

ENFOQUE ACTUAL DE LAS MALFORMACIONES PULMONARES

CURRENT APPROACH OF PULMONARY MALFORMATIONS

DRA. MÓNICA SAAVEDRA (1) (2), DR. MIGUEL GUELFAND (2) (3)

(1) Pediatra especialista en Enfermedades Respiratorias Infantiles. Clínica Las Condes, Hospital de niños Roberto del Río. Santiago, Chile.

(2) Profesor asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(3) Cirujano Infantil. Fellowship en Cirugía Infantil y Neonatal otorgado por el Royal College of Surgeons of England. Clínica Las Condes, Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

Email: monic.saavedra@gmail.com

RESUMEN

Las malformaciones pulmonares corresponden a distintas anomalías del sistema respiratorio que se presentan con baja incidencia (1 en cada 10.000 a 35.000 embarazos), dentro de las que se incluye a las Malformaciones Pulmonares Congénitas y de la vía aérea (MCPA), antes conocida malformación adenomatosa quística, secuestros pulmonares, lesiones híbridas y enfisema lobar congénito. Durante los últimos años se ha visto un aumento en el diagnóstico antenatal y avances en el conocimiento de la patogénesis e historia natural de esta enfermedad, pero aún existe controversia en cuanto a la clasificación a utilizar y su tratamiento. La mayoría de los recién nacidos (90%) son asintomáticos al nacer, pero hay malformaciones que generan serias complicaciones para el feto o recién nacido. El propósito de esta publicación es hacer un resumen actualizado de la historia natural, diagnóstico y tratamiento de las MCPA.

Palabras clave: Malformación pulmonar congénita, lesión macroquística o microquística del pulmón, toracotomía, toracoscopía.

SUMMARY

Pulmonary malformations correspond to different abnormalities of the respiratory system that occur with low incidence (1 in every 10000 to 35000 pregnancies), within which are included Lung Congenital Malformations and airway (MCPA) formerly known malformation adenomatous cystic, pulmonary sequestrations, congenital lobular hybrid

lesions and emphysema. In recent years there has been an increase in antenatal diagnosis and advances in the understanding of the pathogenesis and natural history of this disease, but there is still controversy regarding the classification to be used and its treatment. Most newborns (90%) are asymptomatic at birth, but there are defects that create serious complications for the fetus or newborn. The purpose of this publication is to make an updated summary of the natural history, diagnosis and treatment of MCPA.

Key words: Congenital lung malformation, microcystic macrocystic lung malformations, thoracotomy, thoracoscopy.

INTRODUCCIÓN

Dentro del concepto de malformaciones pulmonares se ha incluido a un grupo diverso de anomalías que ocurren durante el proceso de formación del sistema respiratorio, que puede tener distintas manifestaciones clínicas y pronósticos. Son alteraciones poco frecuentes que se presentan con una incidencia aproximada de 1 en cada 10000 a 35000 embarazos.

A lo largo de los años han ocurrido cambios en su nomenclatura y clasificación a medida de que se han incorporado nuevos conocimientos en patología, pero aún no existe consenso acerca de la clasificación a utilizar. Dentro de este grupo de anomalías se incluye a las **Malformaciones**

Congénitas Pulmonares y de la Vía Aérea (MCPA), previamente llamadas malformaciones adenomatoídea quísticas (CCAM o MAQ), a los quistes broncogénicos, secuestros pulmonares, atresias bronquiales, la hiperinsuflación lobar congénita y a lesiones híbridas. En este artículo nos enfocaremos en las MCPA, que son las que se presentan con mayor frecuencia (95% de los casos), con una incidencia estimada en 3,5 por 10.000 RNV (1,2).

El diagnóstico precoz de las MCPA ha aumentado por el uso rutinario de la ecografía antenatal y por la mayor disponibilidad de Resonancia Nuclear Magnética (RM) en etapa fetal. La mayoría de los recién nacidos (90%) son asintomáticos al nacer, existiendo un grupo de malformaciones que involucionan en la etapa final del embarazo, mientras que otras aumentan de tamaño, generando serias complicaciones para el feto y/o recién nacido. Además del progreso

en el diagnóstico de las MCPA, han ocurrido avances en el manejo pre y post natal, sobre todo con la introducción de la cirugía fetal y la incorporación de nuevas técnicas quirúrgicas, pero aún existen controversias en el manejo de los pacientes con MCPA.

Clasificación

La clasificación de las malformaciones pulmonares ha sufrido variaciones desde que Stocker et al. en 1977 clasificara las MAQ en tres tipos histológicos; I, II y III en base a su evolución clínica y al aspecto macro y microscópico (5-7). En el año 2008 se amplió esta clasificación incluyendo los tipos IV y V y el mismo Stocker propone cambiar el nombre de CCAM a MCPA, ya que las malformaciones involucran diferentes partes del árbol traqueobronquial y las lesiones quísticas se encuentran sólo en tres de los cinco tipos descritos (8). En la Tabla 1 se muestran las principales características de cada tipo de MCPA.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS PULMONARES Y DE LA VÍA AÉREA (MCPA)

TIPO DE MALFORMACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Tipo 0	<p>Corresponde a 1-3% de las MCPA</p> <p>Displasia Acinar</p> <p>Es una lesión sólida, con quistes de hasta 0.5cm de diámetro</p> <p>Tiene epitelio ciliado pseudoestratificado alto columnar con células caliciformes</p> <p>Puede involucrar todos los lóbulos pulmonares</p> <p>Se origina en árbol traqueobronquial proximal</p> <p>Se asocia a otras anomalías congénitas</p>
Tipo I	<p>Corresponde a >65% de las MCPA</p> <p>Es una lesión quística, con múltiples quistes grandes o un único quiste con diámetro de hasta 10cm</p> <p>Tiene epitelio ciliado pseudoestratificado alto columnar</p> <p>Involucra generalmente 1 lóbulo</p> <p>Se origina en acino proximal (bronquial/bronquiolar)</p> <p>Rara vez se asocia a otras anomalías congénitas</p>
Tipo II	<p>Corresponde a 10-15% de las MCPA</p> <p>Es una lesión quística, con quistes pequeños, múltiples <2.5cm de diámetro</p> <p>Tiene epitelio ciliado cuboidal o columnar</p> <p>Involucra generalmente 1 lóbulo</p> <p>Se origina en centro de acinos, a nivel bronquiolar</p> <p>Se asocia a otras anomalías congénitas hasta en 50% de los casos</p>
Tipo III	<p>Corresponde a 8% de las MCPA</p> <p>Es una sólida, con quiste de hasta 1.5cm de diámetro</p> <p>Tiene epitelio ciliado cuboidal</p> <p>Involucra todo un lóbulo o pulmón</p> <p>Se origina en bronquiolos o ductos alveolares</p> <p>No se asocia a otras anomalías congénitas</p>
Tipo IV	<p>Corresponde a 10-15% de las MCPA</p> <p>Es una lesión quística, con quistes de hasta 10cm de diámetro</p> <p>Tiene epitelio alveolar aplano</p> <p>Se origina en acino distal (alveolar o sacular)</p> <p>No se asocia a otras anomalías congénitas</p>

Otra clasificación bastante utilizada es la de Langston (5), que simplifica el problema dividiendo a las lesiones quísticas en dos: (i) quistes grandes, equivalente a la tipo 1 de Stocker y (ii) quistes pequeños, equivalente a la tipo 2 de Stocker, similar a lo planteado en la clasificación de Adzick et al. (6), pero que en este caso está basada en la apariencia ecográfica de las lesiones y la diferencia en macroquísticas (>5 mm de diámetro mayor) o microquísticas (<5 mm) y que ha mostrado ser útil por asociarse a elementos pronósticos. Las macroquísticas tienden a crecer más lentamente y asociarse a un mejor pronóstico, mientras que las microquísticas, que tienden a crecer más rápido y se asocia con mayor frecuencia a desviación del mediastino, hipoplasia pulmonar, polihidroamnios e hidrops fetal, por lo que tendrán peor pronóstico (6-8).

Los avances en conocimiento en cuanto al comportamiento y sobreposición de algunas malformaciones influenció la aparición de una nueva clasificación desarrollada por Langston, en que se incorpora además de las MCPA, otras malformaciones del sistema respiratorio y al blastoma pleuropulmonar, que es la que se muestra en la Tabla 2 (9).

Las variaciones en la nomenclatura y la multiplicidad de clasificaciones ha impedido realizar un adecuado registro de las malformaciones pulmonares, establecer pronósticos y evaluar la efectividad de distintas conductas diagnósticas y terapéuticas. Es imprescindible contar con una clasificación común para mejorar estos aspectos.

Historia Natural

La historia natural de las malformaciones pulmonares es difícil de predecir ya que algunas aumentan de tamaño durante el segundo trimestre de la gestación y pueden generar serias complicaciones para el feto o recién nacido, e incluso llevarlo a la muerte, mientras que otro grupo significativo de malformaciones involucionan en la etapa final del embarazo (4). En la mayoría de los casos los fetos no presentan problemas antenatales resultando recién nacidos asintomáticos, describiéndose una sobrevida $>95\%$ en pacientes con lesiones quísticas y secuestros pulmonares (6,10). Es posible ver una regresión de las lesiones previo al nacimiento hasta en un 68% de los secuestros y un 15% de las MCPA. La regresión completa se ha descrito, pero es muy infrecuente (11).

Cuando las malformaciones pulmonares se asocian a hidrops fetal, lo que ocurre en un 5 a 30% de los casos (11,12) el pronóstico empeora y se asocia a mayor mortalidad fetal (6). En la revisión realizada por Witlox (13) se observó una sobrevida postnatal de 92% en pacientes con secuestro y derrame, de 87% en MAQ sin hidrops y de 69% en MAQ con hidrops. Otros factores de mal pronóstico son el mayor tamaño de la lesión, el menor grado de desarrollo del pulmón no afectado

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE MALFORMACIONES PULMONARES CONGÉNITAS

Quiste Broncogénico

Atresia Bronquial

- Aislada
- Con conexión sistémica (secuestro intralobar)
- Con conexión al tracto gastrointestinal
- Conexión arterial sistémica en pulmón normal

CCAM, quistes grandes tipo I (tipo 1 de Stocker)

- Aislada
- Con conexión sistémica (híbrida, secuestro intralobar)

CCAM, quistes pequeños tipo II (tipo 2 de Stocker)

- Aislada
- Con conexión sistémica (híbrida, secuestro intralobar)

Secuestro extralobar

- Con conexión al tracto gastrointestinal
- Sin conexión al tracto gastrointestinal

Hiperplasia pulmonar y lesiones relacionadas

- Atresia laríngea
- CCAM sólida o adenomatoidea (tipo 3 de Stocker)
- Lóbulo polialveolar

Hiperinsuflación lobar congénita

Otras lesiones quísticas

- Quistes linfáticos, quistes digestivos, quistes mesoteliales, quistes simples pulmonares, blastoma pleuropulmonar tipo 1

(Ref. 9).

y la presencia de otras malformaciones (12). En la búsqueda de elementos pronósticos, el índice ecográfico CVR, que relaciona el volumen de la malformación con la circunferencia craneana del feto, normalizada a la edad gestacional, se ha validado como un buen índice pronóstico. Un índice $CVR > 1.6$ se ha asociado a mayor riesgo de hidrops y a una peor evolución (14). Este índice también sería útil para determinar la necesidad de programar un parto anticipado en centros de mayor complejidad, pero aún está en estudio (15).

Histopatología y genética

Mariotti y cols. establecieron que el origen de las malformaciones pulmonares está en la alteración de la dicotomización del árbol respiratorio (15-17) y el fenómeno inicial, según lo planteado por Langston, sería la obstrucción de la vía aérea

(9). Se ha mostrado que existe un aumento en la proliferación celular, asociado a una disminución de la apoptosis en estas malformaciones(18) y se ha involucrado a distintos factores de crecimiento, que tendrían un patrón de expresión diferente en los pacientes. Liechty et al. (19) mostraron que en las MCPA de crecimiento rápido, asociadas a hidrops, tenían elevado el factor BB derivado de plaquetas (PDGF-BB) en forma persistente. Otros factores involucrados serían el factor de transcripción I tiroideo (TTF1) (17), factor neutrótrico derivado de células gliales (20) y los factores FGF9, FGF7 y FABP-7(21). También se ha detectado un aumento de expresión del gen Hoxb-5 (22) y del factor de transcripción SOX2 que tendrían un rol crítico en la dicotomización del árbol respiratorio (23). Otros autores han observado que la sobreexpresión del factor FGF10 en diferentes zonas y etapas del desarrollo pulmonar, estimularía la aparición de lesiones quísticas (24).

Diagnóstico

El diagnóstico en el periodo antenatal se realiza fundamentalmente por medio de ecografía y cuando este examen otorga una información insuficiente debe complementarse con una RNM fetal. En la etapa antenatal no se puede establecer un diagnóstico definitivo por la frecuente sobreposición de malformaciones y por la evolución impredecible que éstas pueden tener. En esta etapa, las malformaciones deben describirse como macro, microquística o como lesión mixta y la caracterización debe incluir el tamaño y volumen de la malformación, su localización, la presencia o no de irrigación sistémica, de desviación de mediastino, derrame pleural u otros elementos de hidrops fetal. Después del nacimiento se debe hacer un seguimiento y estudio a todo paciente en que se haya sospechado una malformación pulmonar, el que debiera completarse antes de los 3 meses de vida, descartándose la presencia de otras malformaciones congénitas. La radiografía de tórax permitirá una aproximación inicial y es en muchos casos el examen por el cual se sospecha una malformación pulmonar en etapa postnatal, pero la tomografía computada (TC) es el examen de elección para confirmar el diagnóstico (27) y asociada a angiografía será posible hacer un diagnóstico diferencial con mayor precisión (26). La RNM ha mostrado una capacidad más limitada que la TC para caracterizar adecuadamente las lesiones pulmonares (28). Se debe considerar que el diagnóstico definitivo solamente se podrá establecer con la confirmación histológica.

TRATAMIENTO PRENATAL

1. Uso de corticoides sistémicos antenatal

Existe escasa evidencia que avale la efectividad del uso de corticoides en período antenatal. Los corticoides reducirían la producción de líquido dentro de la lesión y aumentarían

su reabsorción, lo que ha sido observado en malformaciones microquísticas, pero no está claro su efecto en lesiones macroquísticas (29). Algunos estudios han mostrado que el uso betametasona en el segundo trimestre del embarazo habría generado una disminución del tamaño de la malformación y reversión del hidrops y en otras series de casos se habría asociado a una disminución del índice CVR y una mejor sobrevida (30,31). A pesar de que estos trabajos muestran beneficio del uso de corticoides, la evidencia actual no permite avalar su uso rutinario en el manejo de MCPA en el período antenatal.

2. Cirugía fetal

La cirugía fetal en pacientes con malformaciones pulmonares es una herramienta quirúrgica a considerar en pacientes con mal pronóstico in útero. Esta cirugía se puede realizar tanto durante el embarazo, mediante una laparotomía e histerotomía para llegar al feto y con una toracotomía proceder a una lobectomía. Posteriormente cerrar la toracotomía fetal, la Histerotomía y Laparotomía materna. También se puede realizar esta cirugía en EXIT (*Ex Utero Intrapartum Therapy*), durante una cesárea.

Las indicaciones para la cirugía fetal son:

1. Malformaciones tipo sólida (micro-quísticas).
2. Hidrops no respondedor a corticoides.
3. Disfunción cardíaca.
4. Sin otras alteraciones no asociadas a la malformación pulmonar.
5. Cariotipo normal.
6. Edad Gestacional <32 semanas.

TRATAMIENTO POST NATAL DE MCPA

Los recién nacidos con Malformaciones Congénitas Pulmonares en la gran mayoría de los casos son asintomáticos al nacer (90%) y los pacientes sintomáticos en general poseen complicaciones o signos prenatales que deben hacer prever un manejo pre y post natal adecuado (32,33,42).

Es por esto que para enfrentar adecuadamente el manejo de los pacientes con MCPA deben dividirse en dos grupos:

1) Pacientes Sintomáticos

2) Pacientes Asintomáticos

1) PACIENTES SINTOMÁTICOS

Actualmente los avances en los cuidados intensivos neonatales han permitido estabilizar a los pacientes con malformaciones pulmonares que requieren de algún soporte al nacer debido a su malformación pulmonar (Insuficiencia respiratoria y/o cardiaca), requiriendo distintos métodos de apoyo desde el punto de vista hemodinámico y ventilatorio, pasando por el

aporte adicional de oxígeno, la ventilación mecánica convencional y oscilatoria de alta frecuencia, el óxido nítrico e incluso ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) en caso de presentar hipertensión pulmonar persistente. Estos pacientes deben ser estabilizados antes de completar el estudio de su malformación, que incluye una evaluación cardiológica y estudio de imágenes torácicas con Angio-TC para tener la máxima información posible del punto de vista anatómico y funcional.

La gran mayoría de los pacientes deberá ser operados una vez estabilizados del punto de vista cardiopulmonar con la finalidad de resear la malformación pulmonar ya sea con una lobectomía o segmentectomía. (35, 43, 44). La cirugía podrá ser realizada mediante una toracotomía o con cirugía mínimamente invasiva (toracoscopía) dependiendo de las condiciones del paciente y la experiencia del equipo quirúrgico.

2) PACIENTES ASINTOMÁTICOS

El manejo de los recién nacidos con malformaciones pulmonares asintomáticos aún produce controversias. La decisión de realizar o no una cirugía y en qué momento realizarla, aún no está bien definida. Para decidir una conducta terapéutica en estos casos se deben considerar varios aspectos relevantes:

a. La posibilidad de desaparición de la malformación: No existe evidencia concreta y certera que demuestre la regresión completa de una malformación congénita pulmonar en período postnatal. Hay datos que han mostrado regresión de lesiones micro-quísticas y hay evidencia de que muchas malformaciones mejoran en el tiempo, pero la evidencia actual no permite asumir que ocurrirá una regresión completa ni permite establecer en qué casos se podría esperar esta evolución (38,39,43)

b. Evitar síntomas y complicaciones relacionados con la malformación: Está demostrado que los pacientes que han presentado síntomas o signos relacionados a la malformación pulmonar (hemorragia, infección, distress respiratorio, desplazamiento mediastino, etc.) previo a la cirugía poseen tasas de complicaciones tres veces mayores, tanto en complicaciones intraoperatorias como postoperatorias y requieren mayor tiempo de hospitalización en comparación a los pacientes que no los han presentado complicaciones. Esto se suma a que la presencia de complicaciones previo a la cirugía se asocia a una mayor tasa de conversión de cirugía mínimamente invasiva (toracoscopía) a cirugía abierta (toracotomía), aumentando así la morbilidad quirúrgica, las complicaciones en el manejo del dolor y las alteraciones relacionadas a una toracotomía. La complicación más frecuente de las malformaciones pulmonares congénitas y que empeora el pronóstico

postoperatorio es la infección, cuya frecuencia va del 15 al 45% de los pacientes durante los dos primeros años de vida (41, 43, 44).

c. Asociación con neoplasias: La asociación de malformación congénita pulmonar y la concurrencia con neoplasias como el Blastoma Pleuro-Pulmonar (BPP) y el Carcinoma Bronquio-Alveolar (CBA), entre otros, es conocida. Se ha demostrado que hasta un 5% de las Malformaciones Adenomatosas Quísticas pueden poseer elementos de BPP y hasta un 1% de CBA y el elemento más importante a considerar es que es imposible diferenciar a través de las imágenes (radiografía, TC o RM) cuales de estas malformaciones poseen o no elementos neoplásicos. (37).

d. Crecimiento pulmonar: Diferentes estudios sugieren el beneficio de una resección temprana de una malformación pulmonar, dado el crecimiento pulmonar compensatorio que tendría el pulmón remante. Esto a diferencia de una cirugía más tardía que lo haría a expensas de una distensión alveolar. (45)

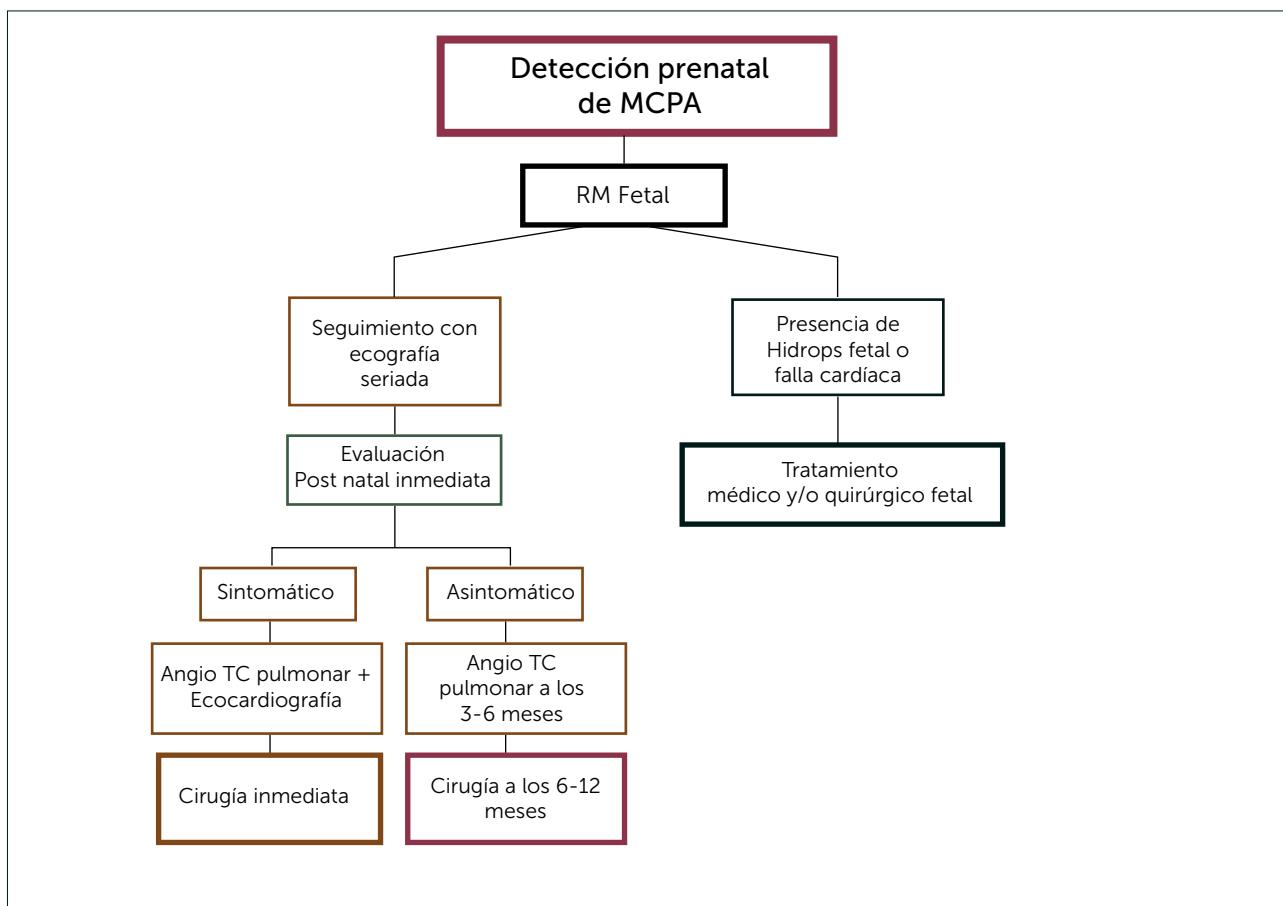
Actualmente no hay consenso acerca de cuánto tiempo debe observarse una MCPA en un paciente asintomático, cómo debe realizarse el seguimiento y en qué momento debe realizarse la resección quirúrgica. Considerando el aumento de la morbilidad por radiación, debido a que el seguimiento deberá realizarse con exámenes ionizantes (TC), el aumento de probabilidad de complicaciones con el paso del tiempo, la imposibilidad de identificar la presencia de neoplasias sólo con imágenes y el impacto en el crecimiento pulmonar de una resección temprana, hemos sugerido un protocolo de manejo de las MCPA en el periodo post-natal, que se detalla en la Figura 1.

Una vez tomada la decisión de operar a un paciente con MCPA, se debe decidir que tipo de abordaje quirúrgico y qué tipo de cirugía se va a realizar (35, 36, 45).

Toracotomía o cirugía mínimamente invasiva (Toracoscopía)

El abordaje al tórax hoy se puede realizar mediante una toracotomía o una toracoscopía. Los avances en instrumental quirúrgico hacen posible realizar una cirugía mínimamente invasiva en casi la totalidad de los pacientes que presentan una malformación pulmonar. Los beneficios de este tipo de abordaje son:

- Ausencia de morbilidad de una toracotomía
- Menor dolor post operatorio
- Ausencia de complicaciones de columna
- Mejor resultados estéticos (ausencia de cicatriz)

FIGURA 1. ALGORITMO DEL MANEJO DE MCPA

Lobectomía o Segmentectomía

Dependiendo del tipo de malformación pulmonar, de su localización en 1 o más lóbulos y si es uni o bilateral, se decidirá por una lobectomía o una segmentectomía pulmonar.

CONCLUSIÓN

Las malformaciones congénitas pulmonares y de vía aérea son patologías poco frecuentes cuyo diagnóstico prenatal ha aumentado. La mayoría de los casos evolucionan de forma

satisfactoria, resultando en recién nacidos asintomáticos, sin embargo algunos de ellos presentan complicaciones graves y requieren de intervenciones precoces, incluso en período antenatal. Entender mejor la historia natural y la complejidad de estas malformaciones es de suma importancia para establecer definiciones y clasificaciones comunes y para poder realizar mejores protocolos de manejo, tanto prenatal como postnatal, para que estos pacientes lleguen a la resección de su malformación en las mejores condiciones y se logren los mejores resultados.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ben-Ishay O, Nicksa GA, Wilson JM, Buchmiller TL: Management of giant congenital pulmonary airway malformations requiring pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2012;94: 1073-1078.
2. Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI, Moise KJ, Johnson A, Papanna R, et al: Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung masses. *J Pediatr Surg* 2011;46:292-298.
3. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977;8:155-171.
4. Stocker JT: Congenital and developmental diseases; in Dail DH, Hammar SP (eds): *Pulmonary Pathology*, ed 3. New York,

- Springer, 2008, pp 154-180.
5. Langston C: New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pedi- atr Surg* 2003;12:17-37.
 6. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell JJ: Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:884-889.
 7. Correia-Pinto J, Gonzaga S, Huang Y, Rottier R: Congenital lung lesions.underlying molecular mechanisms. *Semin Pediatr Surg* 2010;19:171-179.
 8. Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, Flake AW, Johnson MP, Bebbington M, et al: Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am J Med Genet A* 2006;140: 151-155.
 9. Langston C: New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg* 2003;12:17-37.
 10. Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal outcome after prenatal interventions for congenital lung lesions. *Early Hum Dev*. 2011;87(9):611-618.
 11. Cavoretto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(6):769-783.
 12. Khalek N, Johnson MP. Management of prenatally diagnosed lung lesions. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22(1):24-29.
 13. Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D: Prenatal interventions for fetal lung lesions. *Prenat Diagn* 2011;31:628-636.
 14. Yong PJ, Von Dadelszen P, Carpara D, et al. Prediction of pediatric outcome after prenatal diagnosis and expectant antenatal management of congenital cystic adenomatoid malformation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(2):94-102.
 15. Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg*. 2002;37(3):331-338. 1
 16. Morotti RA, Cangiarella J, Gutierrez MC, Jagirdar J, Askin F, Singh G, et al: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung (CCAM): evaluation of the cellular components. *Hum Pathol* 1999;30:618-625.
 17. Morotti RA, Gutierrez MC, Askin F, Profitt SA, Wert SE, Whitsett JA, et al: Expression of thyroid transcription factor-1 in congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:455-461.
 18. Cass DL, Quinn TM, Yang EY, Liechty KW, Crombleholme TM, Flake AW, et al: Increased cell proliferation and decreased apoptosis characterize congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 1998;33:1043-1046; discussion 1047.
 19. Liechty KW, Crombleholme TM, Quinn TM, Cass DL, Flake AW, Adzick NS: Elevated platelet-derived growth factor-B in congenital cystic adenomatoid malformations requiring fetal resection. *J Pediatr Surg* 1999;34: 805-809; discussion 809-810..
 20. Fromont-Hankard G, Philippe-Chomette P, Delezoide AL, Nessmann C, Aigrain Y, Peuchmaur M: Glial cell-derived neurotrophic factor expression in normal human lung and congenital cystic adenomatoid malformation. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:432-436.
 21. Wagner AJ, Stumbaugh A, Tigue Z, Edmondson J, Paquet AC, Farmer DL, et al: Genetic analysis of congenital cystic adenomatoid malformation reveals a novel pulmonary gene: fatty acid binding protein-7 (brain type). *Pediatr Res* 2008;64:11-16.
 22. Volpe MV, Pham L, Lessin M, Ralston SJ, Bhan I, Cutz E, et al: Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:550-556.
 23. Gontan C, de Munck A, Vermeij M, Gros-veld F, Tibboel D, Rottier R: Sox2 is important for two crucial processes in lung development: branching morphogenesis and epithelial cell differentiation. *Dev Biol* 2008; 317:296-309.
 24. Gonzaga S, Henriques-Coelho T, Davey M, Zoltick PW, Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, et al: Cystic adenomatoid malformations are induced by localized FGF10 overexpression in fetal rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39:346-355.
 25. Kline-Fath B, Bitters C: Prenatal imaging of fetal lung lesions: magnetic resonance imaging complements ultrasound. *J Radiol Nurs* 2010;29:3-9.
 26. Epelman M, Kreiger PA, Servaes S, Victoria T, Hellinger JC: Current imaging of prenatally diagnosed congenital lung lesions. *Semin Ultrasound CT MR* 2010;31:141-157.
 27. Laje P, Liechty KW: Postnatal management and outcome of prenatally diagnosed lung lesions. *Prenat Diagn* 2008;28:612-618.
 28. Bush A, Hogg J, Chitty LS: Cystic lung lesions prenatal diagnosis and management. *Prenat Diagn* 2008;28:604-611.
 29. Morris LM, Lim FY, Livingston JC, Polzin WJ, Crombleholme TM: High-risk fetal congenital pulmonary airway malformations have a variable response to steroids. *J Pediatr Surg* 2009;44:60-65.
 30. Curran PF, Jelin EB, Rand L, et al. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg*. 2010;45(1):145-150.
 31. Tsao K, Hawgood S, Vu L, et al. Resolution of hydrops fetalis in congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy. *J Pediatr Surg*. 2003;38(3):508-510.
 32. Endoscopic Surgery in Infants and Children Editors: Klaas M. A. Bax MD, PhD, FRCS, Keith E. Georgeson MD, Steven S. Rothenberg MD, Jean-Stéphane Valla MD, PhD, C K Yeung MD, PhD ISBN: 978-3-540-00115-7 (Print) 978-3-540-49910-7 (Online).
 33. David M, Lamas-Pinheiro R, et al. Prenatal and Postnatal Management of Congenital Pulmonary Airway Malformation. *Portugal Neonatology* 2016;110:101-115.
 34. Hellmund A, Berg Ch, et al. Prenatal Diagnosis and Evaluation of Sonographic Predictors for Intervention and Adverse Outcome in Congenital Pulmonary Airway Malformation. *PLOS ONE* March 15, 2016
 35. Kapralik J, Wayne C, Chan E, Nasr A. Surgical versus conservative management of congenital pulmonary airway malformation

- in children: A systematic review and meta-analysis.* *Journal of Pediatric Surgery* 51 (2016) 508-512
36. Sueyoshi R, Koga H et al. *Surgical intervention for congenital pulmonary airway malformation (CPAM) patients with preoperative pneumonia and abscess formation: "open versus thoracoscopic lobectomy".* *Pediatr Surg Int* (2016) 32:347-351.
37. Feinberg A, Nigel J, et al. *Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features?* *Journal of Pediatric Surgery* 51 (2016) 33-37.
38. Pacharn P, Kline-Fath B, et al. *Congenital lung lesions: prenatal MRI and postnatal findings.* *Pediatr Radiol* (2013) 43:1136-1143.
39. Derderian S, Coleman M, et al. *Favorable outcomes in high-risk congenital pulmonary airway malformations treated with multiple courses of maternal betamethasone.* *Journal of Pediatric Surgery* 50 (2015) 515-518.
40. Lee M, Morris A, et al. *High-risk fetal congenital pulmonary airway malformations have a variable response to steroids.* *Journal of Pediatric Surgery* (2009) 44, 60-65.
41. Congenital Pulmonary Malformation in Children Hindawi Publishing Corporation Scientifica ,Volume 2012, Article ID 209896, 7 pages.
42. Giubergia V. *Malformaciones pulmonares congénitas.* *Neumol Pediatr* 2014; 9 (3): 88-94.
43. Davenport M, Eber E. *Long term respiratory outcomes of congenital thoracic malformations.* *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 17 (2012) 99e104.
44. Khalek N, Johnson M. *Management of prenatally diagnosed lung lesions.* *Seminars in Pediatric Surgery* 22 (2013) 24-29.
45. Baird R, Pramod S, et al. *Congenital lung malformations: Informing best practice.* *Seminars in Pediatric Surgery* 23 (2014) 270-277.