Denise Silva de Moura
Editora da seção

Opinião do especialista sobre a sua prática clinica a partir de uma pergunta de interesse

QUANDO PENSAR EM DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL NO LACTENTE?

Vivianne Calheiros Chaves Gomes

Mestre em Farmacologia. Especialista e Coordenadora do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin.

A Doença Pulmonar Intersticial (DPI) é uma entidade rara na infância e a maioria dos relatos da literatura é de série de casos. A DPI envolve um grupo heterogêneo de doenças respiratórias caracterizadas por infiltrado pulmonar difuso de causas conhecidas e idiopáticas, levando a um distúrbio ventilatório de padrão restritivo com prejuízo das trocas gasosas.[1] A DPI envolve primariamente o alvéolo, o tecido perialveolar e a via aérea distal. O termo Doença Pulmonar Difusa tem sido proposto como definição mais correta da doença, muito embora, a maioria dos pneumologistas prefira usar o termo Doença Pulmonar Intersticial.[2]

A DPI deve ser considerada uma síndrome clínica caracterizada por taquipnéia, estertores, hipoxemia, e/ou infiltrados difusos na radiografia de tórax.[1] Uma vez reconhecida essa síndrome, esforços deverão ser feitos para tentar identificar um diagnóstico específico. Devido a sua raridade e à apresentação clínica muitas vezes insidiosa e com dissociação clínico-radiológica, a doença pode passar despercebida pelo pediatra ou pneumologista e ser confundida com outras patologias do trato respiratório.

Na prática clínica, necessita-se de um alto índice de suspeição para se pensar em DPI nos lactentes. As manifestações clínicas são frequentemente sutis e inespecíficas.[3,4,5] O início dos sintomas, na maioria das vezes, é insidioso, e muitas crianças são sintomáticas por muito tempo antes de o diagnóstico de DPI ser confirmado. Mais da metade dos casos inicia os sintomas no primeiro ano de vida, e aproximadamente 1/3 tem história prévia de uso de broncodilatador por suspeita de doença de vias aéreas reativas.[3] Os sinais e sintomas mais frequentes são taquipnéia, tosse, dispnéia e retrações torácicas. Em lactentes jovens, o esforço respiratório observado durante as mamadas e o choro pode caracterizar dispnéia aos esforços. É comum, nesses lactentes, dificuldade em alimentarem-se, regurgitações frequentes e pobre ganho ponderal.[6,7] A tosse geralmente é seca e não incomoda o sono. A hemoptise é rara em lactentes e, quando presente, indica doença vascular ou síndrome de hemorragia alveolar. A DPI pode também se manifestar, no período neonatal, com desconforto respiratório grave de causa inexplicada, principalmente, em recém-nascido a termo, simulando a síndrome do desconforto respiratório observada em prematuros. Nesse período, deve ser feito o diagnóstico diferencial com pneumonia congênita e com aspiração meconial que acarretam inativação transitória do surfactante. A DPI pode ser precedida por episódio de infecção aguda do trato respiratório e, a partir de então, ser percebida pela família.

No exame físico, a ausência de toxemia é comum, mesmo em lactentes com desconforto respiratório intenso. A ausculta pulmonar pode ser normal em 50% dos casos, sendo os estertores finos, inspira-

tórios (tipo velcro), mais frequentes nas bases.[7] Os sibilos são incomuns, ocorrendo em 20% dos casos.[8] A presença de uma dissociação clínica-auscultatória e muitas vezes radiológica é um dado que chama a atenção para o diagnóstico de DPI na infância. O baqueteamento digital, por ser um achado mais tardio, raramente é observado nos lactentes jovens, e a cianose pode estar presente nos dependentes de oxigênio. A presença de hepatoesplenomegalia, de comprometimento do sistema nervoso central, de acometimento de articulações, pele e rins, sugere DPI associada a uma doença de base.[7]

Uma anamnese cuidadosa é essencial para identificar a patologia de base. Atualmente podemos encontrar um diagnóstico específico em cerca de 60% dos casos de DPI na infância.[9] Agentes infecciosos tais como vírus, micoplasma, clamídia, fungos e parasitas estão envolvidos na gênese de doença pulmonar crônica em crianças.[10,11] Síndromes aspirativas devido a distúrbios de deglutição, de alterações anatômicas como fístula traqueoesofágica e de refluxo gastroesofágico são causas de DPI na infância. A pneumonia lipoídica de causa exógena por aspiração de óleo mineral tem sido encontrada como causa de DPI aspirativa em crianças portadoras de constipação crônica, principalmente em encefalopatas.[12] A exposição ambiental a antígenos aviários, principalmente a pombos, é a principal causa de pneumonia de hipersensibilidade na infância.[13] Outras entidades mais raras de DPI devem ser lembradas, tais como doenças de estoque lisossomal (D. Niemann-PicK e Gaucher) e síndromes neurocutâneas antes de considerar a DPI como idiopática.

A falta de consensos na literatura em definir entidades que deveriam ser incluídas nas DPI em crianças, o amplo espectro de diagnóstico diferencial e a carência de registros organizados têm tornado difícil a obtenção de dados reais de incidência, de prevalência, bem como da avaliação diagnóstica e do tratamento que pudessem ser padronizados. A maior série publicada sobre DPI na infância fez parte de um estudo conduzido pela Sociedade Respiratória Européia, envolvendo vários centros europeus.[6] Nesse estudo, foram revisados os registros médicos em prontuários de 185 crianças imunocompetentes com diagnóstico de DPI com um subgrupo de 58 lactentes avaliados de forma individualizada e colhidas informações referentes a achados clínicos relevantes, exames de imagem e histopatológicos, bem como abordagem diagnóstica e manuseio terapêutico. Observou-se uma grande variação existente entre os diferentes centros em relação a classificação da doença, da abordagem diagnóstica e do tratamento.

No Brasil, apenas um estudo foi publicado envolvendo 25 crianças portadoras de DPI na infância, sendo mais da metade em lactentes.[14] Nessa casuística, o grupo de lactentes não foi avaliado de forma individualizada, dificultando uma análise comparativa com outros estudos. Em nenhuma dessas publicações, observou-se a presença de formas únicas de DPI descritas atualmente em lactentes[1] . Provavelmente deveu-se ao fato de a utilização da classificação de DPI em adultos ter sido extrapolada para as crianças.[15]

Recentemente foi publicada uma nova classificação de DPI em lactentes, fruto de um trabalho multicêntrico envolvendo 11 centros da América do Norte.[16] Nesse estudo, foram fornecidos dados clínicos, de imagens e de material de biópsia pulmonar de 187 crianças com menos de 2 anos de idade com diagnóstico radiológico de doença pulmonar difusa. Foi possível estabelecer uma classificação de doença pulmonar difusa em 165 lactentes baseada em correlação clínico-patológica. Esse novo sistema de classificação inclui entidades específicas em lactentes, tais como anormalidades do desenvolvimento difuso dos pulmões, anormalidades do crescimento refletindo deficiência na alveolarização pulmonar, DPI de etiologia não definida (Hiperplasia de células neuroendócrinas do lactente (HCNE) e Glicogenose intersticial pulmonar (GIP)), DPI decorrente de mutações das proteínas do surfactante (Proteína surfactante B, C e ABCA3) e DPI com histologia consistente com doenças de disfunção do surfactante, porém sem etiologia genética ainda reconhecida (Proteinose alveolar pulmonar (PAP), Pneumonia crônica do lactente (PCL), Pneumonia intersticial descamativa (DIP) e Pneumonia intersticial não específica (PINE)), DPI relacionada a doenças sistêmicas, DPI em crianças imunocompetentes e imunossuprimidas e outras patologias que mimetizam doença pulmonar intersticial. É possível que muitos diagnósticos de DPI descritos previamente em lactentes façam parte dessa nova clas-

sificação e não se trate verdadeiramente de novas entidades.

A investigação diagnóstica deve ser baseada inicialmente na história clínica e no exame físico. Testes diagnósticos não invasivos devem ser realizados rotineiramente nos casos suspeitos de DPI, para afastar as causas conhecidas bem como para fazer diagnóstico diferencial com outras patologias que mimetizam doença intersticial nos lactentes. Estes incluem oximetria transcutânea, gasometria arterial, exames de imagem (RX e TCAR do tórax), ecocardiograma, eletrocardiograma, sorologias para HIV, citomegalovírus, pesquisa de infecções congênitas, culturas para bactérias e fungos, perfil imunológico, investigação para síndromes aspirativas e teste do suor. No Serviço de Pneumologia do Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza-Ceará, os casos suspeitos de DPI em lactentes são submetidos, de rotina, a esses testes não invasivos e outros exames só são solicitados de acordo com a suspeita clínica inicial. A radiografia de tórax é o primeiro exame na investigação diagnóstica de uma criança com suspeita de doença pulmonar intersticial. Infiltrados difusos são os achados radiológicos característicos, no entanto o RX de tórax pode ser normal em 20% dos casos.[11,17] Padrão intersticial, alveolar ou misto e padrões mais específicos tipo reticular, nodular, vidro fosco ou faveolamento têm sido descritos como alterações radiológicas de DPI na prática clínica.[11] A hiperinsuflação pulmonar encontrada nas doenças pulmonares obstrutivas tem sido descrita como um achado radiológico frequente nas novas DPI em lactentes, tais como HCNE, GIP e PCL.[18,19,20] A TCAR de tórax aumenta a acurácia diagnóstica da doença pulmonar difusa, fornecendo detalhes sobre a distribuição e sobre a extensão da doença, além de selecionar locais para a biópsia pulmonar.[11,18] A TCAR do tórax é capaz de diagnosticar ou sugerir o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans, de pneumonia de hipersensibilidade, de hemossiderose pulmonar idiopática, de proteinose alveolar e de microlitíase pulmonar, dispensando a realização de exames mais invasivos.[21,22,23] Mais recentemente foram descritas alterações na TCAR do tórax em patologias próprias do lactente. Os achados de hiperinsuflação pulmonar e de padrão em vidro fosco geográfico comprometendo principalmente lobo médio, língula e outras regiões medulares do pulmão são achados sugestivos de HCNE.[18,24] O achado de vidro fosco difuso é inespecífico, podendo ser encontrado nas DPI idiopáticas e ligadas a erros inatos do metabolismo do surfactante, principalmente associado a espessamento septal. Devido a dificuldades técnicas, a prova de função pulmonar não é realizada em lactentes na maioria dos serviços de pneumologia pediátrica. Os testes diagnósticos invasivos, como lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia pulmonar (BA), são realizados em casos selecionados principalmente nas DPI de causa idiopática. Muitas dificuldades existem ainda, em nosso meio, na realização e na interpretação dos resultados destes exames. A idade tenra da criança aliada à gravidade da apresentação clínica tem limitado a realização do LBA nas DPI, sendo indicado principalmente nas suspeitas de síndromes aspirativas, de doenças de estoque lisossomal, de proteinose alveolar, de hemorragia pulmonar, de histiocitose das células de Langerhans e de diagnóstico de infecção em imunossuprimidos.[6,25] A BP fica reservada quando os exames não invasivos não são diagnósticos e quando há suspeita de DPI de causa idiopática (DIP, LIP, PINE, GIP e HCNE). A BP tem sido realizada no nosso meio a céu aberto, muito embora, a BP vídeo-assistida seja considerada atualmente o método ideal, apresentando a mesma acurácia diagnóstica e menor morbidade[1]. Uma das maiores dificuldades de diagnóstico de DPI de causa idiopática, em lactentes, são os resultados histopatológicos que, muitas vezes, não se correlacionam com os achados clínicos e de imagem. O conhecimento da nova classificação das DPI em lactentes e a aplicabilidade desta, na prática clínica, deverá envolver patologistas experientes para que se possa melhorar a acurácia diagnóstica das biópsias pulmonares em crianças jovens. Na última década, tem sido descrito, na literatura, DPI de causa familiar envolvendo mutações na proteína surfactante B(PS-B), C(PS-C) e na proteína transmembrana ABCA3.[26, 27] Defeitos genéticos nessas proteínas são responsáveis por diferentes apresentações fenotípicas histopatológicas de DPI, como PAP, PINE, PCL e DIP. [27,28,29] É provável que diagnósticos prévios de DIP familiar, PAP e fibrose pulmonar em lactentes apresentassem anormalidades do sistema surfactante.[30,31,32] A DPI envolvendo erros inatos do metabolismo do surfactante deve sempre ser pensada na avaliação diagnóstica de um lactente jovem que apresente doença pulmonar grave de

causa inexplicada no período neonatal, doença difusa envolvendo todo o pulmão na TCAR do tórax, histopatologia que demonstre PAP, DIP, PCL e PINE e microscopia eletrônica demonstrando corpos lamelares ausentes ou anormais.[1,10]

Recentemente testes genéticos para erros inatos do metabolismo do surfactante envolvendo mutações nas proteínas B, C e ABCA3, bem como, a dosagem sérica da glicoproteína KL-6 têm sido realizados para o diagnóstico de algumas formas de DPI de causa idiopática, em lactentes, podendo evitar a realização de biópsia pulmonar.[33,34]

A abordagem diagnóstica de DPI, em lactentes, na prática clínica, deverá seguir um algoritmo individualizado, envolvendo uma equipe multidisciplinar com pneumologista, radiologista, patologista e geneticista com experiência em lidar com esta doença. Por se tratar de uma patologia pouco frequente, há necessidade da criação de centros de referência principalmente na América Latina para o seguimento de crianças com doenças do interstício pulmonar. Isso nos possibilitará estabelecer, de forma padronizada, critérios diagnósticos, estudos genéticos e indicadores prognósticos de DPI na infância.

REFERÊNCIAS

1. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric Interstitial Lung Disease Revisited. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 369-378.
2. Fan LL, Kozinetz CA. Factors Influencing Survival in Children with Chronic Interstitial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 939-942.
3. Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. Pediatr Pulmonol 1993;16:184-196.
4. BoKulic RE, Hilman BC. Interstitial lung disease in children. Pediatr Clin North Am 1994; 41: 543-567.
5. Hilman BC. Diagnosis and treatment of ILD.Pediatr Pulmonol 1997;23:1 -7.
6. Clement A. Task force on Chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. Eur Respir J 2004; 24: 686-697.
7. Fauroux B, Epaud R, Clement A. Clinical presentation of interstitial lung disease. Paediatr Respir Rev 2004; 5:98-100.
8. Fan LL, Mullen ALW, Brugman SM, Inscore SC, Parks DP, White CW. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. J Pediatr 1992; 121: 867-872.
9. Dinwiddie R, Wallis C. Paediatric Interstitial Lung Disease (PILD) – An update. Current Paediatrics 2006; 16: 230-236.
10. Fan LL, Langston C. Interstitial Lung Disease. In: Chernick V, Boat TF, editores. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 7th ed. Philadelphia: ELSEVIER, 2006. 666-675.
11. Spencer D, Fall A. Investigation of the Child with Interstitial Lung Disease. Indian J Pediatr 2000: 67: 141-146.
12. Ciravegna B, Sacco O, Moroni C, Silvestri M, Pallecchi A, Loy A, et al. Mineral Oil Lipoid Pneumonia in a Child With Anoxic Encephalopathy: Treatment by Whole Lung Lavage. Pediatr Pulmonol. 1997; 23:233-237.
13. Ettlin MS, Pache JC, Renevey F, Hanquinet-Ginter S, Guinand S, Argiroffo CB. Bird Breeder's disease: a rare diagnosis in young children. Eur J. Pediatr 2006; 165: 55-61.
14. Paiva MA, Amaral SM. Chronic interstitial lung disease in children. J Pediatr(Rio J).2007;83(3):233-240
15. Fan LL, Langston C. Interstitial Lung Disease. In: Chernick V, Boat TF, editores. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 7th ed. Philadelphia: ELSEVIER, 2006. 666-675.
16. Deutch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA et al. Diffuse Lung Disease in Young Children: Appplication of a Novel Classification Scheme. Am J Crit Care Med 2007;176(11):1120-1128.
17. Hilman BC, Amaro-Galvez R. Diagnosis of interstitial lung disease in children. Paediatr Respir Rev 2004; 5: 101-107.
18. Brody AS. Imaging Considerations: Interstitial Lung Disease in Children. Radiol Clin North Am 2005; 43(2): 391-403.
19. Canakis AM, Cutz E, Manson D, O'Brodovich H. Pulmonary Interstitial Glycogenosis: A new variant of Neonatal Interstitial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1557-1565.
20. Katzenstein aL, Gordon LP, Oliphant M, Swender PT. Chronic pneumonitis of infancy – a unique form of interstitital lung disease occurring in early childhood. Am J Surg Pathol 1995; 439-447.
21. Owens C. Radiology of diffuse interstitial pulmonary disease in children. Eur Radiol 2004; 14: L2-L12.
22. Schmidt H, Lorcher U, Kitz R, Zielen S, Ahrens P, Konig R. Pulmonary alveolar microlithiasis in children. Pediatric Radiol 1996; 26: 33-36

23. Copley SJ, Coren M, Nicholson AG, Rubens MB, Bush A, Hansell DM. Diagnostic Accuracy of Thin-Section CT and Chest Radiography of Pediatric Interstitial Lung Disease. Am J Roentgenol 2000; 174: 549-554.
24. Deterding RR, Fan LL, Morton R, Hay TC, Lagnston C. Persistent Tachypnea of Infancy (PTI) – A New Entity. Pediatric Pulmonology 2001; 23: 72-73.
25. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. Eur Respir J 2000; 15: 217-231.
26. Nogee LM. Genetic Causes of Surfactant Deficiency. In: Chernick V, Boat TF, editores. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 7th ed. Philadelphia: ELSEVIER, 2006; 359-367.
27. Hartl D, Griese M. Interstitial lung disease in children – genetic background and associated phenotypes. Respiratory Research 2005; 6:32.
28. Nogge LM. Genetics of pediatric interstitial lung disease. Curr Opin pediatr 2006;18: 287-292.
29. McFetridge L, McMorrow A, Morrison PJ, Shields MD. Surfactant Metabolism Dysfunction and Childhood Interstitial Lung Disease (chILD). Ulster Med J 2009;78(1) 7-9.
30. Osika E, Muller MH, Boccon-Gibod L, Fauroux B, Sardet A, Grosskopf C et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in infants. Pediatr Pulmonol 1997;23:49-54
31. Tal A, Maor E, Bar-Ziv J, Gorodischer R. Fatal desquamative interstitial pneumonia in three infant siblings. J Pediatr 1984;104:873-876.
32. Buchino JJ, Keenan WJ, Algren JT, Bove KE. Familial desquamative interstitial pneumonitis occurring in infants. Am J Med Genet Suppl 1987;3:285-291.
33. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, Nogee LM, Langston C, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. Thorax 2008;63(4):366-373.
34. Doan ML, Elidemir O, Dishop MK, Zhang H, O'Brian Smith E, et al. Serum KL-6 diffentiates neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from the inborn errors of surfactant metabolism. Thorax published online 22 Feb 2009; doi: 10.1136/thx.2008.107979.

Conflito de Interesse: Não declarado

Endereço para correspondência

Vivianne Calheiros Chaves Gomes
E-mail: vccgomes@terra.com.br