

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS PULMONARES

- ARTIGO DE REVISÃO -

Jéssica Marina Fernandes Martins

Aluna de 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
jessica.m.f.martins@gmail.com

Orientadora: **Dra. Cláudia Margarida Carvalho Piedade**

Co-orientadora: **Professora Doutora Maria Francelina de Sousa Cruz Lopes**

Área científica de Cirurgia Pediátrica (Pediatria)

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Morada: Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal

Coimbra, Março de 2016

RESUMO

As malformações congénitas pulmonares englobam um conjunto de patologias raras tais como malformação adenomatóide quística ou malformação congénita das vias aéreas pulmonares (MCVA), sequestro pulmonar e quisto broncogénico, maioritariamente diagnosticadas *in utero*. As MCVA são as mais frequentes e uma vez diagnosticadas é difícil prever a sua evolução natural, podendo ocorrer manifestações clínicas logo após o nascimento ou manterem-se assintomáticas por longos períodos de tempo. O tratamento das lesões sintomáticas é inequivocamente cirúrgico. No entanto ainda não existe consenso sobre qual a atuação mais adequada perante uma lesão assintomática. A maioria dos autores defende a excisão cirúrgica das MCVA, independentemente da sintomatologia, tendo em conta o seu potencial infeccioso e maligno. Contudo, alguns defendem a cirurgia apenas nos casos sintomáticos e a vigilância das lesões assintomáticas, baseando-se na possibilidade de regressão e/ou resolução espontânea das mesmas.

O objetivo deste trabalho é rever os estudos publicados sobre a terapêutica de MCVA assintomáticas, focando os argumentos utilizados e *outcomes* do tratamento aplicado. A estes dados juntam-se os de casos seguidos nos últimos 15 anos, no Hospital Pediátrico de Coimbra (HP), com esta patologia.

PALAVRAS-CHAVE: Malformação Adenomatóide Quística, Malformação Congénita Pulmonar, Terapêutica, Cirurgia

ABSTRACT

Congenital pulmonary malformations are rare, mainly diagnosed *in utero*. It's difficult to predict the evolution of these lesions, with some being symptomatic after birth and some being asymptomatic for long periods of time.

The treatment of the symptomatic lesions is undeniably surgical. However, there is no agreement amongst authors on how to perform it in an asymptomatic lesion. Most authors perform the surgical removal of all congenital pulmonary malformations, symptomatic and asymptomatic, based on the fact that there is a high probability of infections and because of the malignancies associated with these lesions. Contrarily, some authors only remove the symptomatic lesions and manage expectantly the asymptomatic ones, because there is a chance of regression and/or resolution.

The aim of this paper is to review the studies published about the therapy of the asymptomatic lesions, focusing on the arguments used and the outcomes of the chosen procedure. A retrospective study with the cases followed in the Pediatric Hospital of Coimbra in the last 15 years is also made, comparing the results with the ones obtained in the review.

KEYWORDS: Adenomatoid Cystic Malformation, Congenital Lung Malformation, Therapy, Surgery

ABREVIATURAS

Angio-TC – Tomografia Computorizada com angiografia

C – Complicações pós-operatórias

CF – Complicações durante o tempo de *follow-up*

EUA – Estados Unidos da América

EXIT – Procedimento intraparto extrauterino

F – Tempo de *follow-up*, em meses

FMUC - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

HP – Hospital Pediátrico de Coimbra

IdC – Idade, em meses, aquando da cirurgia

Int – Duração, em dias, da estadia hospitalar

MCVA – Malformação Congénita das Vias Aéreas Pulmonares

N – Total de doentes

NR – Não referido no estudo

RM – Ressonância Magnética

SDR – Síndrome de Dificuldade Respiratória

SP – Sequestro Pulmonar

TC – Tomografia Computorizada

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Classificação das MCVA, segundo critérios histológicos e ecográficos.....	14
Tabela 2. Resultados de estudos avaliando os <i>outcomes</i> de diferentes terapêuticas em lesões quísticas pulmonares.....	23
Tabela 3. Características dos casos de MCVA seguidos no HP.....	24
Tabela 4. Características ecográficas das MCVA diagnosticadas no período pré-natal	24
Tabela 5. Resultados do estudo retrospectivo avaliando os <i>outcomes</i> terapêuticos.....	25

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO.....	7
MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
REVISÃO DA LITERATURA.....	12
EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE CIRURGIA PEDIÁTRICA DO HP.....	24
DISCUSSÃO.....	26
CONCLUSÃO.....	27
AGRADECIMENTOS.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

INTRODUÇÃO

As malformações congênitas pulmonares são um grupo heterogêneo de patologias raras, com uma incidência estimada de 4,85 por cada 10000 gestações.¹

Embora existam diversas malformações que se apresentem sob a forma quística (MCVA, SP e quisto broncogénico), esta revisão foca as MCVA, tendo em conta a sua maior incidência (de 1 em 8000 a 1 em 35000 nascimentos vivos).¹⁻⁷

Atualmente, graças ao avanço das técnicas ecográficas, a maioria é diagnosticada no período pré-natal, permitindo documentar a progressão da lesão e orientar estes doentes para centros especializados com uma otimização do acompanhamento e consequente melhoria prognóstica.^{2,3,8,9}

A MCVA é, como referido anteriormente, a malformação congênita pulmonar mais comum e cuja etiologia não está elucidada.^{5,10} *In utero*, a MCVA pode conduzir ao desenvolvimento de hidrósia, hipoplasia pulmonar, anomalias cardíacas e renais e prematuridade, podendo ser necessária terapêutica específica durante a gestação. A evolução *in utero* destas lesões é variável, podendo existir um aumento rápido de tamanho, diminuição das suas dimensões ou até manter-se constante.¹¹

Também no período pós-natal a clínica tem um espectro variado podendo existir desde lesões assintomáticas até lesões que condicionam sintomas respiratórios decorrentes de infeção, pneumotórax e, raramente, de hemotórax.¹² Estudos recentes demonstram existir, a longo prazo, um risco de transformação maligna de aproximadamente 2 a 4%.¹³

Após o nascimento é crucial proceder a um exame de imagem mais específico [TC (tomografia computadorizada) ou RM (ressonância magnética)] de modo a permitir uma melhor caracterização anatómica e dimensional da lesão e garantir um esclarecimento diagnóstico muitas vezes difícil pela ecografia pré-natal.¹⁴ O principal diagnóstico

diferencial das MCVA é o sequestro pulmonar, sendo a realização da Angio-TC (tomografia computadorizada com angiografia) fundamental, visto que o sequestro, ao contrário da MCVA, apresenta uma vascularização arterial independente e proveniente da circulação sistêmica.^{15,16} Mesmo assim, nalgumas situações, o diagnóstico definitivo destas lesões só é possível após análise anatomopatológica e, para tal, é necessária a excisão.¹⁷

O tratamento das MCVA está dependente da clínica, sendo o tratamento primário o da manifestação clínica, nomeadamente antibioterapia no caso de uma infecção ou oxigenoterapia e outras medidas de suporte ventilatório nas situações de síndrome de dificuldade respiratória (SDR).

Do ponto de vista cirúrgico, é inequívoca a necessidade de intervenção (segmentectomia ou lobectomia) de todas as lesões sintomáticas.¹⁸ No entanto, a conduta terapêutica a adotar perante uma lesão assintomática é alvo de muita discussão na literatura e, com o advento das técnicas minimamente invasivas, o debate intensificou-se graças às vantagens comprovadas desta via de abordagem e à diminuição dos riscos cirúrgicos face à cirurgia convencional. O debate prende-se com as duas formas de atuação possíveis perante uma lesão que não provoca sintomatologia: a cirurgia ou a vigilância.^{5,9,10,14,17,19,20} São diversos os argumentos utilizados, sendo os mais referidos na literatura, pelos autores que defendem a excisão cirúrgica, o risco de complicações infecciosas e o risco de transformação maligna a longo prazo. Os autores que advogam a terapêutica expectante argumentam a possibilidade de resolução espontânea da lesão e o baixo risco de complicações das MCVA.

O objetivo deste trabalho de revisão é avaliar e sintetizar os resultados e conclusões de estudos publicados na literatura sobre a terapêutica a aplicar face a uma lesão assintomática, focando, igualmente, os argumentos utilizados, quer pelos

proponentes da remoção cirúrgica, quer pelos oponentes dessa conduta. Às informações recolhidas na literatura, são acrescentados dados de um estudo retrospectivo sobre os casos de malformações congénitas pulmonares seguidas no HP nos últimos 15 anos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa da literatura sobre malformações congénitas pulmonares, utilizando a PubMed e a base de dados ScienceDirect.

Utilizaram-se as palavras-chave “*congenital cystic adenomatoid*”, “*lung malformation*”, “*therapy*” e “*surgery*”, obtidas através da funcionalidade MESH da PubMed, juntamente com os filtros *species: humans, language: english, language: portuguese, publication dates: 10 years*.

Todos os *abstracts* publicados em inglês e português entre janeiro de 2005 e novembro de 2015 foram revistos. Consideraram-se as publicações nas quais era contraposta a terapêutica realizada em dois subgrupos distintos, isto é, artigos que confrontaram o tratamento utilizado nas lesões sintomáticas e nas lesões assintomáticas ou artigos que focavam diferentes tratamentos utilizados apenas em lesões assintomáticas. Esta análise foi, portanto, direcionada para o tratamento aplicado após o diagnóstico de uma malformação quística pulmonar, especialmente quando esta lesão não provoca qualquer sintomatologia.

Consoante o tipo de tratamento adotado, foram colhidos diferentes dados. Nos artigos em que se preconizou a intervenção cirúrgica recolheram-se dados relativos à clínica, idade dos doentes, complicações pós-operatórias e duração do internamento. Nos artigos que focaram a vigilância sem cirurgia, colheram-se dados acerca do tempo de *follow-up* e complicações durante esse período.

Realizou-se, igualmente, um estudo retrospectivo dos casos de lesões quísticas seguidas no Hospital Pediátrico de Coimbra, desde dezembro de 2005 até dezembro de 2015. Analisaram-se dados demográficos, exames realizados no período pré e pós-natal, manifestações clínicas, características imagiológicas das lesões, tratamento e *outcomes*.

A análise descritiva dos dados foi efetuada no programa *IBM SPSS Statistics 20*, para avaliação das frequências.

Importa realçar que este estudo foi aprovado pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e que foram asseguradas as normas éticas e de confidencialidade médica.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Definição e Epidemiologia

As malformações congênitas das vias aéreas pulmonares (MCVA) são lesões hamartomatosas raras decorrentes de alterações na embriogênese, com uma incidência estimada de 4,85 por cada 10000 gestações e ligeiro predomínio no sexo masculino.^{1,21,22} As alterações consistem num crescimento excessivo dos bronquíolos terminais e supressão do desenvolvimento alveolar, formando quistos de diversos tamanhos, que comunicam com a árvore brônquica e cuja vascularização provém da circulação pulmonar.^{23,24} Importa referir que 10 a 20% das MCVA estão associadas a outras anomalias, nomeadamente geniturinárias, cardíacas, gastrointestinais ou esqueléticas, sendo as primeiras as mais frequentes.²⁵⁻²⁷

2. Fisiopatologia

No que concerne à fisiopatologia das MCVA, esta ainda não se encontra totalmente esclarecida, no entanto importa mencionar que a embriogênese pulmonar pode ser dividida em 5 períodos distintos baseados em diferentes alterações anatómicas: período embrionário, pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar.^{14,17,19,20,23-26,28,29} Relativamente ao desenvolvimento das MCVA, alguns autores defendem que no período pseudoglandular ocorre uma modulação anómala das vias aéreas resultando numa divisão anormal de bronquíolos imaturos.^{14,30} Por sua vez, outras publicações mencionam que as

MCVA resultam de uma assincronia entre as interações epiteliais-mesenquimais durante o período canalicular, levando a alterações na proliferação celular e apoptose.³¹

3. Classificação

Existem diversos sistemas de classificação das MCVA, com valor prognóstico, sendo os mais utilizados baseados em critérios ecográficos ou histológicos, conforme descrito na Tabela 1.

4. Evolução

A evolução natural das MCVA é imprevisível, podendo ocorrer um aumento no tamanho, estabilidade da lesão durante toda a gestação ou até diminuição e/ou desaparecimento da mesma.⁸ Tem sido descrito, durante o período pré-natal, um aumento de tamanho até à 25^a-28^a semanas de gestação, seguido de uma regressão parcial durante o terceiro trimestre.^{31,32} É importante mencionar que nem todas as lesões seguem este padrão, sendo desconhecidos os mecanismos condicionantes desta variabilidade.

A completa involução de lesões detetadas no período fetal tem sido descrita como rara (até 15%¹⁴) e, na maioria dos casos, é possível identificar alterações na TC pós-natal, mesmo que clínica e radiologicamente (radiografia simples do tórax) não haja evidência de lesão.³¹

A longo prazo existem casos descritos de transformação maligna de aproximadamente 2 a 4%, com desenvolvimento de rabdomiossarcoma, blastoma pleuropulmonar e carcinoma bronquioalveolar.³³

Tabela 1. Classificação das MCVA, segundo critérios histológicos e ecográficos

Classificação das MCVA^{13,14}		
Classificação Histológica (Stocker^{19,34})		
Tipo	Características histológicas	Prevalência
0	Envolvimento de todos os lobos pulmonares, incompatível com a vida	<2%
1	Quistos simples ou múltiplos, de tamanho > 2cm, revestidos por epitélio cilíndrico pseudoestratificado e parede celular com tecido fibromuscular e cartilágneo	60-70%
2	Quistos simples ou múltiplos (<2cm) revestidos por epitélio cubóide ou cilíndrico simples	15-20%
3	Lesões predominantemente sólidas, com quistos pequenos (<0,5cm), revestidos por epitélio cubóide	5-10%
4	Quistos grandes preenchidos por ar, revestidos por epitélio pavimentoso	<10%
Classificação ecográfica (Adzick <i>et al.</i>³⁵)		
Tipo	Características ecográficas	Prevalência
Macroquístico	Quistos simples ou múltiplos >5mm	58%
Microquístico	Quistos ecogénicos <5mm	42%
Classificação de Stocker revista (Yousem <i>et al.</i>^{36,37})		
Tipo	Localização da modulação anómala da via aérea	Prevalência
0	Nível traqueobrônquico	<2%
1	Nível brônquico/bronquiolar	60-70%
2	Nível bronquiolar	15-20%
3	Nível bronquiolar/ductos alveolares	5-10%
4	Nível acinar distal	<10%

MCVA: Malformação Congénita das Vias Aéreas Pulmonares

5. Clínica

A presença de uma MCVA durante o período fetal traduz-se numa massa torácica anómala que pode interferir com a deglutição, originando um polihidrâmnios em 15 a 35% dos fetos, ou provocar um efeito de massa, que poderá restringir o desenvolvimento pulmonar com subsequente hipoplasia e desvio mediastínico até 45% dos casos.^{19,38} Estas lesões podem igualmente originar alterações no retorno venoso e compressão cardíaca,

podendo em última instância ocasionar hidrópia ou morte fetal (<4%).^{19,38,39} No entanto, a maioria das lesões não provoca sintomatologia durante o período fetal e mais de 90% dos fetos sobrevivem ao período pré-natal e ao parto.^{38,40}

Após o nascimento é difícil prever, tal como referido anteriormente, a evolução destas lesões sendo a clínica dependente, muitas vezes, do tamanho, extensão e localização das mesmas. Algumas mantêm-se assintomáticas e outras podem originar compromisso cardiorrespiratório significativo.^{14,17,41} A forma de apresentação mais frequente no período neonatal é SDR com pneumotórax.^{30,34,41,42} Posteriormente, após o primeiro ano de vida, surgem principalmente infecções de repetição.^{30,41,42} Raramente manifestam-se por hemoptise, compressão cardíaca e instabilidade hemodinâmica. Nos artigos incluídos na dissertação, é descrito por Wong *et al.*⁴³ que 86% dos casos inicialmente assintomáticos desenvolveu sintomas por volta dos 2 de idade. Por sua vez, Hammond *et al.*⁴⁴ reportam que 45% dos seus doentes se mantêm assintomáticos e no estudo de Ng *et al.*⁴⁵ 81% dos doentes permanecem sem sintomas após um *follow-up* de 5 anos.

Uma das principais complicações a longo prazo consiste na transformação maligna destas lesões em tumores do tipo carcinoma bronquioalveolar, rabdomiossarcoma ou blastoma pleuropulmonar, facto que coloca discordância na conduta terapêutica a adotar perante uma lesão assintomática.^{20,24,33,37,51-53}

Relativamente aos principais diagnósticos diferenciais, a clínica mais comum do sequestro broncopulmonar intralobar é a pneumonia e do sequestro broncopulmonar extralobar é a tosse crónica.⁴

6. Diagnóstico

Atualmente, e graças ao avanço das técnicas imagiológicas, é possível diagnosticar a maioria das MCVA no período pré-natal, sendo o método de imagem *standard* a ecografia.^{25,49,50}

Ecograficamente, as lesões são muito variáveis em tamanho e podem comprometer um lobo pulmonar ou parte dele⁴¹, ocorrendo com maior frequência nos lobos inferiores e, raramente, afetando mais do que um lobo.⁴¹

Durante o período pré-natal o diagnóstico diferencial com as outras malformações quísticas, nomeadamente sequestro broncopulmonar e quisto broncogénico, pode ser difícil. Assim, a ecografia Doppler é fundamental, ao permitir muitas vezes o diagnóstico entre MCVA e sequestro.⁵¹ Contudo, face à existência de lesões híbridas com características que não permitem um correto diagnóstico no período pré-natal e às limitações da ecografia, pode ser necessária a realização de uma RM para melhor visualização e diagnóstico da lesão.⁵²

Face à possibilidade de malformações concomitantes nos doentes com MCVA é importante realizar um estudo cuidado e extensivo para despiste dessas malformações, paralelamente alguns autores recomendam a realização de um cariótipo fetal para um correto aconselhamento aos progenitores, e orientação do parto para um centro com cuidados perinatais diferenciados.^{26,53}

O estudo imagiológico seriado é fundamental na caracterização da evolução da lesão e conseqüente prognóstico, permitindo uma avaliação adequada da necessidade ou não de tratamento durante o período pré-natal.⁵¹ Tendo em conta o elevado valor de falsos negativos associados à ecografia pré-natal é recomendado um acompanhamento durante

vários meses após o nascimento e a realização de um exame imagiológico, nomeadamente uma TC torácica, mesmo perante lesões assintomáticas.^{8,11,21,31,38,51}

7. Tratamento

Não existe um tratamento específico para as MCVA, estando este dependente da evolução. *In utero*, o desenvolvimento de hidrósia constitui uma indicação para cirurgia fetal, sendo que existem outras alternativas terapêuticas tais como a cesariana eletiva em função da idade gestacional, toracocentese, *shunt* toracoamniótico, procedimento EXIT (intraparto extrauterino), ablação por laser ou radiofrequência da vascularização.^{14,41,52,54}

Segundo Parikh *et al.*⁶ uma lesão que no período pré-natal origine hidrósia fetal, o que pode ocorrer até 10% dos casos, apresenta, sem a aplicação de uma terapêutica, uma taxa de mortalidade associada de 68 a 89%.

Após o nascimento, perante lesões sintomáticas o tratamento primário é o das manifestações clínicas e/ou das complicações, seguido de intervenção cirúrgica, conduta unânime entre os diferentes autores.^{10,50,55} O tipo e *timing* da cirurgia está dependente da idade do doente, da clínica, do tamanho da lesão e da imagiologia.¹ Na presença de uma lesão assintomática ainda não é clara qual a melhor conduta.^{1,43,50,56-58} São vários os argumentos utilizados, sendo que os defensores do tratamento expectante apoiam-se na possibilidade de resolução espontânea, na baixa taxa de episódios sintomáticos e complicações a longo prazo e nos riscos associados a uma cirurgia. Por sua vez, os proponentes da opção cirúrgica argumentam com base: na incerteza diagnóstica, no risco de transformação maligna, na possibilidade de crescimento compensatório do parênquima pulmonar saudável após a excisão de parênquima lesado (ineficaz nas trocas gasosas), na

necessidade de um *follow-up* prolongado e dos riscos associados a este (nomeadamente risco cumulativo de radiação ionizante e impacto psicológico de uma vigilância prolongada).^{1,6,13,27,50,57,59}

Embora existam diversos casos descritos na literatura de resolução espontânea, desconhece-se a percentagem exata de lesões que passa por este fenómeno.^{1,2,4,7,10,28,31,33,42,50,55,60-65} No estudo retrospectivo publicado por Ng *et al.*⁴⁵ é descrita a regressão completa da lesão em 11,1% dos casos. No entanto, este dado não é constante nos vários estudos publicados, tendo sido descritas taxas de 4%⁸, 6%³¹ e 8%⁶³. Os proponentes da cirurgia em lesões assintomáticas consideram estes casos irrisórios, uma vez que muitas lesões ainda são visíveis na TC mesmo sem qualquer repercussão clínica, não sendo adequada a vigilância como tratamento.^{21,66,67}

Quanto ao aparecimento de sintomas e complicações associadas às MCVA, tendo em conta a imprevisibilidade da evolução clínica não é possível estabelecer um algoritmo terapêutico, visto que as percentagens de desenvolvimento de clínica são muito díspares. Dos artigos estudados, Sueyoshi *et al.*⁶⁸ descrevem um estudo retrospectivo no qual reportam que 6 doentes eram assintomáticos ao nascimento e mantiveram o quadro clínico, não apresentando, igualmente, alterações imagiológicas, após um *follow-up* de cerca de 21 meses. Por sua vez, Hammond *et al.*⁴⁴ publicaram um estudo retrospectivo no qual referem que 45% dos casos incluídos no seu estudo se mantiveram assintomáticos. Ng *et al.*⁴⁵ após estudarem os casos de MCVA de um hospital terciário reportam que 81% dos casos eram assintomáticos ao nascimento e, após um *follow-up* de 5 anos, se mantiveram sem clínica, o que demonstra a baixa taxa de MCVA sintomáticas a médio e longo prazo. Pelo contrário, no estudo retrospectivo de Wong *et al.*⁴³, após a análise de 34 casos, a percentagem de doentes assintomáticos ao nascimento que desenvolveu sintomas foi de 86%, sendo que 38% requereu mais do que uma admissão hospitalar para

tratamento de sintomas relacionados com a lesão, sugerindo que as complicações associadas às MCVA são diversas e podem ser graves, razão que justifica a excisão cirúrgica.

No que respeita à transformação maligna, este continua a ser um dos principais argumentos a favor da cirurgia, contudo existem estudos que contrapõem esta conduta.^{69,70} Sueyoshi *et al.*⁶⁸ no seu estudo afirmam que a incidência de rabiomiossarcoma, blastoma pleuropulmonar e carcinoma bronquioalveolar é semelhante entre os doentes que apresentam MCVA e os que não apresentam qualquer patologia, sendo portanto difícil precisar o risco exato de transformação maligna associado a lesões quísticas pulmonares. É igualmente mencionado por vários autores o facto da ressecção cirúrgica poder não prevenir o desenvolvimento de um carcinoma, a longo prazo.⁷¹⁻⁷³ Além disso, Ng *et al.*⁴⁵ mencionam, igualmente, que se não existirem fatores de risco para malignidade, é seguro realizar tratamento expectante. Contrariamente, Wong *et al.*⁴³ defendem que, apesar de baixo, o risco de malignidade existe e que é necessário tê-lo em consideração, razão pela qual advogam a excisão cirúrgica.

Os riscos inerentes ao procedimento cirúrgico, tais como, dor, hemorragia, derrame pleural, empiema pleural, pneumonia, hemotórax, fístula persistente, deformidades da parede torácica e internamento prolongado, reforçam a conduta de uma atitude expectante em lesões assintomáticas.^{15,74,75} Kotecha⁹ considera que os argumentos utilizados para justificar uma intervenção cirúrgica num doente com uma lesão assintomática não são suficientes face aos riscos da intervenção, facto reiterado por diversos autores.^{5,55,61,71,72,76} Por sua vez, Lo *et al.*⁶² e Barikbin *et al.*¹ relembram que a realização da cirurgia implica anestesia geral e que esta não é inócua, podendo induzir alterações associadas ao neurodesenvolvimento.

As sequelas a longo prazo na função ventilatória condicionadas pela área do pulmão envolvida pela MCVA e a capacidade, em idades precoces, de readaptação da expansão pulmonar do restante órgão após a cirurgia tem sido reiterada pelos defensores do tratamento cirúrgico. Na verdade, estudos têm demonstrado alterações na função pulmonar em recém-nascidos com MCVA no que toca à complacência e padrão respiratório.^{1,22,74} Contrariamente, Barikbin *et al.*¹, após um estudo retrospectivo de 26 doentes, referem que a função pulmonar entre os doentes que realizaram ressecção cirúrgica e os que se mantiveram em observação, não apresentava diferenças estatisticamente significativas. Por sua vez, Feinberg *et al.*⁵⁰ consideram que o crescimento compensatório do parênquima pulmonar não é universal a todos os estudos feitos após um *follow-up* de longo prazo. Já Komori *et al.*⁷⁷ publicaram um estudo demonstrando que os doentes submetidos a cirurgia com idade inferior a 1 ano apresentavam melhor função pulmonar que o grupo submetido a cirurgia após esta idade. Este facto sugere que após a excisão da lesão ocorre multiplicação alveolar do pulmão remanescente originando um aumento compensatório do parênquima pulmonar.

Outro argumento utilizado pelos oponentes do tratamento expectante em lesões assintomáticas é o da incerteza diagnóstica. Davenport *et al.*⁴² publicaram no seu estudo que a certeza do diagnóstico diferencial entre a MCVA tipo 4 de Stocker e o blastoma pleuropulmonar tipo I (puramente quístico) é muito difícil, a nível imagiológico, e que essa incerteza justifica a ressecção cirúrgica.^{10,17,50,78}

Os defensores da cirurgia consideram que a vigilância a longo prazo pode ser indutora de maiores riscos (tal como referido anteriormente, relacionados com a dose de radiação e com efeitos psicológicos). Além disso, afirmam que este *follow-up* não é seguro nem validado,^{9,55} existindo mesmo alguma controvérsia sobre o intervalo de realização de exames imagiológicos (radiografia torácica ou TC).⁷⁹ Bagrodia *et al.*¹³

recomendam que os exames sejam realizados a cada 6-12 meses, sendo defendido por Priest *et al.*⁶³ que um intervalo de 4-6 meses entre estudos imagiológicos pode ser excessivo, perdendo-se a oportunidade de detecção precoce de alterações. Relativamente aos riscos a que um doente está sujeito cada vez que realiza um exame imagiológico com radiação ionizante, Davenport *et al.*⁴² referem que com os avanços tecnológicos, a melhor proteção e uma maior focalização, reduzem a dose de radiação global. Chen *et al.*⁵¹ para além do controlo imagiológico aconselham a administração periódica de vacinas contra *Haemophilus influenza* tipo B e *Streptococcus pneumoniae*, de modo a diminuir o risco infeccioso, reforçando a disparidade de opções de vigilância sem normas devidamente validadas.

Nos casos em que se opta pela cirurgia, existem diversos tipos de ressecções possíveis não havendo igualmente consenso sobre que método utilizar, segmentectomia ou lobectomia, por via toracoscópica ou por toracotomia.^{1,13,46,75}

Atualmente a toracoscopia é a via de abordagem globalmente aceite, face aos melhores resultados estéticos e menos complicações musculoesqueléticas a longo prazo, comparativamente à abordagem por toracotomia.^{30,80-82} As complicações a longo prazo da toracotomia tais como escoliose, deformidades da parede torácica e atrofia do músculo *latissimus* dorsal ou *serratus* anterior, reforçam a importância da toracoscopia.^{13,18,46,83} Além disso, a toracoscopia permite uma melhor visualização, permitindo uma discriminação adequada da lesão bem como das cisuras e estruturas vasculares pulmonares.^{10,52} Contudo, esta via de abordagem não é isenta de desvantagens sendo as principais um maior tempo cirúrgico e os maiores custos, que graças ao desenvolvimento das competências cirúrgicas têm sido colmatadas.^{13,18,84} Além disso, um caso de infeção prévia provoca um incremento nas complicações cirúrgicas e uma maior taxa de conversão para a toracotomia, segundo alguns autores, pelo que esta abordagem pode ser

reservada para situações sem infecções prévias.^{49,52,85} Contudo, Rothenberg *et al.*⁸⁶, no seu estudo, demonstram não existir diferenças entre a técnica utilizada, as complicações associadas ou diferenças nos tempos cirúrgicos, graças à curva de aprendizagem dos cirurgiões. Apesar disso, no seu estudo, o tempo de internamento foi superior na toracotomia relativamente à toracoscopia.

Quanto à extensão da ressecção, alguns autores ainda recomendam a lobectomia para a maioria das MCVA de maneira a prevenir fístulas e diminuir a persistência de doença residual, que pode evoluir para lesão maligna.^{5,39,41,42,52,81} Além disso, defendem que as características imagiológicas não são preditivas da extensão lesional nos restantes lobos pulmonares e que, portanto, a realização de uma lobectomia subtotal ou segmentectomia pode não permitir a excisão completa da lesão, com consequente recidiva.^{38,72,81,87,88} Segundo os mesmos autores, a segmentectomia é reservada para doentes com lesões multifocais (bilobares ou bilaterais), face ao seu pior prognóstico, que necessitariam de pneumonectomia para excisão radical da lesão com consequente limitação da capacidade respiratória.^{5,8,46,87,89}

Quanto ao *timing* cirúrgico, é necessário ter em conta todas as características da lesão bem como o estado nutricional e o peso corporal da criança.⁶⁶ Conforti *et al.*⁷⁶ descrevem que após os 6 meses de idade existe um risco aumentado para o desenvolvimento de sintomas respiratórios, pelo que sugerem a excisão cirúrgica prévia a esta idade. Outro argumento muitas vezes utilizado é o de que a taxa de complicações pós-cirúrgicas aumenta com a idade em que ocorre a intervenção, o que justifica a intervenção precoce.^{60,71,90-92} Mas, alguns autores, são contra este princípio devido à pequena, mas real, possibilidade de regressão espontânea.⁵⁵ Recentemente têm sido descritas algumas alterações no comportamento, linguagem e cognição em lactentes

submetidos a intervenções cirúrgicas, reforçando a ideia dos autores que preconizam a cirurgia mais tardiamente.¹

Após a análise dos argumentos descritos na literatura e supracitados, realizou-se uma tabela comparativa (Tabela 2) com os *outcomes* de diferentes terapêuticas obtidos após a seleção dos artigos mais recentes e que apresentavam um estudo retrospectivo.

Tabela 2. Resultados de estudos avaliando os *outcomes* de diferentes terapêuticas em lesões quísticas pulmonares

Estudo	Tratamento cirúrgico								Tratamento expectante		
	Assintomáticos				Sintomáticos				Assintomáticos		
	N	IdC	Int	C	N	IdC	Int	C	N	F	CF
Sueyoshi <i>et al.</i>⁶⁸ (Japão, 2008)	8	0,52	15	0	15	0,08	NR	0	6	21,6	0
Vu <i>et al.</i>⁹³ (EUA, 2008)	12	6,7	2	2	14	NR	NR	5	-		
Conforti <i>et al.</i>⁷⁶ (Itália, 2009)	35	7,1	10	4	22	38	25,5	9	-		
Wong <i>et al.</i>⁴³ (Australia, 2009)	19	24	9	8	13	1	21	10	2	7	0
Hammond <i>et al.</i>⁴⁴ (Reino Unido, 2010)	-				10	^a	NR	3	13	31,2	0
Ng <i>et al.</i>⁴⁵ (Reino Unido, 2010)	3	10	NR	NR	5	33,6	NR	1	57	60	11

N: Total de doentes; IdC: idade, em meses, aquando da cirurgia; Int: duração, em dias, da estadia hospitalar; C: complicações pós-operatórias; F: tempo de *follow-up*, em meses; CF: complicações durante o tempo de *follow-up*; EUA: Estados Unidos da América; NR: não referido no estudo; ^a: 80% dos doentes foram submetidos a cirurgia durante o primeiro ano de vida; - : Opção terapêutica não incluída no estudo.

EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE CIRURGIA PEDIÁTRICA DO HP

Relativamente ao estudo retrospectivo realizado com os casos do HP nos últimos 15 anos, registaram-se 18 casos de malformações quísticas. Destes foram excluídos os casos com diagnóstico anatomopatológico pós-natal de quisto broncogénico (2 casos), sequestro broncopulmonar (5 casos) e lesões híbridas (2 casos), por não se integrarem no objetivo do nosso estudo, perfazendo um total de 9 casos incluídos na análise. As características da amostra estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Características dos casos de MCVA seguidos no HP

Variáveis	Sexo		Raça
	Feminino	Masculino	Caucasiana
Total	<i>n</i> = 6 (66,7%)	<i>n</i> = 3 (33,3%)	<i>n</i> = 9 (100%)
Total de Casos	<i>n</i> = 9		

MCVA: Malformações Congénitas das Vias Aéreas Pulmonares; HP: Hospital Pediátrico de Coimbra

Do total da amostra, em 22,2% dos casos (*n* = 2) o diagnóstico foi feito no período pós-natal e 77,8% (*n* = 7) apresentavam diagnóstico pré-natal de lesão pulmonar quística, por volta das 22 semanas de gestação (mediana). As características ecográficas das lesões diagnosticadas no período pré-natal estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Características ecográficas das MCVA diagnosticadas no período pré-natal

Macroquistos	Sequestros Pulmonares	Macroquisto + Sequestro Pulmonar	Macroquisto + Microquisto
<i>n</i> = 4 (57,1%)	<i>n</i> = 1 (14,3%)	<i>n</i> = 1 (4,3%)	<i>n</i> = 1 (14,3%)

MCVA: Malformações Congénitas das Vias Aéreas Pulmonares

Relativamente à clínica, 44,4% ($n = 4$) dos doentes eram assintomáticos ao nascimento e 55,6% ($n = 5$) apresentaram sintomas. A manifestação clínica mais frequente foi a pneumonia (60%, $n = 3$), seguida de pneumotórax (20%, $n = 1$) e SDR (20%, $n = 1$). Quanto à idade da primeira manifestação clínica, 60% ($n = 3$) desenvolveu sintomas no período neonatal (dos 0 aos 28 dias) e 40% ($n = 2$) no período pré-escolar (dos 2 aos 5 anos). Importa referir que os dois casos que apresentaram sintomas apenas no período pré-escolar tiveram diagnóstico pós-natal de MCVA.

Quanto às terapêuticas aplicadas, 33,3% ($n = 3$) dos doentes realizaram tratamento expectante e 66,7% ($n = 6$) dos doentes realizaram ressecção cirúrgica. Relativamente à extensão da ressecção cirúrgica, 83,3% ($n = 5$) realizaram lobectomia e 16,7% ($n = 1$) foram submetidos a segmentectomia.

Os *outcomes* das diferentes terapêuticas aplicadas no estudo retrospectivo estão sumariados numa tabela comparativa (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados do estudo retrospectivo avaliando os *outcomes* terapêuticos

Tratamento cirúrgico								Tratamento expectante		
Assintomáticos				Sintomáticos				Assintomáticos		
N	IdC	Int	C	N	IdC	Int	C	N	F	CF
2	15,5	3,5	0	4	36,2	4,3	1	3	60	0*

N: Total de doentes; IdC: idade, em meses, aquando da cirurgia; Int: duração, em dias, da estadia hospitalar; C: complicações pós-operatórias; F: tempo de *follow-up*, em meses; CF: complicações durante o tempo de *follow-up*; *: 2 doentes foram perdidos durante o *follow-up*.

O estudo retrospectivo efetuado revela que os doentes submetidos a cirurgia estando assintomáticos apresentam tempo de internamento hospitalar semelhante aos doentes sintomáticos, no entanto, o número de complicações foi menor no grupo assintomático.

DISCUSSÃO

Utilizando os dados da Tabela 2 e da Tabela 5, verifica-se um aumento da duração do internamento hospitalar nos doentes sintomáticos relativamente aos assintomáticos. Quanto às complicações pós-operatórias, foram superiores nos doentes sintomáticos nos estudos de Conforti *et al.*⁷⁶ e de Wong *et al.*⁴³, e nos doentes assintomáticos no estudo de Sueyoshi *et al.*⁶⁸. No estudo realizado com os doentes do HP, a duração do internamento hospitalar e o número de complicações pós-operatórias foi superior nos doentes sintomáticos, facto que suporta que se a intervenção cirúrgica for realizada em doentes sem clínica prévia, existe uma menor taxa de complicações e menos custos, comparativamente à cirurgia realizada após o desenvolvimento de sintomas. Isto deve-se ao facto de na cirurgia realizada sem infecção prévia existir um melhor campo de visão e com menos aderências, o que leva a uma menor agressividade cirúrgica, com diminuição da probabilidade de hemorragia intraoperatória e redução do tempo operatório.

CONCLUSÃO

As MCVA são a malformação congênita pulmonar mais comum e podem ser classificadas com base em critérios ecográficos e/ou histológicos. Estas lesões têm uma evolução variável, sendo que atualmente a maioria é diagnosticada *in utero*. Todas as MCVA que tenham um diagnóstico pré-natal requerem a realização de um exame imagiológico após o nascimento para uma melhor caracterização da lesão. Quanto à clínica, no período fetal a lesão pode manter-se assintomática ou pode ocorrer o desenvolvimento de polihidrâmnios, hidrôpsia fetal, desvio mediastínico ou hipoplasia fetal. Perante uma lesão que durante este período se revele sintomática, são vários os tratamentos disponíveis. Após o nascimento, a lesão pode manter-se assintomática ou predispor ao desenvolvimento de infecções, nomeadamente pneumonia, abscesso pulmonar ou empiema.

Alguns autores defendem que os riscos associados às MCVA são baixos e que existe a possibilidade de regressão espontânea da lesão, o que justifica uma atitude expectante. No entanto, tendo em conta toda a variabilidade associada às MCVA e sendo impossível prever a evolução natural e clínica destas lesões, a maioria dos autores recomenda a excisão eletiva das lesões assintomáticas, diminuindo-se o risco infeccioso e a taxa de complicações intra e pós-operatórias e internamento hospitalar. Ao realizar a cirurgia eletiva, possibilita-se igualmente a compensação pulmonar com melhoria da função respiratória.

Os dados obtidos nos artigos estudados demonstram que a excisão cirúrgica de uma lesão assintomática se revela uma opção segura e com melhores resultados cirúrgicos e pós-operatórios que a excisão de uma lesão sintomática. Apesar disso, os dados

disponíveis sobre o tratamento expectante também se revelam promissores, com baixa taxa de complicações a médio prazo.

A incerteza acerca do melhor tratamento a aplicar em MCVA assintomáticas mantém-se até ao momento. A disparidade de dados publicados pode dever-se ao facto de todos os artigos incluídos no estudo serem retrospectivos, terem viés associados e não demonstrarem a atualidade dos tratamentos em estudo. É, portanto, necessária a realização de estudos uniformizados multicêntricos, idealmente com avaliação prospetiva, de modo a esclarecer o impacto do tratamento escolhido nas lesões assintomáticas (excisão cirúrgica ou observação clínica) a longo prazo.

No entanto, e até dados mais concretos acerca desta temática, recomendamos a excisão cirúrgica de todas as lesões, independentemente da clínica, preferencialmente prévia ao desenvolvimento sintomático, de modo a diminuir o risco infeccioso, propiciar uma melhoria da função pulmonar e evitar o desenvolvimento de neoplasias associadas.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho científico é o culminar de 6 anos de trabalho e existem inúmeras pessoas a quem é necessário agradecer.

Primeiramente, gostaria de agradecer à Doutora Cláudia Piedade, orientadora da dissertação, por todo o apoio, empenho, dedicação, pela incansável orientação científica, por todos os esclarecimentos, opiniões, sugestões e palavras de encorajamento.

Um agradecimento especial à Professora Doutora Maria Francelina Lopes, por estar sempre disponível para colaborar e por ter contribuído com a sua larga experiência para que este trabalho fosse mais rigoroso e científico.

Um obrigado especial aos meus pais e à restante família, pela presença constante (apesar da distância), por todo o apoio incondicional, carinho e incentivo, ajudando sempre a superar os obstáculos que surgiram ao longo destes anos.

Esta viagem foi vivida lado a lado com um grupo de amigos que sempre esteve presente, que me apoiou incondicionalmente e que sem os quais eu não seria a pessoa que sou hoje. Às minhas meninas, Helena, Monteiro, Borges, Nélia e Sónia, às minhas companheiras de casa, Joana, Luyi e Ritas, aos rapazes e a todos os outros amigos que estiveram sempre presentes, obrigada por tudo.

Por fim, tenho de agradecer ao meu namorado. Sem ti, nada disto teria sido possível. Obrigada por estares sempre presente quando precisei, por me apoiares em todos os momentos, por não me deixares desistir, por cuidares de mim, por todos os serões passados a estudar e a trabalhar, por todo o carinho e amor durante estes anos. Sem ti nada disto faria sentido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barikbin P, Roehr CC, Wilitzki S, Kalache K, Degenhardt P, Bühner C, et al. Postnatal Lung Function in Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the Lung. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:1164–9.
2. Wall J, Coates A. Prenatal imaging and postnatal presentation, diagnosis and management of congenital lung malformations. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(3):315–9.
3. Peters R, Burge D, Marven S. Congenital lung malformations: an ongoing controversy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95:144–7.
4. Correia-Pinto J, Gonzaga S, Huang Y, Rottier R. Congenital lung lesions--underlying molecular mechanisms. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19(3):171–9.
5. Laberge J, Puligandla P, Flageole H. Asymptomatic congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14(1):16–33.
6. Parikh DH, Rasiah SV. Congenital Lung Lesions: Postnatal Management and Outcome. *Semin Pediatr Surg.* 2015.
7. Turkyilmaz A, Aydin Y, Fuat Erdem A, Eroglu A, Karaoglanoglu N. Congenital Cystic Pulmonary Malformations in Children: Our Experience with 19 Patients. *Eurasian J Med.* 2009;41:15–21.
8. Kotecha S, Barbato a., Bush a., Claus F, Davenport M, Delacourt C, et al. Antenatal and Postnatal Management of Congenital Cystic Adenomatoid Malformation. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(3):162–71.
9. Kotecha S. Should asymptomatic congenital cystic adenomatous malformations be removed? the case against. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(3):171–2.
10. Giubergia V, Barrenechea M, Siminovich M, Pena HG, Murtagh P. Congenital

- cystic adenomatoid malformation: clinical features, pathological concepts and management in 172 cases. *Soc Bras Pediatr.* 2012;88(2):143–8.
11. Zeidan S, Gorincour G, Potier A, Ughetto F, Dubus JC, Chrestian M-A, et al. Congenital lung malformation: Evaluation of prenatal and postnatal radiological findings. *Of J Asian Pacific Soc Respirol.* 2009;14:1005–11.
 12. Wang A, D'Amico T a., Berry MF. Surgical management of congenital pulmonary malformations after the first decade of life. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(6):1933–8.
 13. Bagrodia N, Cassel S, Liao J, Pitcher G, Shilyansky J. Segmental resection for the treatment of congenital pulmonary malformations. *J Pediatr Surg.* 2014;49(6):905–9.
 14. Khalek N, Johnson MP. Management of prenatally diagnosed lung lesions. *Semin Pediatr Surg.*; 2013;22(1):24–9.
 15. Paiva H, Fischer GB, Felicetti JC, Jesus J De, Camargo P, Andrade CF. Tratamento cirúrgico das malformações pulmonares congênitas em pacientes pediátricos. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):175–80.
 16. 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. *J Pediatr Surg.* 2008;43:513–7.
 17. Delacourt C, Hadchouel A, Khen Dunlop N. Shall all congenital cystic lung malformations be removed? the case in favour. *Paediatr Respir Rev.*;2013;14(3):169–70.
 18. Wagenaar AE, Tashiro J, Hirzel A, Rodriguez LI, Perez E a., Hogan AR, et al. Surgical management of bronchopulmonary malformations. *J Surg Res.*; 2015;1–7.
 19. Stanton M, Davenport M. Management of congenital lung lesions. *Early Hum Dev.*

- 2006;82:289–95.
20. Raychaudhuri P, Pasupati A, James A, Whitehead B, Kumar R. Prospective study of antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations. *Pediatr Surg Int.* 2011;27:1159–64.
 21. Calvert JK, Lakhoo K. Antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: postnatal investigation and timing of surgery. *J Pediatr Surg.* 2007;42(2):411–4.
 22. Keijzer R, Chiu PPL, Ratjen F, Langer JC. Pulmonary function after early vs late lobectomy during childhood: a preliminary study. *J Pediatr Surg.* 2009;44(5):893–5.
 23. Chaouachi S, Hamida E Ben, Fraj N Ben, Blibèche S, Marrakchi Z. Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the lung: two cases report. *J la Société Tunisienne des Sci Médicales.* 2011;89(Figure 1):55–8.
 24. Ramos SG, Barbosa GH, Tavora FR, Jeudy J, Torres L a GM, Gonzaga Tone L, et al. Bronchioloalveolar carcinoma arising in a congenital pulmonary airway malformation in a child: case report with an update of this association. *J Pediatr Surg.* 2007;42:1–4.
 25. Wafula KC, Waa S. Congenital cystic adenomatoid malformation: case report. *East Afr Med J.* 2009;86(9):454–7.
 26. Bernardo Vega R, Mayor González JM, Arias Valdés E, Alvarez González A, del Olmo Bautista S, Vázquez Camino F. Malformación adenomatoide quística pulmonar. Diagnóstico prenatal. *Clin Invest Ginecol Obstet.;* 2013;3–5.
 27. Kumar AN. Perinatal management of common neonatal thoracic lesions. *Indian J Pediatr.* 2008;75(9):931–7.
 28. Liao S, Lai S, Hsueh C, Wong K. Comparing Late-onset and Neonatally-diagnosed

- Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the Lung. *Chang Gung Med J*. 2010;33:36–43.
29. Júnior A da SC, Perfeito JAJ, Forte V. Tratamento operatório de 60 pacientes com malformações pulmonares: O que aprendemos? *J Bras Pneumol*. 2004;34(9):661–6.
 30. Kwon YS, Koh W-J, Han J, Choi YS, Kim K, Kim J, et al. Clinical characteristics and feasibility of thoracoscopic approach for congenital cystic adenomatoid malformation in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(5):797–801.
 31. Kunisaki SM, Ehrenberg-Buchner S, Dillman JR, Smith E a., Mychaliska GB, Treadwell MC. Vanishing fetal lung malformations: prenatal sonographic characteristics and postnatal outcomes. *J Pediatr Surg*.; 2015;1–5.
 32. Ben-Ishay O, Nicksa G a., Wilson JM, Buchmiller TL. Management of giant congenital pulmonary airway malformations requiring pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*.; 2012;94(4):1073–8.
 33. Nasr A, Himidan S, Pastor AC, Taylor G, Kim PCW. Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma? *J Pediatr Surg*.; 2010;45(6):1086–9.
 34. Shupe MP, Kwon HP, Morris MJ. Spontaneous pneumothorax in a teenager with prior congenital pulmonary airway malformation. *Respir Med Case Reports*.; 2014;11:18–21.
 35. Chen W-S, Yeh G-P, Tsai H-D, Hsieh CT-C. Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformations: evolution and outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. Taiwan Association of Obstetric & Gynecology; 2009;48(3):278–81.
 36. Kitaichi M, Yousem S. Congenital pulmonary airway malformation – a new name for an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of

- the lung. *Histopathology*. 2002;41:424–58.
37. McDonough RJ, Niven AS, Havenstrite KA. Congenital pulmonary airway malformation: a case report and review of the literature. *Respir Care*. 2012;57(2):302–6.
 38. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, Patel S, Davenport M. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg*; 2009;44(5):1027–33.
 39. Nagata K, Masumoto K, Tesiba R, Esumi G, Tsukimori K, Norio W, et al. Outcome and treatment in an antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Pediatr Surg Int*. 2009;25:753–7.
 40. 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):e1285–91.
 41. Andrade CF, Paiva H, Fischer GB. Malformações pulmonares congênitas. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):259–71.
 42. Davenport M, Eber E. Long term respiratory outcomes of congenital thoracic malformations. *Semin Fetal Neonatal Med*; 2012;17(2):99–104.
 43. Wong A, Vieten D, Singh S, Harvey JG, Holland AJA. Long-term outcome of asymptomatic patients with congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int*. 2009;25:479–85.
 44. Hammond PJ, Devdas JM, Ray B, Ward-Platt M, Barrett AM, McKean M. The Outcome of Expectant Management of Congenital Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM) of the Lung. *Eur J Pediatr Surg*. 2010;20(6):145–9.
 45. Ng C, Stanwell J, Burge DM, Stanton MP. Conservative management of antenatally diagnosed cystic lung malformations. *Arch Dis Child*. 2014;99(5):432–

- 7.
46. Johnson SM, Grace N, Edwards MJ, Woo R, Puapong D. Thoracoscopic segmentectomy for treatment of congenital lung malformations. *J Pediatr Surg.*; 2011;46(12):2265–9.
47. Summers RJ, Shehata BM, Bleacher JC, Stockwell C, Rapkin L. Mucinous adenocarcinoma of the lung in association with congenital pulmonary airway malformation. *J Pediatr Surg.*; 2010;45(11):2256–9.
48. West D, Nicholson AG, Colquhoun I, Pollock J. Bronchioloalveolar carcinoma in congenital cystic adenomatoid malformation of lung. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(2):687–9.
49. Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, Sumida W, Kawai Y, Ando H. Thoracoscopic lobectomy for congenital cystic lung diseases in neonates and small infants. *Pediatr Surg Int.* 2010;26:361–5.
50. 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? *J Pediatr Surg.*; 2015;
51. Chen H-W, Hsu W-M, Lu FL, Chen P-C, Jeng S-F, Peng SS-F, et al. Management of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration in newborns. *Pediatr Neonatol. Taiwan Pediatric Association*; 2010;51(3):172–7.
52. Baird R, Puligandla PS, Laberge J-M. Congenital lung malformations: Informing best practice. *Semin Pediatr Surg.*; 2014;23(5):270–7.
53. Rocha G, Fernandes PC, Proença E, Quintas C, Martins T, Azevedo I, et al. Malformação congénita das vias aéreas pulmonares – Experiência de cinco

- centros. *Rev Port Pneumol*. 2007;XIII(4):495–523.
54. Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal outcome after prenatal interventions for congenital lung lesions. *Early Hum Dev.*; 2011;87(9):611–8.
 55. Fauroux B. Congenital cystic adenomatous malformation (CCAM): Remove or not, how can we progress? *Paediatr Respir Rev.*; 2013;14(3):168.
 56. Abecasis F, Ferreira MG, Oliveira A, Vaz Velho H, Jorge A, Brito MJ, et al. Carcinoma bronquíolo-alveolar associado a malformação congénita das vias aéreas pulmonares em adolescente assintomático. *Rev Port Pneumol*; 2008;14(2):285–90.
 57. Hasegawa M, Sakai F, Arimura K, Katsura H, Koh E, Sekine Y, et al. EGFR Mutation of Adenocarcinoma in Congenital Cystic Adenomatoid Malformation/Congenital Pulmonary Airway Malformation: A Case Report. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44:278–81.
 58. Karunasumetta C, Kuptarnond C, Prathanee S, Intanoo W, Wongbuddha C. Surgical outcomes for congenital lung malformations: 10 years experience at a single center. *J Med Assoc Thail*. 2014;97(1):52–9.
 59. Jaffé A, Chitty LS. Congenital cystic adenomatoid malformations may not require surgical intervention. *Arch Dis Child*. 2006;91(6):2006.
 60. Eber E. Antenatal diagnosis of congenital thoracic malformations: early surgery, late surgery, or no surgery? *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(3):355–66.
 61. Fitzgerald DA. Congenital cyst adenomatoid malformations: resect some and observe all? *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(1):67–76.
 62. Lo AY-S, Jones S. Lack of consensus among Canadian pediatric surgeons regarding the management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg*. 2008;43(5):797–9.
 63. 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.
64. Olivieri C, Nanni L, Busato G, Rindi G, Marano R, Pintus C. Intradiaphragmatic hybrid lesion in an infant: case report. *J Pediatr Surg.* 2012;47(8):e25–8.
 65. Lahlou Z, Salimi S, Slaoui B, Dehbi F. Recurrent febrile respiratory distress in infant: which diagnosis? *BMJ Case Rep.* 2012.
 66. Furukawa T, Kimura O, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, et al. Surgical intervention strategies for pediatric congenital cystic lesions of the lungs: A 20-year single-institution experience. *J Pediatr Surg.*; 2015;19–21.
 67. Lima M, Gargano T, Ruggeri G, Manuele R, Gentili A, Pilu G, et al. Clinical spectrum and management of congenital pulmonary cystic lesions. *La Pediatr medica e Chir Med Surg Pediatr.* 2008;30(2):79–88.
 68. Sueyoshi R, Okazaki T, Urushihara N, Fujiwara T, Tobayama S, Fukumoto K, et al. Managing prenatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(10):1111–5.
 69. Selvaratnam R, Srirangalingam U, Mclean E, Lang-Lazdunski L, Goulden P. A rare cause of acute chest pain in a young adult. *Clin Med (Northfield Il).* Royal College of Physicians; 2011;11(3):265–7.
 70. Shimizu S, Yamashita Y, Mukaida H, Hirabayashi N, Egawa H, Kaneko M, et al. Thoracoscopic resection of congenital cystic adenomatoid malformation in an adolescent. *Asian J Endosc Surg.* 2013;6(1):44–7.
 71. 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. *J Pediatr Surg.*; 2015.
 72. Kim HK, Choi YS, Kim K, Shim YM, Ku GW, Ahn K-M, et al. Treatment of congenital cystic adenomatoid malformation: should lobectomy always be

- performed? *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):249–53.
73. Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(6):643–57.
 74. Naito Y, Beres A, Lapidus-Krol E, Ratjen F, Langer JC. Does earlier lobectomy result in better long-term pulmonary function in children with congenital lung anomalies?: A prospective study. *J Pediatr Surg.*; 2012;47(5):852–6.
 75. Truitt AK, Carr SR, Cassese J, Kurkchubasche AG, Tracy TF, Luks FI. Perinatal management of congenital cystic lung lesions in the age of minimally invasive surgery. *J Pediatr Surg.* 2006;41(5):893–6.
 76. Conforti A, Aloï I, Trucchi A, Morini F, Nahom A, Inserra A, et al. Asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: is it time to operate? *J Thorac Cardiovasc Surg. The American Association for Thoracic Surgery*; 2009;138(4):826–30.
 77. 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. *J Pediatr Surg.*; 2009;44(11):2096–100.
 78. Puligandla PS, Laberge J-M. Congenital lung lesions. *Clin Perinatol.* 2012;39(2):331–47.
 79. Lakhoo K. Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(1):F73–6.
 80. Diamond IR, Herrera P, Langer JC, Kim PCW. Thoracoscopic versus open resection of congenital lung lesions: a case-matched study. *J Pediatr Surg.* 2007;42(6):1057–61.
 81. Lau CT, Leung L, Chan IHY, Chung PHY, Lan LCL, Chan KL, et al.

- Thoracoscopic resection of congenital cystic lung lesions is associated with better post-operative outcomes. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(4):341–5.
82. Reismann M, Gossner J, Glueer S, Schwerk N, Ure BM, Metzelder ML. Thoracoscopic resection of congenital pulmonary malformations in infants: is the feasibility related to the size of the lesion? *World J Pediatr.* 2012;8(3):272–4.
 83. Lacher M, Kuebler JF, Dingemann J, Ure BM. Minimal Invasive Surgery in the Newborn: Current Status and Evidence. *Semin Pediatr Surg.*;2014.
 84. Nasr A, Bass J. Thoracoscopic vs open resection of congenital lung lesions: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.*; 2012;47(5):857–61.
 85. Saeed A, Kazmierski M, Khan A, McShane D, Gomez A, Aslam A. Congenital lung lesions: preoperative three-dimensional reconstructed CT scan as the definitive investigation and surgical management. *Eur J Pediatr Surg.* 2013;23(1):53–6.
 86. Rothenberg SS. First decade's experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children. *J Pediatr Surg.* 2008;43(1):40–4; discussion 45.
 87. Muller CO, Berrebi D, Kheniche A, Bonnard A. Is radical lobectomy required in congenital cystic adenomatoid malformation? *J Pediatr Surg.*;2012;47(4):642–5.
 88. Makhija Z, Moir CR, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Nichols FC, et al. Surgical management of congenital cystic lung malformations in older patients. *Ann Thorac Surg.*; 2011;91(5):1568–73; discussion 1573.
 89. Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. Congenital lung malformations - Antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2005;27:45–52.
 90. Kim YT, Kim JS, Park JD, Kang CH, Sung SW, Kim JH. Treatment of congenital cystic adenomatoid malformation-does resection in the early postnatal period

- increase surgical risk? *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2005;27:658–61.
91. Boubnova J, Peycelon M, Garbi O, David M, Bonnard A, De Lagausie P. Thoracoscopy in the management of congenital lung diseases in infancy. *Surg Endosc.* 2011;25(2):593–6.
 92. Pelizzo G, Barbi E, Codrich D, Lembo MA, Zennaro F, Bussani R, et al. Chronic inflammation in congenital cystic adenomatoid malformations. An underestimated risk factor? *J Pediatr Surg.* 2009;44(3):616–9.
 93. Vu LT, Farmer DL, Nobuhara KK, Miniati D, Lee H. Thoracoscopic versus open resection for congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *J Pediatr Surg.* 2008;43(1):35–9.