sempre incluir colorações para matriz e fibras (tricroômico) e coloração PAS
- O prognóstico é geralmente bom, com resolução espontânea e boa resposta clínica aos corticosteroides

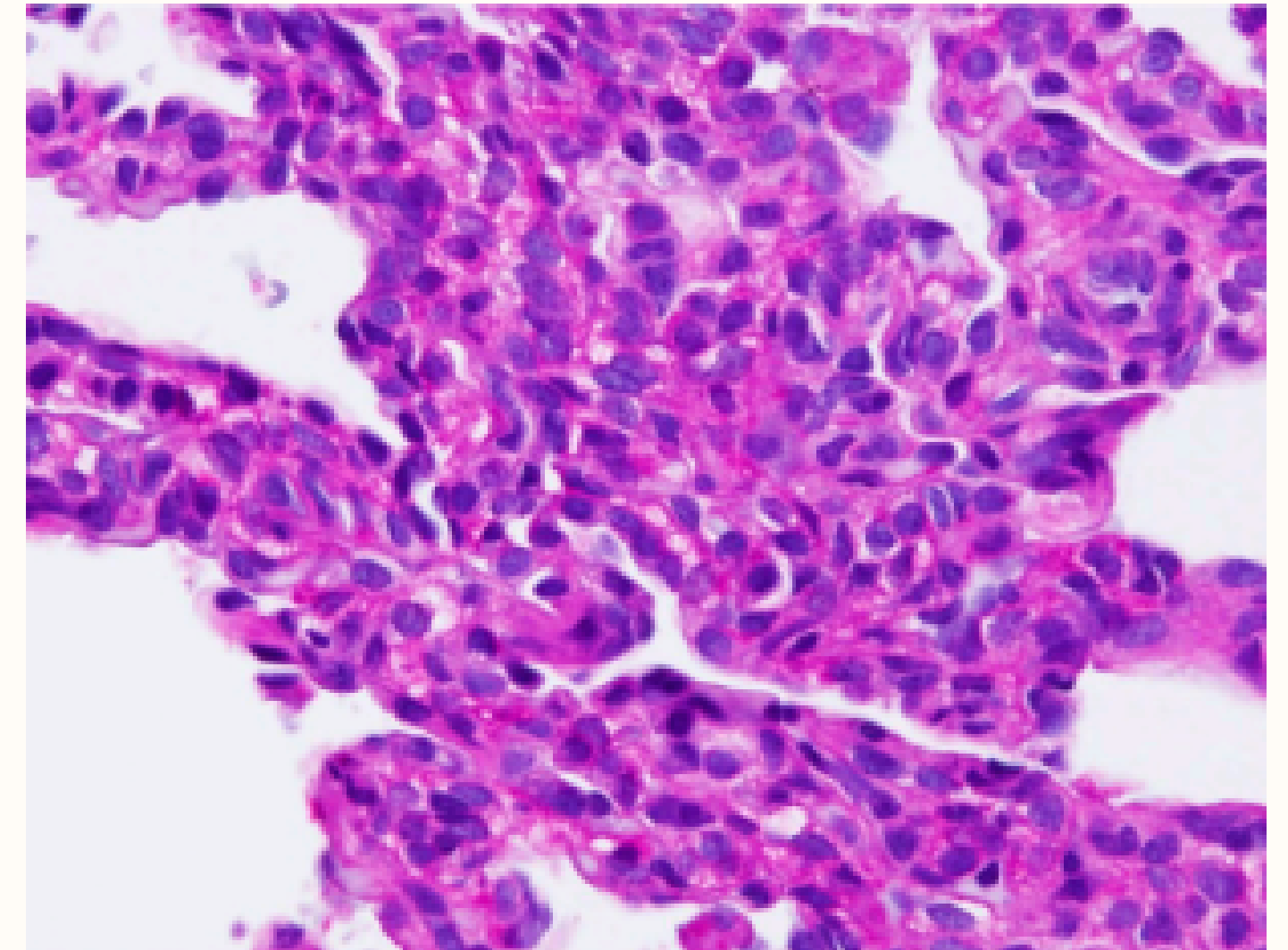
a) distorção arquitetural com alvéolos de tamanhos variados e distensão alveolar acentuada na região subpleural

b) septos alveolares alargados e hipercelulares, sem infiltrados inflamatórios

c) O interstício celular revela células estromais imaturas positivas para PAS

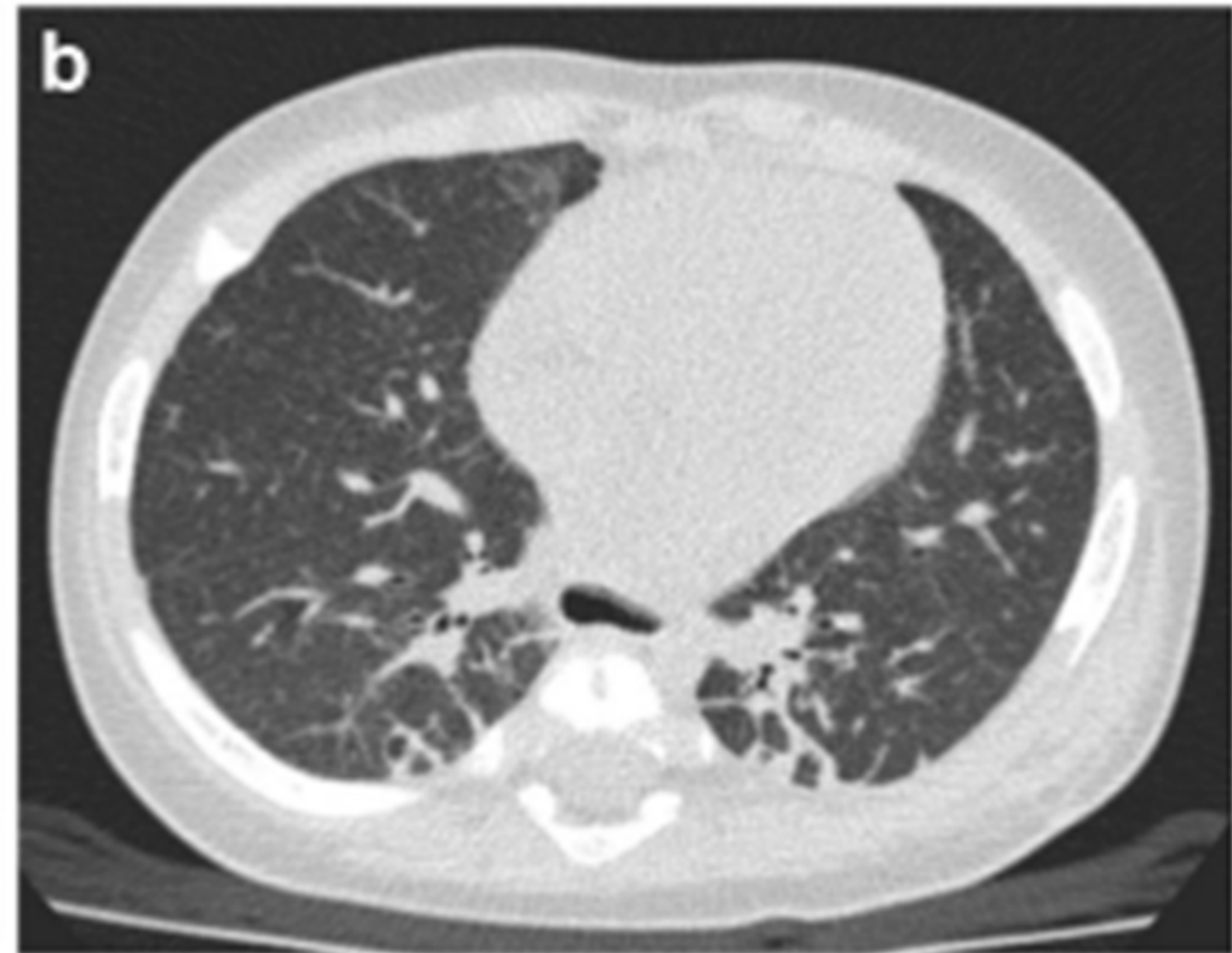


Interstício alveolar alargado por células espumosas vacuoladas contendo glicogênio.



A. opacidade em vidro fosco difuso e espessamento dos septos interlobulares

B melhora dos achados após curso de corticoide



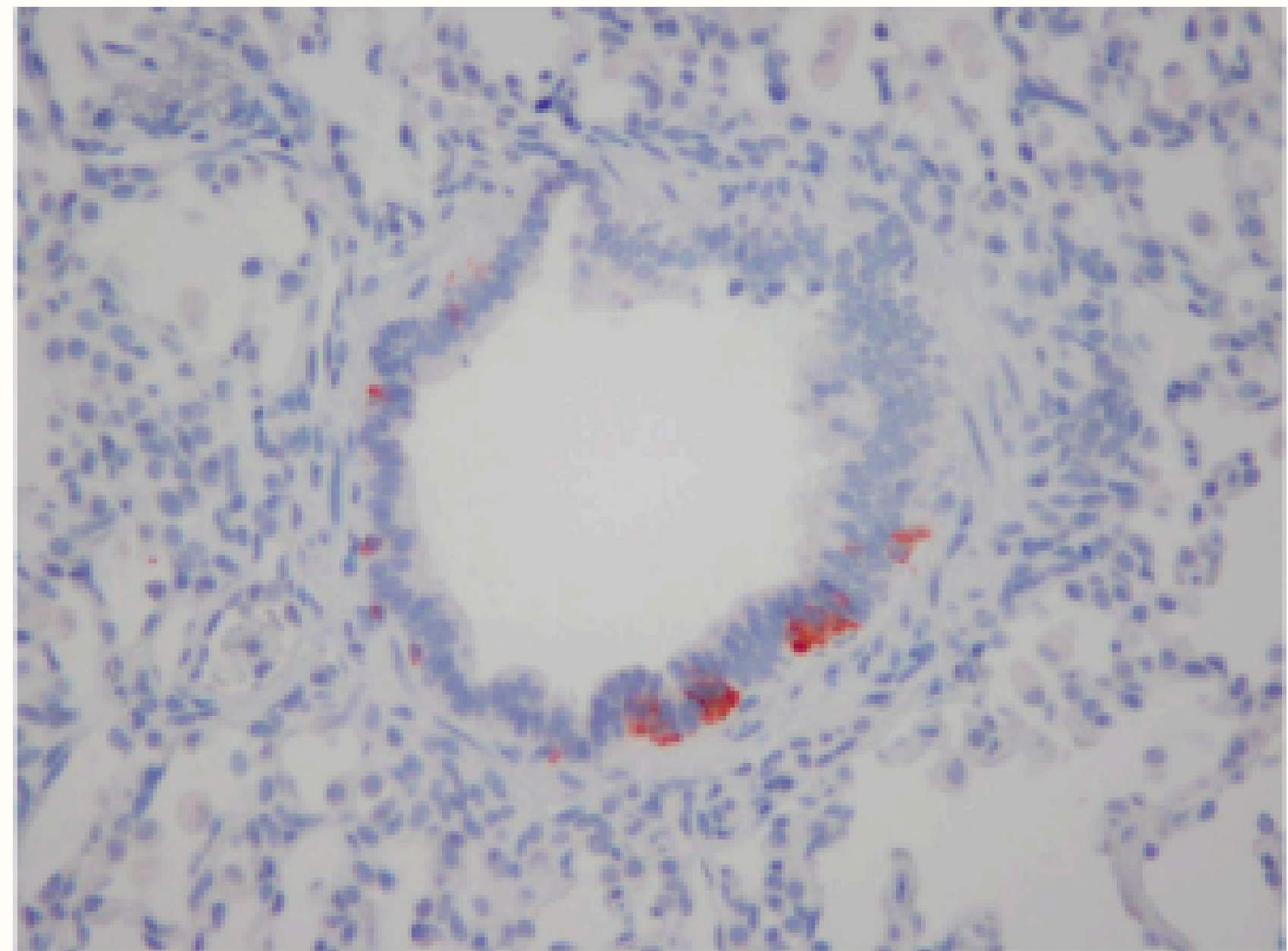
# Hiperplasia de células neuroendócrinas

- Manifestações clínicas: taquipneia, retrações, hipoxemia e dificuldade de ganho de peso até 1 ano de vida
- Histologia: células marcadas com bombesina no epitélio de bronquíolos respiratórios distais e em corpos neuroepiteliais nos ductos alveolares
- Etiologia indefinida e sem marcador genético identificado
- Tratamento de suporte, bom prognóstico

- áreas bem delimitadas de opacidade em vidro fosco, mais evidentes no lobo médio e língula.
- Aprisionamento aéreo difuso, afetando tanto as áreas em vidro fosco quanto o restante do pulmão.



bronquíolo com múltiplos agrupamentos de células neuroepiteliais imunopositivas para Bombesina e parênquima pulmonar normal



# Distúrbios de disfunção do surfactante

- As proteínas do surfactante (SFTPB e SFTPC), desempenham um papel vital na redução da tensão superficial dos alvéolos, prevenindo o colapso alveolar ao final da expiração
- A transcrição dessas proteínas é regulada pelo fator de transcrição tireoideo (NKx2.1)
- O armazenamento e transporte intracelular são regulados pela proteína ABCA3
- Portanto, alterações em qualquer um desses genes (SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2-1, CSF2RA e CSF2RB) podem levar à disfunção do surfactante

NKX2-1

SFTPB

SFTPC

ABCA3

CSF2RA

CSF2RB

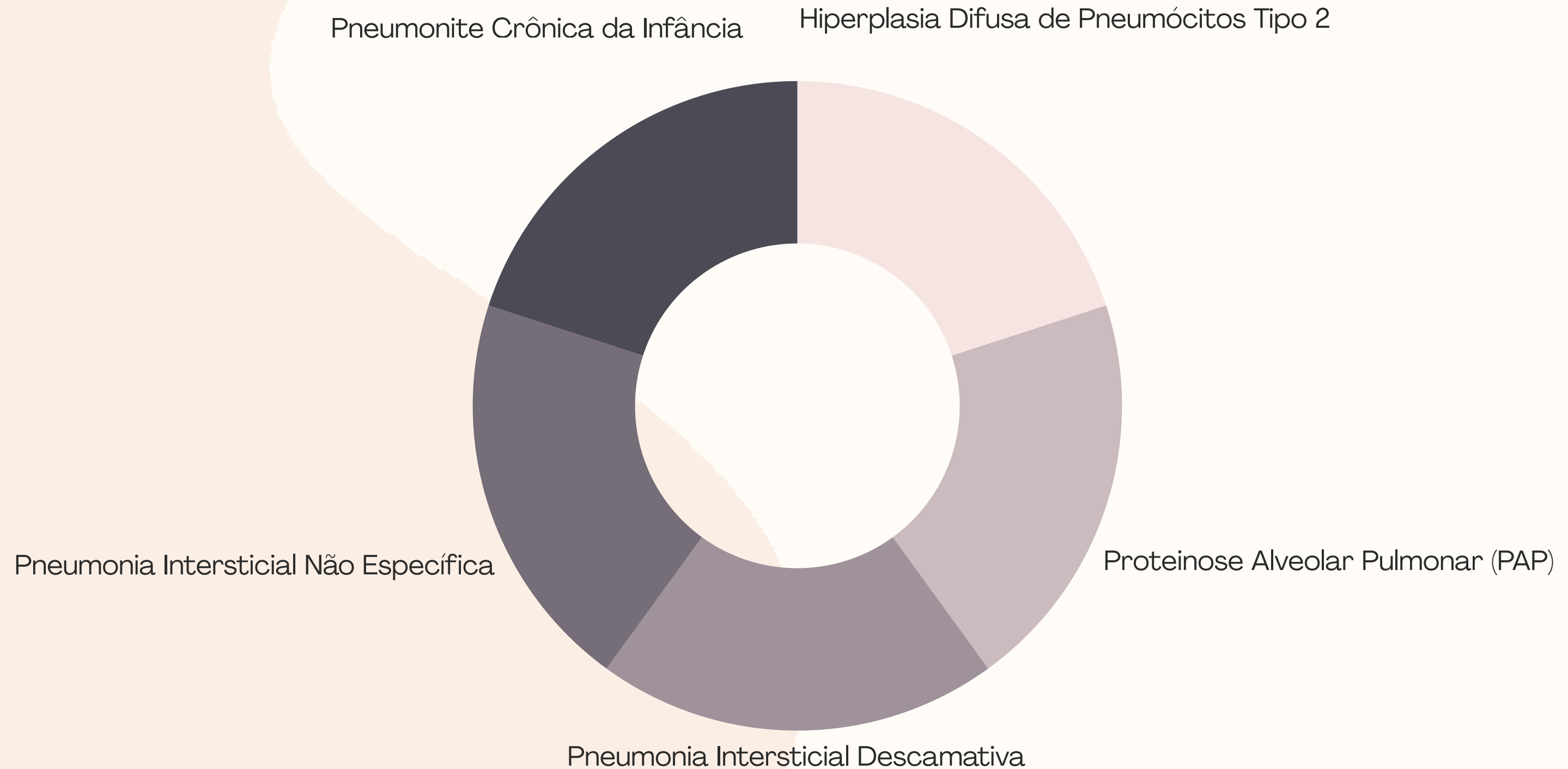
Mutação

Disfunção do  
surfactante

Doença intersticial  
pulmonar variada

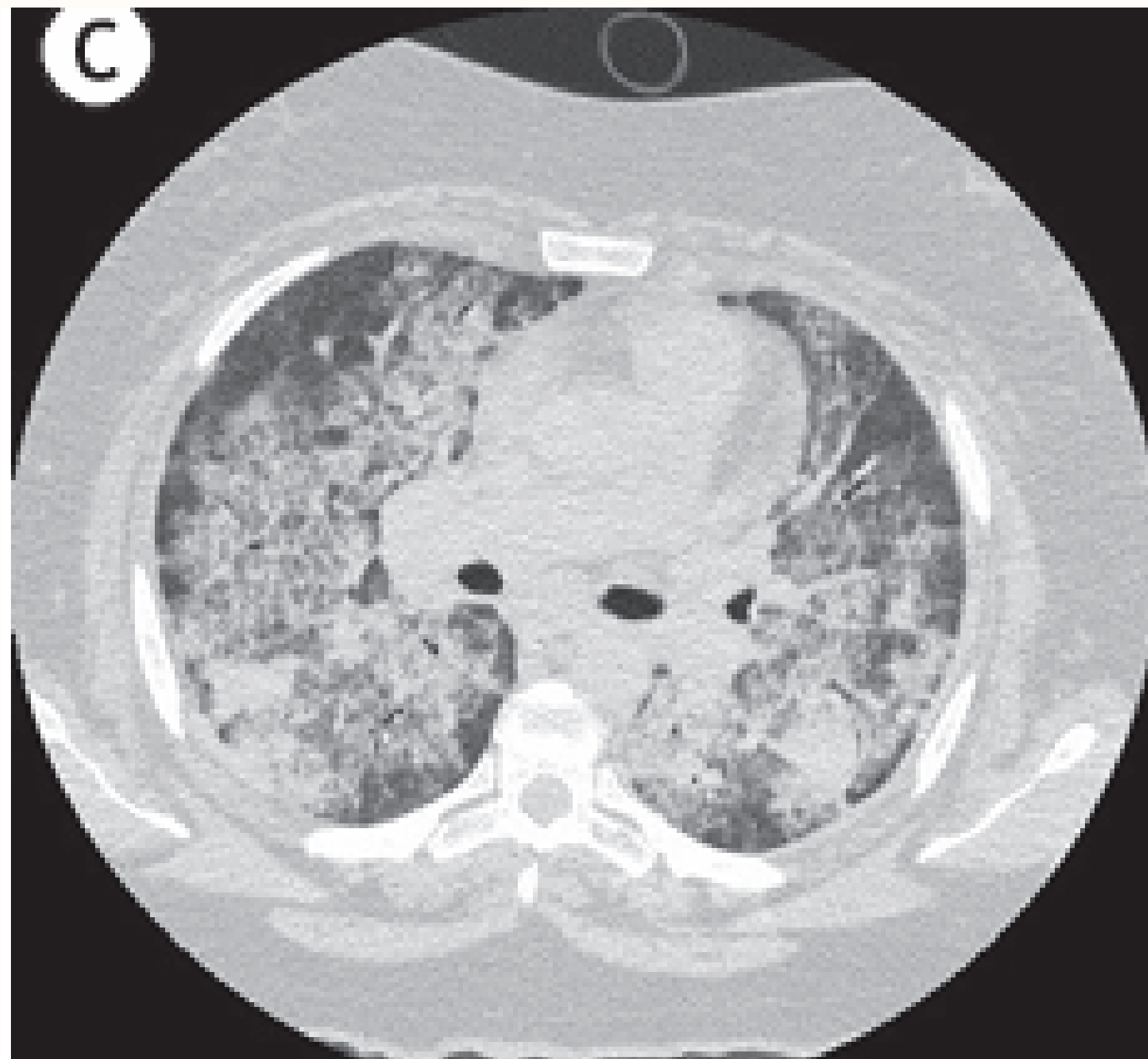
25% das formas mais severas de CHILD

# Achados morfológicos/histológicos

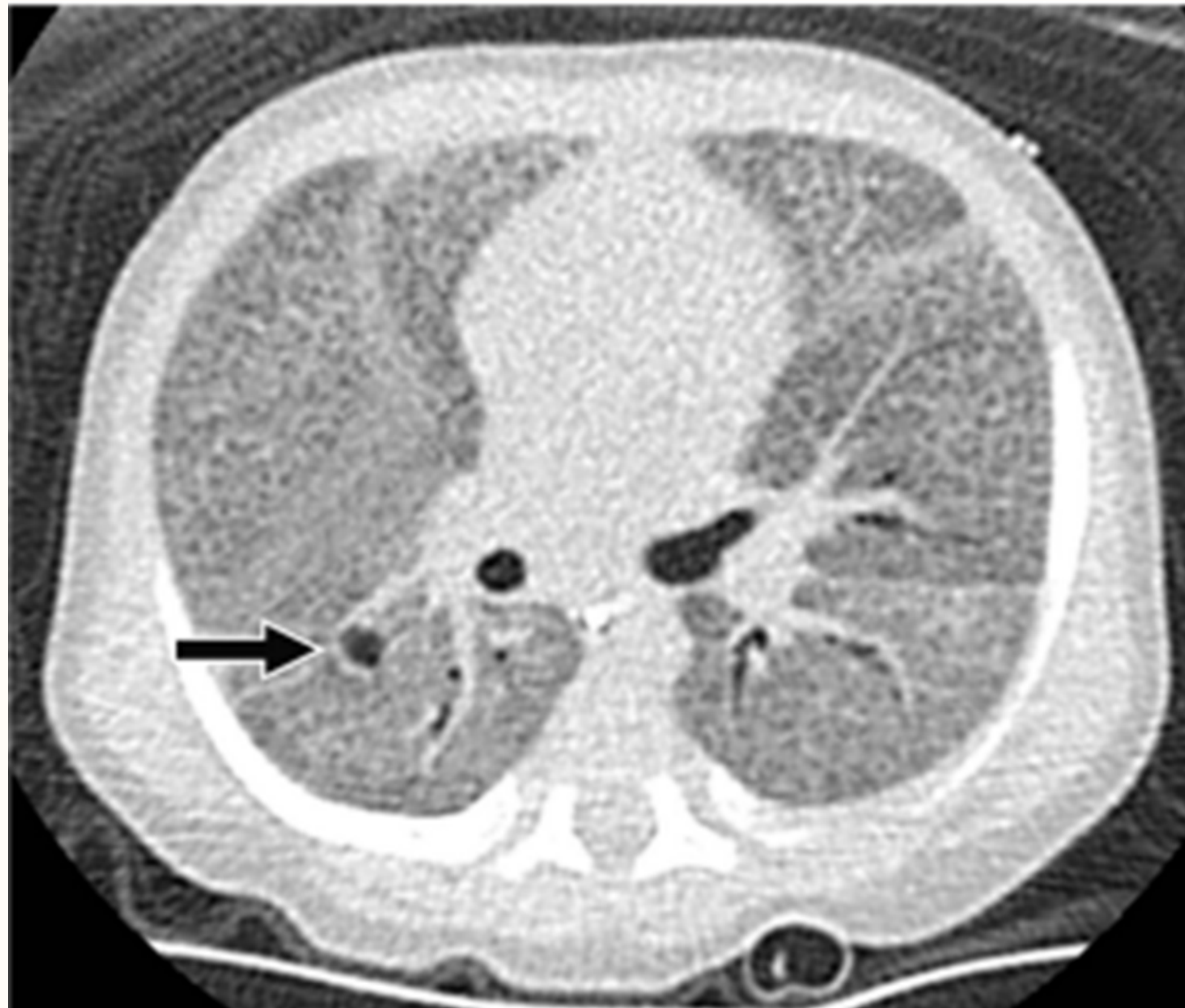


|                      | SFTPB                                                                                                                             | SFTPC                                                                                      | ABCA3                                                                                          | NKx2.1                                                                                                              |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Histologia           | proteinose alveolar                                                                                                               | padrão de pneumonite crônica                                                               | variável: proteinose, pneumonite crônica, pnuemonia intersticial                               | variável: proteinose, pneumonite crônica, pnuemonia intersticial                                                    |
| Imagem               | Opacidades em vidro fosco, “crazy paving”                                                                                         | Opacidades em vidro fosco, cistos pulmonares                                               | Opacidade em vidro fosco                                                                       | Opacidade em vidro fosco                                                                                            |
| Manifestação clínica | insuficiência respiratória grave no período neonatal, rápida progressão da doença, muitas vezes levando à morte entre 3 - 6 meses | variável: desde insuficiência respiratória grave na infância a fibrose pulmonar em adultos | Semelhante às mutações SFTB, porém com curso menos grave e costuma cursar com pectus excavatum | síndrome cérebro, pulmão e tireoide: anormalidades neurológicas, doença pulmonar difusa e hipotireoidismo congênito |

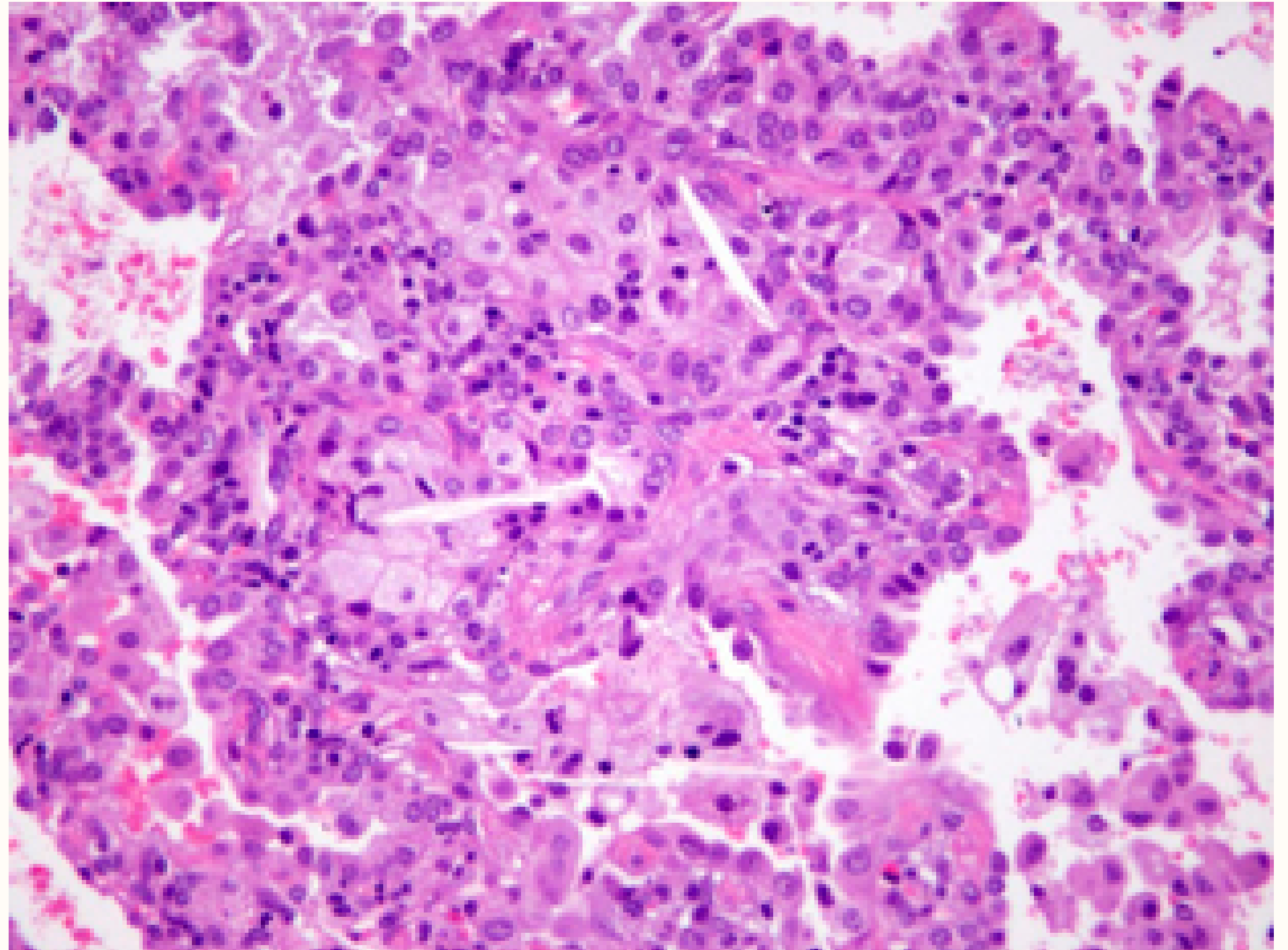
Opacidades em vidro fosco de distribuição difusa,  
com septos interlobulares espessados (padrão de  
pavimentação em mosaico).



Extensa opacidade em vidro fosco  
Espessamento do septo alveolar  
Espessamento do septo interlobular e linhas  
intralobulares - "crazy paving"  
Cistos pulmonares



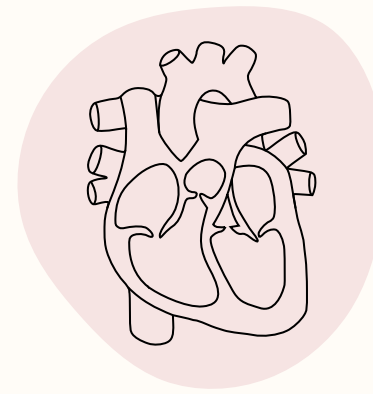
padrão de pneumonite crônica da infância: hiperplasia epitelial alveolar uniforme, discreto alargamento intersticial com pequeno número de linfócitos e acúmulo intra-alveolar irregular de macrófagos espumosos e cristais de colesterol.



# Tratamento

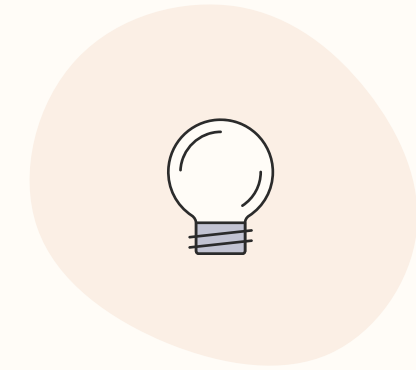
- Não existem ensaios clínicos controlados de nenhuma intervenção terapêutica.
- O manejo baseia-se em estudos não controlados, séries de casos, relatos de casos e observações não sistemáticas

# Tratamento



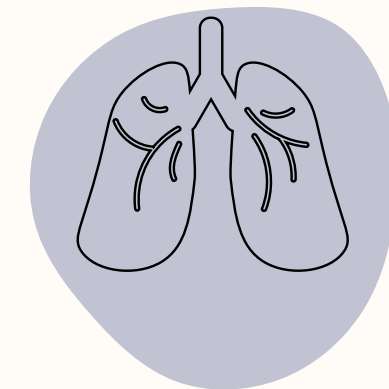
## Suporte

Oxigênio, ventilação



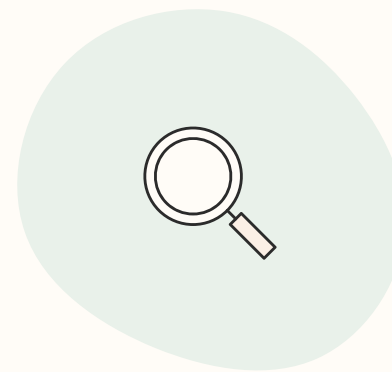
## Terapias farmacológicas

Corticoide, azitromicina,  
hidroxicloroquina,



## Transplante pulmonar

Único tratamento  
definitivo > usado  
apenas em casos graves



## Lavagem pulmonar total

Usado na PAP com o objetivo de  
retirar o surfactante depositado na  
luz alveolar > não trata a causa

Obrigada!

