



Revista Portuguesa de Pneumología

ISSN: 0873-2159

sppneumologia@mail.telepac.pt

Sociedade Portuguesa de Pneumologia  
Portugal

Lobo, Ana Luísa; Guardiano, Micaela; Nunes, Teresa; Azevedo, Inês; Guedes Vaz, Luísa  
Bronquiolite obliterante pós-infecciosa na criança

Revista Portuguesa de Pneumología, vol. XIII, núm. 4, julio-agosto, 2007, pp. 495-509

Sociedade Portuguesa de Pneumología  
Lisboa, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169718609001>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Artigo Original

## Original Article

Ana Luís Lobo<sup>1</sup>  
Micaela Guardiano<sup>2</sup>  
Teresa Nunes<sup>3</sup>  
Inês Azevedo<sup>4</sup>  
Luísa Guedes Vaz<sup>5</sup>

### Bronquiolite obliterante pós-infecciosa na criança

### *Pos-infectious bronchiolitis obliterans in children*

Recebido para publicação/received for publication: 05.01.03  
Aceite para publicação/accepted for publication: 07.02.05

#### Resumo

Na criança imunocompetente, a bronquiolite obliterante (BO) é uma doença rara que geralmente ocorre após uma infecção vírica das vias aéreas inferiores. O diagnóstico de BO era, tradicionalmente, confirmado por biópsia pulmonar. Contudo, a identificação de lesão pulmonar prévia, aliada à evolução clínica típica, radiografia e tomografia computorizada sugestivas, substituíram a necessidade de procedimentos mais invasivos. Os autores fizeram uma revisão dos processos clínicos das crianças, com o diagnóstico de BO (n=10) em seguimento numa consulta externa de pneumo-

#### Abstract

Bronchiolitis obliterans (BO) is a rare disease in immunocompetent children that usually occurs after infection of the lower airways. While a diagnosis of BO was usually confirmed by lung biopsy, identification of prior lung lesion plus a typical clinical course and a suggestive chest X-ray and CT scan have replaced the need for more invasive procedures.

The authors reviewed the clinical records of 10 BO patients, followed in the Outpatients Paediatric Pulmonology Unit from January 1997 to De-

<sup>1</sup> Assistente Eventual de Pediatria – Serviço de Pediatria, Hospital Padre Américo / Future Paediatrics Consultant – Paediatric Unit, Hospital Padre Américo

<sup>2</sup> Assistente Eventual de Pediatria – Departamento de Pediatria, Hospital de S. João / Future Paediatrics Consultant – Paediatric Unit, Hospital de S. João

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada – Departamento de Pediatria, Hospital de S. João / Specialist Consultant – Paediatric Unit, Hospital de S. João

<sup>4</sup> Professora Auxiliar de Pediatria – Faculdade de Medicina do Porto / Assistant Professor, Paediatrics – Faculdade de Medicina do Porto

<sup>5</sup> Chefe de Serviço – Departamento de Pediatria, Hospital de S. João / Head, Paediatric Unit, Hospital de S. João

Departamento de Pediatria – Hospital de São João / Paediatric Unit – Hospital de São João

Director de Departamento – Professor Doutor Álvaro Aguiar / Head – Prof. Álvaro Aguiar

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200 – Porto

Portugal

#### Correspondência/Correspondence to:

Ana Luís Machado Moreira Lobo

Hospital Padre Américo-Vale do Sousa

Lugar do Tapadinho

4560-162 Guifufe Penafiel

Telefone: 255-714000

E-mail: analoboasapo.pt

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

logia pediátrica, entre Janeiro de 1997 e Dezembro de 2002, com o objectivo de determinar etiologia, apresentação clínica, alterações imanológicas, tratamento e evolução mais frequentes.

Todas as crianças com o diagnóstico de BO apresentavam tosse e/ou pieira persistentes após o episódio agudo inicial. Na altura, 80% das crianças tinham má evolução ponderal. A idade média de diagnóstico foi de 16 meses. O evento inicial foi uma pneumonia e, em 9 casos, identificou-se o agente causal (cinco adenovírus, três vírus sincicial respiratório, um *parainfluenzae* e um desconhecido). Na nossa casuística, nenhuma das crianças efectuou biópsia pulmonar, por a apresentação clínica e radiológica ser típica de BO. O seguimento, de 36 meses em média, revelou resolução clínica em 3 crianças e sintomas persistentes em 6. Uma criança morreu por falência respiratória progressiva. O reconhecimento rápido do diagnóstico e o tratamento de suporte, que inclui oxigenoterapia e plano nutricional agressivo, contribuíram para melhorar o estado clínico destas crianças.

**Rev Port Pneumol 2007; XIII (4): 495-509**

**Palavras-chave:** Bronquiolite obliterante, adenovírus, etiologia, diagnóstico, evolução, criança.

ember 2002, to identify the most common aetiology, clinical and radiological profiles, treatment and course.

All patients maintained cough and/or wheezing after the initial acute episode. 80% had failure to thrive at the time of the diagnosis, mean age 16 months. Viral pneumonia was the main initial event (5 adenovirus, 3 respiratory syncytial virus, 1 parainfluenza virus, 1 unknown). Lung biopsies were not performed as clinical and radiological presentations were typical of BO. The follow-up (mean 36 months) revealed clinical resolution in 3 children and persistent symptoms in 6. One patient had progressive respiratory failure and died.

Prompt recognition of the diagnosis with supportive treatment that included oxygen therapy and an aggressive nutrition plan helped to improve the clinical state of the children.

**Rev Port Pneumol 2007; XIII (4): 495-509**

**Key-words:** Bronchiolitis obliterans, adenovirus, aetiology, diagnosis, evolution, children.

### Introdução

A bronquiolite obliterante (BO) foi descrita pela primeira vez em 1901 por Lange, em dois doentes com doença pulmonar idiopática. É uma forma rara de obstrução crónica das vias aéreas, associada a alterações inflamatórias dos bronquíolos e caracterizada histologicamente pela obstrução intraluminal destes<sup>1</sup>. Embora as etiologias sejam numerosas, na criança imunocompetente ocorre com maior frequência após uma infecção vírica das vias aéreas infe-

### Introduction

Bronchiolitis obliterans (BO) was first noted by Lange in 1901 in two patients with idiopathic lung disease. It is a rare form of chronic obstruction of the airways which is associated to inflammatory abnormalities of the bronchioles and whose histological characterisation is intraluminal obstruction of the bronchioles<sup>1</sup>. While it has several aetiologies, it occurs more frequently in the immunocompetent child

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

riores, sobretudo por adenovírus<sup>2</sup>. Por razões não totalmente esclarecidas, a sua prevalência é mais elevada em países em desenvolvimento, sobretudo na América do Sul.

O termo BO tem sido usado ao longo do tempo para descrever várias entidades clínicopatológicas, o que motivou confusão sobre a correcta terminologia histológica. Myers e Colby propuseram a classificação de acordo com dois tipos morfológicos, proliferativo e constritivo<sup>3</sup>. Popper defende que na BO a obstrução se faz à custa de tecido de granulação inflamatório polipóide intraluminal, incluindo-a na forma proliferativa<sup>4</sup>, mas Mauad e Dolhnikoff, na maior série pediátrica caracterizada do ponto de vista histológico, verificaram que o tipo constritivo é de longe predominante, estando presente em 97% dos casos<sup>5</sup>.

O diagnóstico deve ser evocado perante a persistência de sintomas respiratórios obstrutivos ou a ocorrência de infecções pulmonares de repetição, numa criança previamente saudável, após infecção aguda<sup>6</sup>. O prognóstico é variável e depende do grau de agressão inicial<sup>7</sup>. Alguns doentes evoluem com perda de função pulmonar, hipoxemia e hipercapnia, levando a hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, mas a maioria apresenta quadros leves ou moderados, fazendo com que o prognóstico seja geralmente bom e a mortalidade baixa<sup>8</sup>. Com tratamento de suporte e acompanhamento médico adequados, há uma progressiva melhoria da qualidade de vida e da função pulmonar. Neste estudo pretendeu-se caracterizar o grupo de doentes com o diagnóstico de BO seguidos em ambulatório, numa consulta de pneumologia pediátrica, relativamente a etiologia, apresentação clínica, alterações imágicas, tratamento e evolução.

following viral infection of the lower airways, particularly by adenovirus<sup>2</sup>. It is not fully known why it has a higher rate of prevalence in developing countries, particularly South America.

The term BO has been used over time to describe several clinical-pathological conditions, and this has given rise to confusion over the correct histological terminology. Myers and Colby suggested classifying bronchiolitis in line with two morphological types, proliferative and constrictive<sup>3</sup>. Popper claimed that BO involves granulation tissue polyps filling the lumen of terminal and respiratory bronchioles, thus grouping it under proliferative<sup>4</sup>, while Mauad and Dolhnikoff, in a larger paediatric series characterised histologically, maintain that the constrictive version is the predominant one, present in 97% of cases<sup>5</sup>.

Diagnosis can be made in the face of persistent obstructive respiratory symptoms or the occurrence of repeated lung infections in a previously healthy child following acute infection<sup>6</sup>. The prognosis varies, depending on the degree of initial lesion<sup>7</sup>. While some patients' clinical course is loss of lung function, hypoxemia and hypercapnia, leading to pulmonary hypertension and *cor pulmonale*, the usual course is lighter or lesser, with good overall prognosis and low mortality rate<sup>8</sup>. Adequate supportive treatment and medical follow up leads to a progressive improvement in quality of life and lung function. This study characterises the aetiology, clinical and radiological profiles, treatment and course of patients diagnosed with BO followed in the Outpatients Paediatric Pulmonology Unit.

---

**O prognóstico é variável e depende do grau de agressão inicial**

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

### Material e métodos

O estudo foi retrospectivo, por consulta de processos clínicos de 10 crianças com o diagnóstico de BO, em seguimento na consulta de pediatria-pneumonologia do Hospital de S. João, entre Janeiro de 1997 e Dezembro de 2002.

Procedeu-se à avaliação dos seguintes dados: sexo, idade de diagnóstico, idade das primeiras manifestações clínicas, estudo imagiológico, etiologia, evolução clínica, tratamento e prognóstico. Na presente série, o diagnóstico baseou-se na coexistência de: (1) história de doença obstrutiva aguda das vias aéreas; (2) obstrução das vias aéreas que persiste mais de seis semanas após o evento inicial; (3) imagem tomográfica sugestiva; (4) exclusão de outras patologias pulmonares obstrutivas.

O tratamento estatístico dos dados obtidos restringiu-se à avaliação de percentagens e médias.

### Material and methods

This retrospective study reviewed the clinical records of 10 children diagnosed with BO followed in the Outpatients Paediatric Pulmonology Unit of Hospital de S. João from January 1997 to December 2002.

Gender, age at diagnosis, age at onset of first symptoms, imaging, aetiology, clinical course, treatment and prognosis were analysed. In our series, diagnosis was based on co-existence of (1) history of acute obstructive disease of the airways; (2) obstruction of the airways persisting over six weeks after the initial event; (3) suggestive CT scan; (4) exclusion of other obstructive pulmonary pathologies.

The statistical treatment of the data obtained was an evaluation of the percentages and the means.

### Resultados

A amostra é constituída por 10 crianças, 6 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. No Quadro I estão descritas as características individuais destas crianças relativamente a sexo, idade de diagnóstico, idade de lesão pulmonar, manifestações clínicas, estudo imagiológico, etiologia e seguimento.

As crianças foram referenciadas de diferentes hospitais do Norte do país, ainda sem diagnóstico estabelecido. É de realçar que, no ano de 2002, todas as 5 crianças eram provenientes da bacia hidrográfica do Cávado, e em todas o adenovírus foi o agente etiológico identificado, podendo este facto estar relacionado com provável surto infeccioso. Todas as crianças apresentavam tosse persistente, pieira ou ambas antes do diagnóstico. Na altura do diagnóstico, 7 (80%) tinham já má evolução ponderal e 3 (30%) hipocrastismo digital. A idade de diagnóstico variou

### Results

Our sample consisted of 10 children; 6 males and 4 females. Table I shows the childrens' individual characteristics – gender, age at diagnosis, age at lung lesion, symptoms, imaging, aetiology and follow up.

The children were referred from different hospitals in the north of Portugal without having been definitively diagnosed. It is stressed that in 2002 all 5 children came from the Cávado river basin area and the aetiological agent identified in all of them was adenovirus, pointing to a possible infectious outbreak. All children presented persistent cough or wheezing or both before diagnosis. At diagnosis, 7 (80%) already had failure-to-thrive and 3 (30%) had digital clubbing. Age at diagnosis ranged from six months to three years and first respiratory symp-

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

**Quadro I** – Características clínicas de 10 crianças com o diagnóstico de bronquiolite obliterante

Caso	Idade da lesão pulmonar (meses)	Idade de diagnóstico (meses)	Sexo	Sintomas	Exame objectivo
1	6	36	M	Sibilância recorrente	SDR AP: sibilos e crepitações
2	9	14	M	Sibilância e tosse recorrentes	SDR com cianose Hipocratismo digital Má evolução ponderal AP: sibilos e crepitações
3	2	6	F	Sibilância e tosse recorrentes	SDR com cianose Má evolução ponderal AP: sibilos e crepitações
4	6	22	F	Sibilância recorrente	Má evolução ponderal AP: sibilos e crepitações
5	18	24	M	Sibilância recorrente	Hipocratismo digital Má evolução ponderal AP: sibilos
6	7	11	M	Tosse crónica	AP: sibilos e crepitações
7	6	11	F	Sibilância recorrente	Má evolução ponderal AP: sibilos e crepitações
8	4	15	M	Sibilância e tosse recorrentes	SDR Má evolução ponderal AP: Diminuição à direita Sibilos e crepitações
9	4	4	M	Sibilância e tosse recorrentes	SDR Hipocratismo digital Má evolução ponderal AP: sibilos e crepitações
10	1	13	F	Sibilância e tosse recorrentes	SDR Má evolução ponderal AP: sibilos e roncos

AP – auscultação pulmonar; SDR – síndrome de dificuldade respiratória

entre os seis meses e os três anos e a idade das primeiras manifestações respiratórias ocorreram, invariavelmente, antes dos dois anos.

O evento inicial que conduziu ao aparecimento de BO na maioria das crianças foi uma pneumonia. Em 9 casos foi possível identificar o agente causal através de técnicas de imunofluo-

toms invariably onset before patients were aged two years old.

The initial event which led to BO in the majority of children was pneumonia. It was possible to identify the causal agent in 9 cases, using immunofluorescent techniques on nasal-pharynx secretions at initial

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

**Table I** – Clinical characteristics of 10 bronchiolitis obliterans-diagnosed children

Case	Age at pulmonary lesion (months)	Age at diagnosis (months)	Sex	Symptoms	Objective exam
1	6	36	M	Recurrent wheezing	RDSLA: wheezes and crackles
2	9	14	M	Recurrent wheezing and cough	RDS with cyanosis Digital clubbing Failure to thrive LA: wheezes and crackles
3	2	6	F	Recurrent wheezing and cough	RDS with cyanosis Failure to thrive LA: wheezes and crackles
4	6	22	F	Recurrent wheezing	Failure to thrive LA: wheezes and crackles
5	18	24	M	Recurrent wheezing	Digital clubbing Failure to thrive LA: wheezes
6	7	11	M	Chronic cough	LA: wheezes and crackles
7	6	11	F	Recurrent wheezing	Failure to thrive LA: wheezes and crackles
8	4	15	M	Recurrent wheezing and cough	RDS Failure to thrive LA: decrease to the right. Wheezes and crackles
9	4	4	M	Recurrent wheezing and cough	RDS Digital clubbing Failure to thrive LA: wheezes and crackles
10	1	13	F	Recurrent wheezing and cough	RDS Failure to thrive LA: wheezes and snoring

LA – lung auscultation; RDS – respiratory distress syndrome

rescência em secreções nasofaríngeas aquando do evento inicial e/ou elevação de anticorpos séricos específicos em fases mais tardias da doença: cinco adenovírus, três vírus sincicial respiratório e um *parainfluenzae*. Duas das crianças com pneumonia por VSR estiveram co-infectadas pelo *Staphylococcus aureus*.

events and/or raised specific serum antibodies in the disease's later stages. The agents were five adenovirus, three respiratory syncytial virus (RSV) and one parainfluenza virus. Two of the children with RSV pneumonia were co-infected with *Staphylococcus aureus*.

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

**Quadro II** – Etiologia, achados imagiológicos e evolução em 10 crianças com o diagnóstico de bronquiolite obliterante

Caso	Rx pulmonar	TAC pulmonar	Etiologia	Outras informações
1	Reforço hilar bilateral	Vidro despolido Hiperinsuflação	Adenovírus	Cintilograma V/Q <i>Follow-up:</i> 48 meses
2	Hiperinsuflação Reforço hilar bilateral	Hiperinsuflação Reforço hilar bilateral	VSR	Cintilograma V/Q <i>Follow-up:</i> 108 meses
3	Hiperinsuflação Reforço hilar bilateral	Hiperinsuflação Reforço hilar bilateral	Adenovírus	Cintilograma V/Q <i>Follow-up:</i> 48 meses
4	Atelectasia	Atelectasia (LSD) Bronquiectasias	Desconhecido	<i>Follow-up:</i> 12 meses
5	Hiperinsuflação	Reforço hilar bilateral Bronquiectasias	Adenovírus	<i>Follow-up:</i> 12 meses
6	Hiperinsuflação Reforço hilar bilateral	Reforço hilar bilateral Bronquiectasias	Adenovírus	<i>Follow-up:</i> 12 meses
7	Hiperinsuflação Reforço hilar bilateral	Hiperinsuflação Reforço hilar bilateral	Adenovírus	<i>Follow-up:</i> 12 meses
8	Hiperinsuflação Reforço hilar bilateral Atelectasia	Hiperinsuflação Atelectasia pulmão direito	VSR	<i>Follow-up:</i> irregular
9	Hiperinsuflação Reforço hilar bilateral Atelectasia	Vidro despolido Atelectasia Bronquiectasias	VSR	<i>Follow-up:</i> 72 meses Morte
10	Reforço hilar bilateral	Reforço hilar bilateral	Parainfluenzae	<i>Follow-up:</i> 32 meses

LSD – lobo superior direito; VSR – vírus sincicial respiratório; V/P – ventilação/perfusão

Os achados radiográficos mais frequentemente encontrados consistiram no reforço hilar bilateral, em 3 casos, e padrão misto de infiltrados dispersos por ambos os campos pulmonares, hiperinsuflação e/ou atelectasias, nos 7 restantes. A tomografia computorizada (TAC) mostrou envolvimento bilateral em todos os casos, com hiperinsuflação e infiltrados difusos, imagens em vidro despolido (2), hiperinsuflação e imagens de atelectasia (6) e bronquiectasias (4). Três doentes efectuaram cintilograma de ventilação-perfusão, tendo sido demonstrado o típico padrão de defeito emparelhado.

Três crianças (Casos 2, 7 e 9) fizeram oxigenoterapia ( $O_2$ ) durante todo o período de se-

The most frequent radiological findings were bilateral hilar enlargement (3 cases) and mixed pattern of disperse infiltrates in both pulmonary fields and lung overinflation and/or atelectasis in the remaining 7. CT scan revealed bilateral involvement in all cases, with overinflation and diffuse infiltrates, ground glass pattern (2), overinflation and atelectasis patterns (6) and bronchiectasis (4). Three patients underwent ventilation-perfusion scintigraph and this showed the typical pattern of associated abnormalities.

Three children (cases 2, 7 and 9) were on oxygen therapy ( $O_2$ ) throughout the entire

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

**Table II** – Aetiology, imaging findings and evolution in 10 bronchiolitis obliterans-diagnosed children.

Case	Lung X ray	Lung CT scan	Aetiology	Other information
1	Bilateral hilar enlargement	Ground glass Overinflation	Adenovirus	V/Q scintigraph Follow-up: 48 months
2	Overinflation Bilateral hilar enlargement	Overinflation Bilateral hilar enlargement	RSV	V/Q scintigraph Follow-up: 108 months
3	Overinflation Bilateral hilar enlargement	Overinflation Bilateral hilar enlargement	Adenovirus	V/Q scintigraph Follow-up: 48 months
4	Atelectasis	Atelectasis (RUL) Bronchiectasis	Unknown	Follow-up: 12 months
5	Overinflation	Bilateral hilar enlargement Bronchiectasis	Adenovirus	Follow-up: 12 months
6	Overinflation Bilateral hilar enlargement	Bilateral hilar enlargement Bronchiectasis	Adenovirus	Follow-up: 12 months
7	Overinflation Bilateral hilar enlargement	Overinflation Bilateral hilar enlargement	Adenovirus	Follow-up: 12 months
8	Overinflation Bilateral hilar enlargement Atelectasis	Overinflation Right lung atelectasis	RSV	Follow-up: irregular
9	Overinflation Bilateral hilar enlargement Atelectasis	Ground glass Atelectasis Bronchiectasis	RSV	Follow-up: 72 months Death
10	Bilateral hilar enlargement	Bilateral hilar adenopathy	Parainfluenza	Follow-up: 32 months

RUL – right upper lobe; RSV – respiratory syncytial virus; V/Q – ventilation/perfusion

guiamento, 2 fizeram-no durante cerca de 18 meses (Casos 5 e 6), um durante 3 meses (Caso 3) e os restantes 4 casos não precisaram deste tratamento. Todas as crianças efectuaram corticoterapia por via inalatória e em 8 esta foi mantida durante todo o período de seguimento; os casos 3 e 10 realizaram este tratamento apenas durante um ano. Quanto à terapêutica broncodilatadora, todas as crianças a fizeram de modo intermitente em períodos de maior dificuldade respiratória. Todas as crianças tiveram acompanhamento nutricional, tendo duas delas necessitado sempre de suplementos nutricionais (Casos 2 e 9), e um caso durante cerca de 18 meses após o diagnóstico

follow-up period. Two children underwent this treatment for approx. 18 months (cases 5 and 6), 1 for 3 months (case 3) and the remaining 4 cases did not need this treatment. All children underwent inhaled corticotherapy, with 8 on this for the entire follow-up period and cases 3 and 10 on it for 1 year only. All the children used a bronchodilator intermittently during respiratory distress. All the children received nutritional monitoring, with 2 (cases 2 and 9) needing continued nutritional supplements, one for approx. 18 months after diagnosis (case 5). The remaining did not take any form of nutritional supplement.

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

(Caso 5); as restantes não efectuaram quaisquer suplementos calóricos.

O seguimento foi em média de 36 meses, revelando resolução clínica em 3 crianças e sintomas persistentes em 5. Uma criança morreu por falência respiratória progressiva.

### Discussão e conclusões

A BO da infância consiste na obstrução crónica do fluxo aéreo associada a lesão inflamatória das pequenas vias aéreas<sup>5</sup>. Em crianças imunocompetentes, surge, na maioria da vezes, na sequência de uma infecção vírica das vias aéreas inferiores, recebendo a designação de BO pós-infecciosa<sup>9</sup>. Não existem informações epidemiológicas a respeito da prevalência de BO; daí o interesse em agrupar e caracterizar conjuntos de doentes com este diagnóstico.

Histologicamente, o termo BO tem sido usado para descrever dois tipos de lesão bronquiolar: bronquiolite proliferativa e obstrutiva ou constritiva, sendo esta última a forma predominante<sup>5</sup>. Ela inclui um espectro de alterações morfológicas que variam desde a inflamação bronquiolar à peribronquiolar, e podem conduzir à obstrução completa dos bronquíolos por fibrose submucosa.

Embora a descrição inicial de BO tenha sido feita há cerca de um século, os aspectos respeitantes à sua patogenia permanecem desconhecidos ou duvidosos. Estudos em modelos animais de BO pós-transplante e em adultos transplantados indicam que células T CD4+ e CD8+ poderão estar envolvidas na patogénesis das lesões fibróticas das vias aéreas<sup>10,11</sup>. Mauad e colegas demonstraram que as células predominantes em peças de biópsia pulmonar de crianças com BO eram linfócitos T CD3+, com prevalência do subtipo CD8+, mas o significado destes achados ainda está por determinar<sup>12</sup>.

Follow-up was for an average of 36 months. Three children showed clinical resolution and 5 continued symptoms. One child died due to progressive respiratory failure.

**Não existem informações epidemiológicas a respeito da prevalência de BO**

### Discussion and conclusions

Childhood BO is a chronic obstruction of the airflow associated to inflammatory lesion of the small airways<sup>5</sup>. It usually follows a viral infection of the lower airways in immunocompetent children and is thus diagnosed as post-infectious BO<sup>9</sup>. As there is no epidemiological information on the prevalence of BO, there is a consequent interest in grouping and mapping patient populations diagnosed with this condition.

The term BO is used histologically to describe two types of bronchiolar lesions; proliferative bronchiolitis and obstructive or constrictive bronchiolitis. The latter form is predominant<sup>5</sup> and has a range of morphological abnormalities from bronchiolar to peribronchiolar inflammation and can lead to complete obstruction of the bronchioles by submucosal fibrosis.

Even though the initial description of BO was made around a hundred years ago, some aspects of its pathogenesis remain unknown or shrouded in doubt. Studies of post-transplant BO in animal models and in transplanted adults indicate that the T CD4+ and CD8+ cells may be involved in the pathogenesis of fibrotic lesions of the airways<sup>10,11</sup>. While Mauad *et al* showed that the predominant cells involved in lung biopsy of children with BO were T CD3+ lymphocytes, with a subtype CD8+ prevalence, the significance of this finding has still not yet been determined<sup>12</sup>.

**Os aspectos respeitantes à sua patogenia permanecem desconhecidos ou duvidosos**

---

**O adenovirus tipo 7 tem sido associado aos casos mais graves e fatais**

A cadeia de eventos conducentes à cronicidade das lesões é desconhecida. É provável que as lesões iniciais resultem da agressão do epitélio e necrose local, com exposição submucosa, proliferação de miofibroblastos e consequente deposição de colagénio e mucopolissacáridos<sup>12</sup>. Pensa-se que a infecção latente por vírus, nomeadamente por adenovírus, poderá condicionar a expressão de genes que amplificam a resposta imunológica. Na América do Sul, região de grande prevalência de BO, o adenovírus tipo 7 tem sido associado aos casos mais graves e fatais<sup>8</sup>. Mecanismos vários, como os de mimetismo molecular, desequilíbrio dos perfis Th1/Th2 e exposição de auto-epitópos durante episódios infecciosos agudos poderão contribuir para a persistência da resposta inflamatória<sup>12</sup>. O estabelecimento da doença e a sua gravidade parecem estar dependentes da interacção destes múltiplos factores, como seja a carga viral, a resposta imunológica e factores genéticos e ambientais. Espera-se que o desenvolvimento de modelos animais de BO pós-infecciosa venha contribuir para o melhor conhecimento da importância relativa de cada um deles.

Apesar de no passado a maioria dos autores considerar imprescindível a confirmação histológica do diagnóstico de BO, hoje, a realização sistemática de biópsia pulmonar para estabelecimento do diagnóstico definitivo tem sido posta em causa, devido à potencial morbidade e mortalidade cirúrgica em doentes de risco<sup>13,14</sup>. Perante história de infecção prévia, clínica compatível com BO pós-infecciosa e alterações específicas na TAC torácica, e depois de excluídas outras causas possíveis através de estudo imunológico, teste de suor, prova tuberculínica e, eventualmente, broncofibroscopia, a execução de biópsia pulmonar é habitualmente dispensável. Estudos comparativos entre achados radio-

The chain of events triggering chronic lesions is unknown. It is likely that the initial lesions stem from trauma to the epithelium and local necrosis with submucosal exposition, microblast proliferation and subsequent deposit of collagen<sup>12</sup>. It is believed that latent virus infection, particularly adenovirus, could condition the expression of genes which increase the immunological response. In South America, a region with a high rate of BO, the type 7 adenovirus has been associated with the most serious and fatal cases<sup>8</sup>. A series of mechanisms, such as molecular mimetism, an imbalance in the Th1/Th2 profiles and exposition of auto-epitopes during acute infectious episodes could contribute to the persistence of the inflammatory response<sup>12</sup>. The onset of the disease and its degree of severity seem to depend on the interplay of this set of factors, along with the viral load, immunological response and genetic and environmental factors. It is hoped that developing animal models of post-infectious BO will add to the store of knowledge on the relative importance of each factor.

While previously the majority of authors considered histological confirmation of a BO diagnosis a must, there is doubt today over the systematic use of lung biopsies to establish a definitive diagnosis due to the possible surgical morbidity and mortality for patients at risk<sup>13,14</sup>. Lung biopsy is not usually needed in the face of history of prior infection, clinical picture suggestive of post-infectious BO, specific CT scan abnormalities and once immunology studies, sweat tests, TB tests and bronchofibroscopy have excluded other possible causes. Studies comparing radiology and histology findings have supplied

---

**O estabelecimento da doença e a sua gravidade parecem estar dependentes da interacção destes múltiplos factores**

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

lógicos e achados histológicos forneceram evidência clínica suficiente para justificar a opção por esta atitude mais conservadora, tanto mais que a biópsia pulmonar nem sempre confirma o diagnóstico<sup>5,8,13-20</sup>. Devido à heterogeneidade da distribuição das lesões pulmonares, o material obtido pode conter alterações histopatológicas leves difíceis de valorizar<sup>15-18</sup>. É importante realçar que a biópsia pulmonar é importante noutras contextos, nomeadamente em doentes transplantados, onde é necessário distinguir entre infecção e rejeição.

Tal como o proposto por outros<sup>9,14,16,19,20</sup>, na presente série o diagnóstico baseou-se na co-existência de: (1) história de doença obstrutiva aguda das vias aéreas numa criança previamente saudável; (2) obstrução das vias aéreas detectada por exame físico e/ou provas de função pulmonar durante mais de seis semanas após o evento inicial, independentemente da terapêutica broncodilatadora ou com corticóides; (3) imagem tomográfica sugestiva, nomeadamente padrão em mosaico e/ou bronquiectasias; (4) exclusão de outras patologias pulmonares obstrutivas, como fibrose quística, tuberculose, malformações congénitas e infecção por vírus da imunodeficiência humana. Nenhuma das crianças efectuou biópsia pulmonar, visto a apresentação clínica e radiológica ser típica de BO.

Após o episódio agudo inicial, todas as crianças com o diagnóstico de BO apresentavam tosse e/ou pieira, que se tornaram crónicas apesar de adequado tratamento da infecção respiratória inicial. A gravidade clínica aquando do diagnóstico pode relacionar-se com o facto de serem crianças referenciadas de outras instituições, o que justifica que 80% tivessem já má evolução ponderal e 30% hipocratismo digital. Existe um largo espectro de alterações radiográficas na BO, mas a hiperinsuflação parece ser a característica mais consistente devi-

sufficient clinical evidence to justify opting for a more conservative attitude, especially as lung biopsy does not always confirm diagnosis<sup>5,8,13-20</sup>. As the lung lesions have a heterogeneous distribution, the material obtained may contain only slight histopathological abnormalities which are difficult to assess<sup>15-18</sup>. It is important to stress the worth of lung biopsy in achieving other aims, particularly distinguishing between infection and rejection in transplanted patients.

As other researchers suggested<sup>9,14,16,19,20</sup>, diagnosis in our series was based on the co-existence of (1) a history of acute obstructive disease of the airways in a previously healthy child; (2) obstruction of the airways detected via physical examination and/or lung function tests for more than six weeks after the initial event, independent of bronchodilation or corticoid therapy; (3) a suggestive CT scan, especially mosaic pattern and/or bronchiectasis; (4) the exclusion of other obstructive pulmonary pathologies such as cystic fibrosis, tuberculosis, congenital abnormalities and HIV infection. None of the children underwent a lung biopsy as their clinical and radiology presentations were typical of BO.

All the BO-diagnosed children presented with cough and/or wheezing after the initial acute episode and these became chronic, despite adequate initial respiratory infection treatment. The clinical severity of the diagnosis could be connected to the fact that the children were referred from other institutions, meaning 80% already had failure to thrive and 30% digital clubbing.

While a wide range of radiology abnormalities is seen in BO, overinflation seems to be the most consistent characteristic due to

**Existe um largo espectro de alterações radiográficas**

**O adenovírus (...) foi a causa mais importante de BO nesta série**

do à natureza obstrutiva do processo<sup>7</sup>, tendo sido este o padrão radiológico encontrado em sete casos da série. A TAC torácica mostrou espessamento brônquico, associados nalguns casos a padrão de mosaico, bronquiectasias ou atelectasia, tal como foi descrito noutras séries<sup>3,5,13-16</sup>.

O adenovírus, tal como noutros estudos, foi a causa mais importante de BO nesta série, particularmente quando a infecção ocorreu antes dos 2 anos<sup>8,9,21</sup>. Apesar de a relação de causalidade entre VSR e BO ser questionada por alguns autores, este foi o agente identificado na fase inicial em 3 casos, facto também descrito em séries da América Latina e Ásia<sup>8,15</sup>. A co-infecção pelo *Staphylococcus aureus* e a ventilação mecânica poderão ter contribuído para a evolução deletéria de dois casos de pneumonia a VSR. Outros agentes etiológicos implicados em alguns casos de BO, nomeadamente os vírus *parainfluenza* e *influenza*, o vírus do sarampo e o *Mycoplasma pneumoniae*<sup>15,19</sup>, tiveram pouco significado nesta série.

O estudo complementar de diagnóstico efectuado incluiu, em todos os doentes, teste de suor e estudo imunológico. A cintilografia de ventilação e perfusão (V/Q) e a broncoscopia flexível foram efectuadas de acordo com critérios do médico assistente. Na cintilografia de perfusão, as áreas hipoperfundidas correspondem a regiões com vasoconstrição hipóxica, visualizadas na radiografia de tórax como áreas hiperlucentes ou hiperinsufladas. É de realçar que a sua realização pode não ser viável em doentes hipóxicos. Na presente série não foi efectuado estudo funcional respiratório sistemático, devido a dificuldades técnicas.

O tratamento da bronquiolite obliterante ainda não está universalmente estabelecido. Tal como na maioria dos serviços de pneumologia pediátrica, utilizámos a combinação de corti-

the obstructive nature of the process.<sup>7</sup> This was the radiology pattern found in seven cases in our series. The chest CT scan showed bronchial thickening, associated in some cases with mosaic pattern, bronchiectasis or atelectasis, as other series have described<sup>3,5,13-16</sup>.

In our study, as in others, adenovirus was the major cause of BO, especially when the infection onsets before the age of 2 years old<sup>8,9,21</sup>. Although some authors question the causal link between RSV and BO, this was the agent identified in the initial stage in 3 cases. Latin American and Asian series have also described this finding<sup>8,15</sup>. *Staphylococcus aureus* co-infection and mechanical ventilation may also have contributed to the worsening seen in two cases of RSV-pneumonia. Other aetiological agents implicated in some BO cases, particularly parainfluenza and influenza viruses, the Varicella zoster virus and *Mycoplasma pneumoniae*<sup>15,19</sup>, were not very significant in our series.

Every patient underwent complementary diagnostic studies which included sweat testing and immunological study. The ventilation-perfusion scintigraph and flexible bronchoscopy were performed in line with physician criteria. The hypoperfused areas in perfusion scintigraphy show the hypoxic vasoconstriction areas. These are seen on the chest X ray as hyperlucent or overinflated areas. It is stressed that they may not be visible in hypoxic patients. A systematic lung function study was not undertaken in our study due to technical difficulties.

There is as yet no universal consensus on how to treat bronchiolitis obliterans. We use a combination of inhaled corticoids and bronchodilators, as do the majority of Paed-

**O tratamento da bronquiolite obliterante ainda não está universalmente estabelecido**

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

cóides e broncodilatadores por via inalatória. Na criança não há ensaios clínicos que demonstram o benefício do uso de corticóides na evolução da doença, mas dados do adulto sugerem um possível efeito na modelação do processo inflamatório inicial<sup>22</sup>. O seu uso por período prolongado não tem como intuito reverter a obstrução das vias aéreas, pois esta é fixa, mas antes reduzir a hiperreactividade e a broncoconstricção que possam surgir durante intercorrências infecciosas, permitindo maior estabilidade clínica<sup>8</sup>. Alguns autores, como Zhang e colegas, optam pelo uso sistemático de corticóides, argumentando que a sua deposição nas vias aéreas periféricas, quando se usa a via inalatória, é muito dificultada pela obstrução das vias aéreas<sup>23</sup>. Na ausência de benefício claramente demonstrado, esta atitude terá de ser ponderada individualmente, face aos efeitos laterais nocivos. Como alternativa, poder-se-á optar por pulsos de metilprednisolona, cada 30 dias, de modo a tentar reduzi-los<sup>15</sup>.

Muitas crianças necessitam de oxigénio ( $O_2$ ) suplementar por períodos prolongados, e algumas permanentemente, facto este também verificado nesta série. Geralmente, as concentrações de  $O_2$  necessárias para manter as saturações acima de 94% são baixas ( $FiO_2$  de 0,25 a 0,4) e podem ser obtidas através de aparelhos portáteis. Verificou-se que a nossa instituição tem vindo a adoptar esta prática.

Assim como noutras doenças pulmonares crónicas, o consumo energético é elevado. Na nossa série de doentes procurou-se fornecer um aporte calórico e energético adequado, baseado na avaliação individual em consulta especializada, com vista a manter uma evolução estaturo-ponderal adequada à idade.

A vantagem do uso de outras medidas de suporte está por demonstrar cientificamente<sup>23</sup>. A fisioterapia foi usada na tentativa de melhorar a ex-

ecutive Pulmonology Units. There have been no clinical trials in children showing the benefit of using corticoids throughout the disease, but adult data suggest a possible effect on the modelling of the initial inflammatory process<sup>22</sup>. Prolonged corticoid use cannot reverse the obstruction of the airways as this is fixed, but it does reduce the hyperreactivity and bronchoconstriction which can onset during infectious intercurrences and provide greater clinical stability<sup>8</sup>. Some authors such as Zhang *et al* opt for the systemic use of corticoids, arguing that their deposit in the peripheral airways when inhaled is made difficult by the obstruction of the airways<sup>23</sup>. As there is no clearly demonstrated benefit, this has to be considered on a case-by-case basis, bearing the harmful side effects in mind. Pulse methylprednisolone can be used as an alternative, given every 30 days to try to reduce them<sup>15</sup>.

Many children need supplementary oxygen ( $O_2$ ) for prolonged periods. Some children need it permanently, as was seen in our series. The  $O_2$  concentrations necessary to keep saturations above 94% are generally low ( $FiO_2$  0.25 – 0.4) and can be obtained using portable devices. Our institution has adopted this practice.

There is increased energy consumption, as in other chronic lung diseases. In our patient series we sought to provide a suitable nutritional and energy approach, based on individual assessment at specialist appointments, aiming to maintain an age-proportionate height-weight relationship.

The advantages in using other supportive treatments have been scientifically shown<sup>23</sup>. Physiotherapy is used to try to improve se-

---

**Muitas crianças necessitam de oxigénio ( $O_2$ ) suplementar por períodos prolongados, e algumas permanentemente**

**O prognóstico da BO é variável e depende da gravidade inicial**

pulsão de secreções, sobretudo nos doentes com bronquiectasias, e de reexpandir áreas atelectásicas. Os antibióticos foram prescritos apenas em períodos de agravamento, com base em critérios clínicos e laboratoriais, pois nunca foi demonstrado que o seu uso continuado seja vantajoso. Em todos os doentes deu-se ênfase às medidas preventivas de infecção, procurando cumprir o plano de imunizações que incluiu a vacina anual da gripe, e evitando a frequência de infantários ou creches na fase inicial da doença, de maior instabilidade clínica,

O prognóstico da BO é variável e depende da gravidade inicial. Alguns doentes têm evolução desfavorável, mas a maior parte deles tem bom prognóstico, com melhoria gradual da qualidade de vida e função respiratória, mantendo sinais de hiperreactividade brônquica<sup>7</sup>. Na série de 31 doentes seguidos por Zhang e colegas, 22,6% apresentaram remissão clínica, mas em 67,7% houve persistência dos sintomas e sinais e 9,7% deles morreram<sup>23</sup>. Na presente amostra, a evolução clínica foi semelhante e variou de dificuldade respiratória leve ou moderada até à morte por insuficiência respiratória, num caso. Uma das crianças apresenta ainda insuficiência respiratória grave, com necessidade contínua de O<sub>2</sub> suplementar. É importante encarar com precaução a melhoria clínica, pois a rede vascular periférica da circulação pulmonar, dependente da artéria pulmonar, encontra-se em desenvolvimento até aos 8-10 anos de idade, beneficiando portanto do máximo de ventilação que se lhes possa fornecer. Por este facto, deve-se manter seguimento prolongado destes doentes.

Esta entidade deve merecer atenção por parte dos médicos, dado que é mais comum do que se imaginava. O reconhecimento rápido do diagnóstico em criança com sintomas respiratórios persistentes após infecção das vias aéreas inferiores, aliado ao tratamento de

cretion expulsion, particularly in bronchiectasis patients and to re-expand atelectatic areas. Antibiotics are prescribed only during worsened periods, based on clinical and laboratory criteria, as prolonged use advantages have never been shown. In all patients emphasis was laid on measures to prevent infection, aiming to adhere to the immunisation programme. This includes an annual 'flu vaccine and not attending infant or play school in the early stage of the disease of greater clinical instability.

BO prognosis is variable and depends on the initial severity. While some patients may have a poor course, the majority have a good prognosis, with a gradual improved quality of life and lung function, maintaining signs of bronchial hyperreactivity<sup>7</sup>. In the series of 31 patients followed up by Zhang *et al*, 22.6% went into clinical remission, but 67.7% had persistent symptoms and signs and 9.7% died<sup>23</sup>. The clinical course was similar in our sample, and respiratory difficulty varied from mild to moderate to death caused by respiratory failure (one case). One child still has severe respiratory failure, needing continued supplementary O<sub>2</sub>. It is important to treat clinical improvement with caution as the peripheral pulmonary circulation vascular network, which depends on the pulmonary artery, is still developing at 8-10 years of age and thus benefits from the maximum amount of ventilation supplied. This is why these patients should have prolonged follow up.

This condition should receive physician attention as it is more common than previously believed. Rapid recognition of this diagnosis in children with persistent respiratory symptoms following infection of the lower airways, coupled with supportive treatment

**Deve-se manter seguimento prolongado destes doentes**

## BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA NA CRIANÇA

Ana Luísa Lobo, Micaela Guardiano, Teresa Nunes, Inês Azevedo, Luísa Guedes Vaz

suporte que inclui oxigenoterapia e plano nutricional adequado, bem como tratamento agressivo de infecções respiratórias intercorrentes, poderão contribuir para melhorar a evolução clínica destas crianças.

including oxygen therapy and a suitable nutritional plan along with aggressive treatment of intercurrent respiratory infections could contribute to improving the clinical course of these children.

### Bibliografia / Bibliography

1. Wright JL, Cagle P, Chung A, *et al.* Diseases of small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:240-62.
2. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1998;93:460-6.
3. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 1:611-22.
4. Popper H. Bronchiolitis, an update. *Virchows Arch* 2000;437:471-81.
5. Mauad T, Dolhnikoff M; Sao Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(6):466-74.
6. Calabria MD. Bronchiolitis obliterans in the child. *Allergol Immunopathol* 1995; 23:267-70.
7. Chan PWK, Muridan R, DeBruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology* 2000; 5:369-75.
8. Teper A, Fischer GB, Jones MH. Respiratory sequela of viral disease: from diagnosis to treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (Suppl 2):S187-94.
9. Zhang L, Abreu e Silva F. Bronquiolite obliterante em crianças. *J Pediatr (Rio J)* 2000; 76(3):185-92.
10. Higuchi T, Jaramillo A, Kaleem Z, Patterson GA, Mohanakumar T. Different Kinetics of obliterative airway disease development in heterotopic murine tracheal allografts induced by CD4+ and CD8+ Tcells. *Transplantation* 2002; 74: 998-1005.
11. Snell GI, Ward C, Wilson JW, Orsida B, Williams TJ, Walters EH. Immunopathological changes in the airways of stable lung transplant recipients. *Thorax* 1997; 52: 1762-6.
12. Mauad T, T, Van Schadewijk A, Schrumpf J, Hack CE, Fernezian S, Garrippo AL, Ejzenberg B, Hiemstra PS, Rabe KF, Dolhnikoff M; Sao Paulo BO Study Group. Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:233-9.
13. Eber CD, Stark P, Bertozzi P. Bronchiolitis obliterans on high-resolution CT. A pattern of mosaic oligemia. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:853-6.
14. Lau DM, Siegel MJ, Hildebolt CF, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome: Thin-section CT diagnosis of obstructive changes in infants and young children after lung transplantation. *Radiology* 1998; 208:783-8.
15. Kim CK, Kim SW, Kim JS, *et al.* Bronchiolitis obliterans in the 1990 in Korea and the United States. *Chest* 2001; 120(4):1101-6.
16. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary functional sequelae. *Pediatr Radiol* 1998; 28:23-9.
17. Ferkol TW, Davis PB. Bronchiectasis and Bronchiolitis Obliterans. *In:* Taussing L (ed). *Pediatric Respiratory Medicine*. Saint Louis: Mosby; 1999; 784-92.
18. Kramer MR, Stoher C, Whang JL, *et al.* The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung transplantation: Low yield of transbronchial lung biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:675-81.
19. Milner AD, Murray M. Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. *Thorax* 1989; 44:1-5.
20. Hardy KA. Obliterative Bronchiolitis. *In:* Hilman BC (ed.). *Pediatric Respiratory Disease: diagnosis and treatment*. Philadelphia: Saunders 1993; 218-21.
21. Costa T, Alves V, Nunes T, *et al.* Infecção pulmonar por adenovírus. Experiência da Unidade de Pneumologia Pediátrica. *Acta Pediátrica Portuguesa* 1999; 30:185-90.
22. Epler GR, Colby TV, Macloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312:152-8.
23. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, *et al.* Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29(5):341-50.