

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA**

**Luis Henrique Lenhardt Soares**

**Pneumonia Intersticial por deficiência de surfactante ABCA3 - Relato de caso**

**Trabalho de Conclusão de Residência  
apresentado ao Programa de Residência  
Médica do Hospital de Clínicas de Porto  
Alegre como requisito parcial para a  
obtenção do título de especialista em  
Pneumologia Pediátrica.**

**Orientador: Professor Dr. Paulo Marostica**

**Porto Alegre**

**2023**

## Resumo

A doença pulmonar intersticial (DPI), consiste em um grupo diverso de patologias que envolvem o parênquima pulmonar e interferem nas trocas gasosas. A maioria dos casos de DPI em crianças é causada por deficiência do surfactante.

Mutações no gene ABCA3 podem resultar em deficiência fatal de surfactante em recém-nascidos a termo e, posteriormente, doença pulmonar intersticial infantil, se sobreviverem ao período neonatal.

Paciente Y.O.M., sexo feminino, aos 5 meses de idade foi internada pela segunda vez com disfunção respiratória, além de febre e coriza. Evoluindo com piora progressiva e com necessidade de VM prolongada em parâmetros altos, durante esse período foram realizados vários tratamentos empíricos para diferentes etiologias sem respostas satisfatórias. Somente após biópsia pulmonar que evidenciou na análise histológica da peça anatômica, pneumonia intersticial descamativa com presença de focos de fibrose intersticial que se faz associada a patologias secundárias à deficiência de surfactante sendo então, iniciado o tratamento com hidroxicloroquina e prednisolona. Após iniciar o tratamento com o imunossupressor (hidroxicloroquina), apresentou melhora e foi possível a diminuição de parâmetros de VM e desmame de corticoide

A pesquisa genética teve como resultado a deficiência de surfactante por mutação ABCA3 autossômica recessiva em ambos os alelos do gene, confirmando etiologia esperada após o resultado de biópsia e a análise histológica.

No momento, não existe tratamento específico para a deficiência de surfactante ABCA3. Tratamento empírico com Hidroxicloroquina e Corticoide apresentam alguma evidência de melhora em pacientes com esse diagnóstico.

## Introdução

A doença pulmonar intersticial (DPI), consiste em um grupo diverso de distúrbios que envolvem o parênquima pulmonar e interferem nas trocas gasosas.

Uma criança com sintomas pulmonares inexplicados e opacidades pulmonares difusas deve receber um diagnóstico provisório de DPI, uma vez excluídas as etiologias mais comuns de doenças respiratórias e realizadas investigações adicionais para determinar uma causa específica.

DPI compreende um grupo heterogêneo de distúrbios que são classificados de acordo com manifestações clínicas, radiográficas, fisiológicas ou patológicas.

A maioria dos casos de DPI em crianças é causada por um erro inato no metabolismo do surfactante, incluindo mutações nos genes SFTPB , SFTPC e ABCA3 . Antes que esses defeitos moleculares fossem descobertos, os bebês com esses distúrbios eram categorizados de acordo com sua aparência histopatológica, que pode incluir proteinose alveolar pulmonar (PAP), pneumonite crônica da infância (CPI), pneumonia intersticial descamativa (DIP), pneumonia intersticial inespecífica (PINE) , ou fibrose pulmonar inespecífica. A pneumonia intersticial descamativa (PID) é um padrão histológico que foi previamente utilizado para descrever DPI em crianças.

As mutações que causam disfunção do surfactante devem ser consideradas em lactentes com as seguintes apresentações clínicas:

- Doença pulmonar grave inexplicável no período neonatal;
- Tomografia de tórax mostrando doença difusa, incluindo opacidades em vidro fosco envolvendo ambos os pulmões;
- Histopatologia que demonstra achados de PAP, CPI, DIP ou NSIP congênitos;
- Achados de broncoscopia de PAP em uma criança pequena;
- Microscopia eletrônica demonstrando corpos lamelares anormais ou ausentes;

Um dos genes de distúrbio do metabolismo de surfactante é o gene ABCA3 ,que está localizado no cromossomo humano 16 e contém 33 exons que codificam uma proteína que consiste em 1.704 aminoácidos. A glicoproteína ABCA3 transporta surfactantes fosfolipídicos a corpos lamelares, que desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase dos fosfolipídios surfactantes pulmonares. Mutações bialélicas no gene ABCA3 foram relatados pela primeira vez em um grupo de lactentes nascidos a termo com grave deficiência de surfactante neonatal ocorrendo logo após o nascimento.

Mutações no gene ABCA3 podem resultar em deficiência fatal de surfactante em recém-nascidos a termo e, posteriormente, doença pulmonar intersticial infantil, se sobreviverem ao período neonatal.

## Relato de Caso

Paciente Y.O.M., sexo feminino, nascida de PV em 01/01/20, FMD Insulino-dependente, pré natal de 12 consultas, BR de 4 horas e strepto negativo. Nasceu hipotônica, bradicárdica e cianótica. Necessitou de manobras de reanimação neonatal, com melhora após VPP e manteve necessidade suplementação de oxigênio após reanimação neonatal. RN apresentou disfunção respiratória precoce, esforço respiratório com tiragem intercostal e subcostal, batimento de asa nasal e gemência. Em aferição apresentava saturação de 84% em AA. Então foi encaminhada para UTI Neonatal, sendo colocada em campânula com Fio2 de 30% e realizado rastreio para sepse neonatal, exames foram compatíveis com infecção e iniciado antibioticoterapia por 10 dias. Teve melhora da disfunção respiratória e da saturação com tolerabilidade ao desmame ao longo do tratamento. Apresentou icterícia neonatal resolvida com fototerapia. Durante a internação, teve um RX de tórax com infiltrado bilateral e avaliação cardiológica dentro da normalidade. Recebendo alta hospitalar no dia 10/01/20.

Não teve nenhuma intercorrências durante 5 meses. Sem necessidade de internações ou idas à emergência.

No quinto mês de vida iniciou com sintomas de febre e coriza e a família procurou atendimento, após avaliação foi liberada para casa somente com sintomáticos.

Após uma semana sem melhora da disfunção respiratória e persistência dos demais sintomas, retorna a procurar atendimento e foi diagnosticada inicialmente com bronquiolite e é internada por piora do esforço respiratório e evoluindo para a necessidade de oxigênio suplementar. Manteve piora progressiva do padrão ventilatório e no dia 01/06 foi internada em UTI pediátrica por insuficiência respiratória e necessidade suporte ventilatório invasivo. Solicitado inicialmente pesquisa de vírus respiratório sendo negativo para o vírus testado em emergência. Revisado Teste do pezinho que é normal (06/01/20). Por ser uma lactente previamente hígida que evolui com necessidade de VM prolongada e exames iniciais sem contribuir para definição de diagnóstico (Pesquisa de vírus respiratórios testados e COVID-19 negativas). Foram realizadas pesquisas sérica para citomegalovírus no dia 10/06/20, sendo positiva IgG e IgM e iniciado tratamento pensando em pneumonite por CMV. Outra hipótese que foi descartada, a hipótese de tuberculose, após realizar coletas de lavado gástricos para BK e teste rápido para Mycobacterium tuberculosis negativo nos dias 11-12-13/06/20, durante aguardo de exames confirmatórios foi realizado tratamento para tuberculose.. Realizado no dia 26/06/20 fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia de 3 fragmentos do parênquima pulmonar do lobo inferior direito. Teve como intercorrência na realização do procedimento, pneumotórax e pneumomediastino com colocação de dreno torácico à direita. Fez uso de vários antimicrobianos durante período de análise de material de biópsia, que evidenciou pneumonia intersticial descamativa com presença de focos de fibrose intersticial. Com o resultado do exame foi iniciado tratamento com hidroxicloroquina e corticosteroide

por pulsoterapia no dia 01/08/20 e obteve resposta clínica favorável, sendo possível diminuir parâmetros de VM. Em 07/08/20 foi traqueostomizada por persistência de suporte ventilatório, mas já estava em parâmetros mais próximos aos fisiológicos. Apresentou trombose venosa profunda de veia cava superior e átrio direito em 08/20. Recebendo anticoagulação com varfarina durante 6 meses com resolução dos trombos.

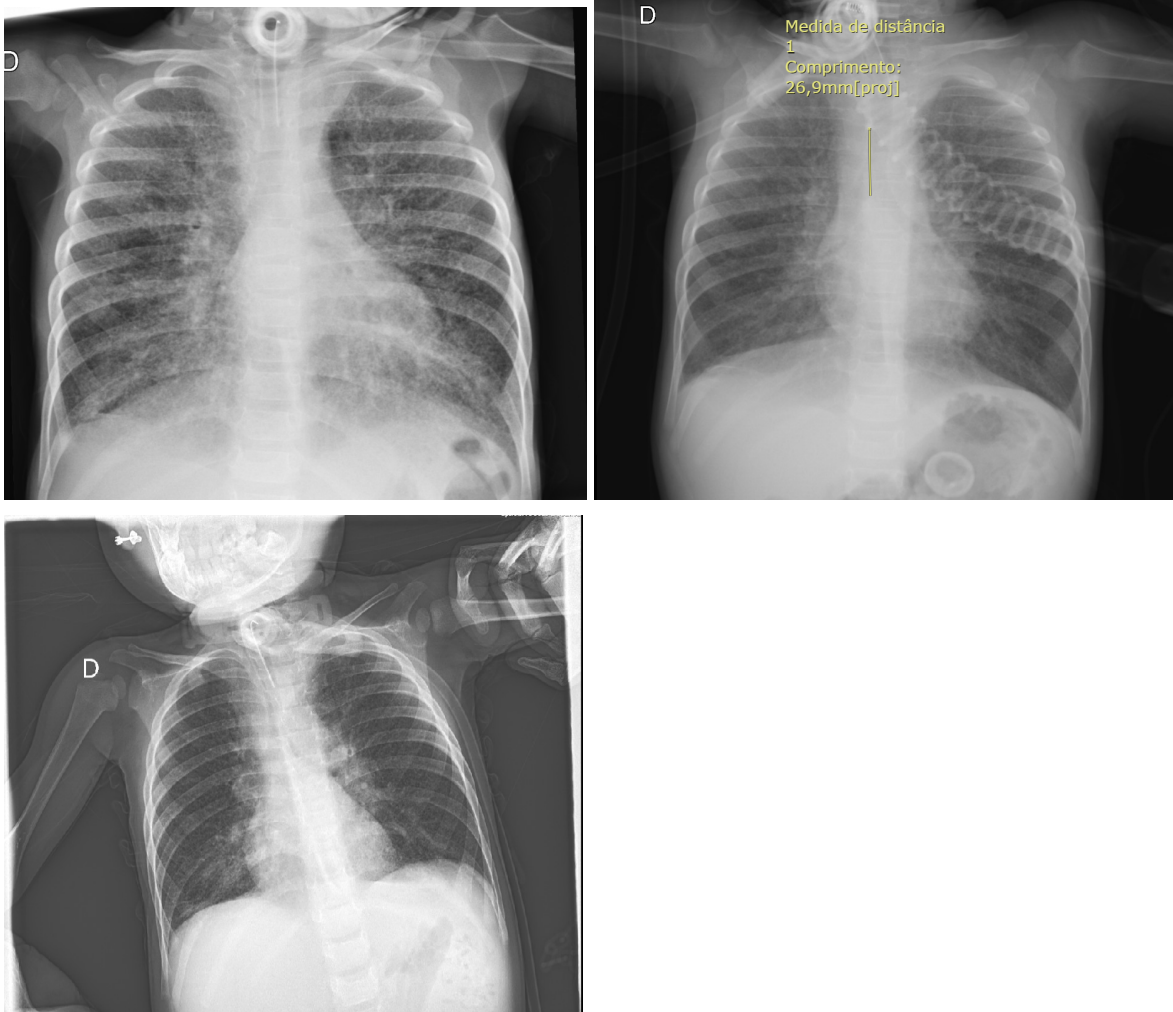
Após 7 meses de internação (07/12/20), teve alta hospitalar com oxigênio suplementar, por Ayre.

Em 28/12/20 após consulta com Melhor em Casa e foi encaminhada via SAMU para E-HCPA permanecendo internada por 3 dias e realizando tratamento com antibiótico em regime ambulatorial. Após uma semana retorna ao HCPA com disfunção respiratória, febre e cianose. Como a paciente não estava fazendo uso das medicações desde set/20, e necessitou de duas internações foi optado por reiniciar a Hidroxicloroquina 8,5mg/kg/dia e Prednisolona 1mg/kg/dia em 06/01/21. Realizada pulsoterapia com boa resposta na internação e teve alta em 25/01/21. Alguns dias retorna com esforço respiratório, cianose e taquipneia com exame de COVID19 positivo. Apresentou 6 novas internações com pesquisa de vírus com positivas para diferentes agentes (Parainfluenza 2; VSR; Adenovírus; COVID19 e Parainfluenza 3). Paciente com vários episódios de traqueíte por colonização por Pseudomonas aeruginosa e MSSA, recebendo tratamento com ATB endovenosa em internações e ATB oral durante períodos em domicílio. Em 03/21 foi realizado coleta para análise genética sendo confirmado genótipo ABCA3 em homozigose. Sendo iniciado Azitromicina conforme tratamento empírico para paciente com mutações de deficiência de surfactante ABCA3. Realizou pulsoterapias (13-14-15/12) em internações com melhora clínica e radiológica em período pós imediato. Iniciou com necessidade de suporte ventilatório binível em 05/21 durante o período do sono. Vem em acompanhamento irregular com equipe até o momento.

No ano de 2022 a paciente faltou às consultas ambulatoriais e ficou internada no segundo trimestre por exacerbação pulmonar e desnutrição, pois a mãe não vinha realizando tratamento orientado em internações e consultas anteriores.

Devido às faltas constantes e dificuldade de adesão ao tratamento observado em consultas anteriores foi realizada busca ativa da paciente junto ao Serviço Social do HCPA para avaliação em ambulatório, sendo a última consulta com equipe foi realizada no último mês do ano de 2022, na consulta a paciente chegou deambulando sem sinais severos de disfunção respiratória (cianose, aumento do esforço respiratório ou taquipneia ao deambular), em uso de oxigênio via traqueostomia 2L/min mantendo saturação entre 95-96%, também estava fazendo uso de suporte ventilatório bilevel durante o sono e com relato da mãe de uso diário de medicamentos prescritos e orientados em última alta

(Hidroxicloroquina 11,9mg/kg/dia, Azitromicina 10mg/kg em dias alternados)



Radiografias de tórax de quadro evolutivo da paciente - 02/04/21- 15/12/21 22/04/22 (da esquerda para direita de cima para baixo)

## Discussão e Conclusão

Protocolos terapêuticos com hidroxiquina, corticosteróides e macrolídeos em combinação são sugeridos para pacientes com doença pulmonar intersticial pela deficiência de SP-C e usado empiricamente em pacientes com mutações do gene ABCB3. O mecanismo exato de ação da hidroxiquina é desconhecido, mas pode reduzir a inflamação intersticial e alterar o metabolismo intracelular. Os corticosteróides têm demonstrado regular a expressão de ABCA3 em células alveolares tipo II e macrolídeos podem inibir a produção de muitas citocinas pró-inflamatórias e mediadores inflamatórios envolvidos no desenvolvimento de fibrose intersticial.

Atualmente não existe tratamento específico para pacientes com DPI para a mutação ABCA3. Vários estudos pediátricos relataram melhora do vidro fosco

opacidades com o uso de corticosteróides e azitromicina, mas com eficácia transitória. Casos raros de crianças com mutações ABCA3 tratadas com hidroxicloroquina por um período prolongado tiveram uma estabilidade da função respiratória. A hidroxicloroquina pode ter propriedades imunomoduladoras interessantes que poderiam explicar o benefício observado no caso relatado. Isso inibe autofagia, uma vez que aumenta o pH lisossômico, o que leva à inibição da fusão do autofagossomo com lisossomo e inibição da quimiotaxia, fagocitose e apresentação de antígeno.

No momento, um tratamento eficaz para doenças mais severas com as deficiências de surfactante (SFTPB e algumas mutações de ABCA3) pode ser o transplante pulmonar. A recorrência DPI primária não foi relatada em crianças transplantadas.

## Referências

1. Ban N, Matsumura Y, Sakai H, et al. ABCA3 as a lipid transporter in pulmonary surfactant biogenesis. *J Biol Chem.* 2007 Mar
2. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al. 2005. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172:1026–1031.
3. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, et al. 2008. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children.
4. Epaud R, Feldmann D, Guillot L, Clément A. [Lung diseases associated with inherited disorders of surfactant metabolism]. *Arch Pediatr.* 2008
5. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, ninth edition. ISBN: 978-0-323-44887-1. Elsevier. 2019.
6. Kroner C, Wittmann T, Reu S, et al. 2017. Lung disease caused by ABCA3 mutations.
7. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013
8. Manali ED, Legendre M, Nathan N, et al. Bi-allelic missense ABCA3 mutations in a patient with childhood ILD who reached adulthood. *ERJ Open Res.* 2019
9. Williamson M, Wallis C. Ten-year follow up of hydroxychloro-quine treatment for ABCA3 deficiency. *Pediatr Pulmonol.* 2014

10. Wittmann T, Schindlbeck U, Höppner S, Kinting S, Frixel S, Kröner C, et al. Tools to explore ABCA3 mutations causing interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2016;

11. [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-infant-and-child-with-diffuse-lung-disease-interstitial-lung-disease?search=pneumonia%20interstitial&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-infant-and-child-with-diffuse-lung-disease-interstitial-lung-disease?search=pneumonia%20interstitial&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

12. [https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diffuse-lung-disease-interstitial-lung-disease-in-infants-and-children?search=pneumonia%20interstitial&topicRef=6374&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diffuse-lung-disease-interstitial-lung-disease-in-infants-and-children?search=pneumonia%20interstitial&topicRef=6374&source=see_link)

13. [https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diffuse-lung-disease-interstitial-lung-disease-in-infants-and-children?search=pneumonia%20interstitial&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diffuse-lung-disease-interstitial-lung-disease-in-infants-and-children?search=pneumonia%20interstitial&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)

14. [https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diffuse-lung-disease-interstitial-lung-disease-in-infants-and-children?search=pneumonia%20interstitial&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diffuse-lung-disease-interstitial-lung-disease-in-infants-and-children?search=pneumonia%20interstitial&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)