

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LE MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI IN ETÀ PEDIATRICA (CHILDs)

La diagnosi delle chILDs

Trattamento delle interstiziopatie polmonari
nell'età pediatrica

Un bambino con tachipnea

Caso Clinico: Juvenile Systemic Sclerosis con iniziale
interessamento polmonare

La bronchiolite obliterante: cosa c'è di nuovo!

Tachipnea persistente in un lattante:
un caso di iperplasia delle cellule neuroendocrine
dell'infanzia (NEHI)
Un caso di Churg-Strauss

FAQ- Frequently Asked Questions

Congresso Inaugurale della COST Action CA16125
ENTeR-child: una breve recensione

CHILD-EU. Orphans Unite: child better together.
European Management Platform for Childhood
Interstitial Lung Diseases



INDICE

Editoriale

View Point

Deborah Snjders

La diagnosi delle chILDs

Nicola Ullmann, Virginia Mirra, Claudio Cherchi, Alessandro Onofri, Renato Cutrera

Trattamento delle interstiziopatie polmonari nell'età pediatrica

Roberta Cenedese, Martina Lazzarin, Snijders Deborah

CASI CLINICI

Un bambino con tachipnea

Paolo Del Greco, Claudia Calogero, Grazia Fenu, Cristina Beltrami, Chiara Caparrelli, Maria Alice Donati, Stefano Avenali, Anna Maria Buccoliero, Matteo Della Monica, Barbara Maria Bergamini, Enrico Lombardi

Juvenile Systemic Sclerosis con iniziale interessamento polmonare

Antonino Francesco Capizzi, Giuseppe Fabio Parisi, Claudia Sette, Marta Mazzoni, Oliviero Sacco

La bronchiolite obliterante: cosa c'è di nuovo!

Vittorio Romagnoli, Alessandro Volpini, Silvia Angeloni, Federica Zallocco, Salvatore Cazzato

Tachipnea persistente in un lattante: un caso di iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI)

Mara Lelii, Raffaella Pinzani, Nicola Bonelli, Maria Francesca Patria

Un caso di Churg-Strauss"

Paola Gallo, Alessandra Iacono, Lisa Pecorari

FAQ- FREQUENTLY ASKED QUESTIONS

Deborah Snjders

HIGHLIGHT FROM PRAGUE - INTERNATIONAL MEETING COST

Congresso Inaugurale della COST Action CA16125 ENTeR-child: una breve recensione

Nicola Ullmann, Salvatore Fasola, Enrico Lombardi, Federica Pezzuto, Deborah Snijders, Stefania La Grutta

CHILD-EU: Orphans Unite: chILD better together European Management Platform for Childhood Interstitial Lung Diseases

Matthias Griese

COST|ACTION. "European network for translational research in children's and adult interstitial lung disease". CA 16125 ENTeR-child

Deborah Snjders

Pneumologia Pediatrica

Volume 17, n. 68 - dicembre 2017

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2017 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di dicembre 2017

3

7

14

23

28

33

44

51

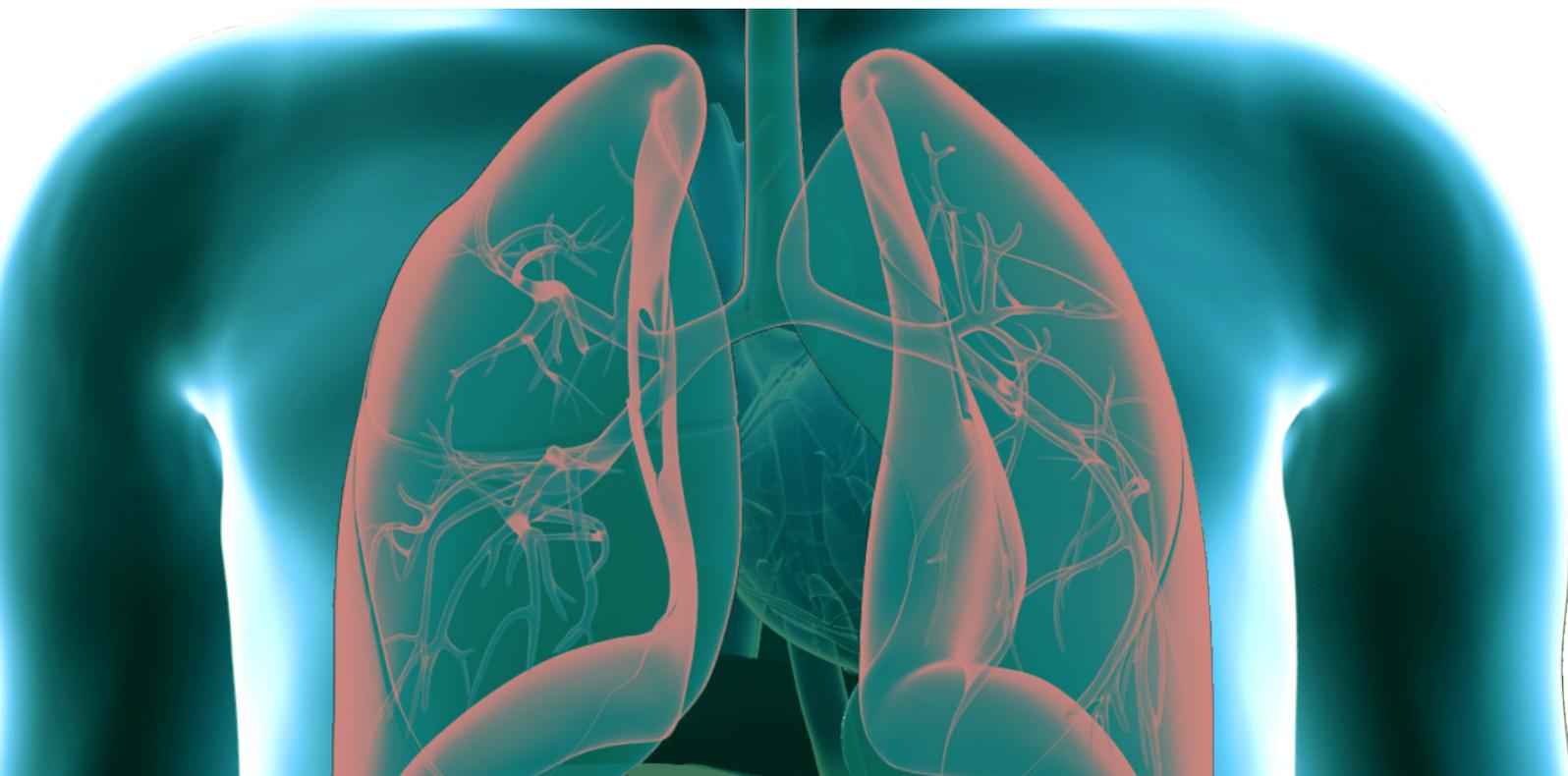
55

58

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LE MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI
IN ETÀ PEDIATRICA (CHILDS)

Relazioni



La diagnosi delle chILDs

Diagnostic approach to the infant and child with interstitial lung diseases

Nicola Ullmann, Virginia Mirra, Claudio Cherchi, Alessandro Onofri, Renato Cutrera

Unità Operativa Complessa di Broncopneumologia, Area Semi-intensiva Pediatrica, Medicina del sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero (DPUO), Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, IRCCS, Roma, Italia

Corrispondenza: Nicola Ullmann **email:** nicola.ullmann@opbg.net

Riassunto: La malattia polmonare interstiziale nei bambini (chILD) è una patologia rara e la maggior parte dei centri vedrà solo alcuni casi/anno. La diagnostica differenziale è ampia ed arrivare alla diagnosi corretta in tempi utili per avviare il giusto trattamento e *follow-up* è spesso complesso. Vi sono ancora molte incertezze sulle indagini (invasive e non) più appropriate e mancano dei protocolli condivisi in ambito pediatrico.

Questo manoscritto riporta una proposta di iter diagnostico con le varie possibili indagini, la cui esecuzione va modulata sulla base delle condizioni cliniche e del grado di malattia del bambino affetto. L'approccio diagnostico deve inevitabilmente iniziare con un'accurata anamnesi e l'esame obiettivo, cui seguono esami ematochimici, ecocardiografia e test di funzionalità polmonare. Dal punto di vista strumentale è essenziale eseguire la tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace in centri specialistici. Laddove fosse utile al fine di stabilire una diagnosi precisa, possono essere incluse anche le indagini genetiche, la broncoscopia e la biopsia polmonare. In attesa di protocolli europei condivisi, l'obiettivo di quest'articolo non è suggerire ai medici un *iter* terapeutico, che comunque va modulato caso per caso, ma presentare una breve sintesi delle varie possibilità diagnostiche che, ad oggi, dovrebbero essere offerte a tutti i bambini affetti da chILD.

Parole chiave: malattie interstiziali polmonari, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva, deficit di surfattante, proteinosi alveolare polmonare, bambini.

Summary: Interstitial lung disease in children (chILD) is a rare condition and most centers will only see a few cases/year. A wide differential diagnosis need to be considered and an early diagnosis is difficult but essential to start a correct treatment and follow-up. The most appropriate investigations, invasive and not, are still under debate, and shared protocols in children are still lacking.

This manuscript presents a proposal for a diagnostic approach with all the available investigations, which needs to be modulated on the basis of the patient's clinical conditions and severity of the disease. The diagnostic approach should always start with a detailed medical history and clinical examination, that should be followed by blood tests, echocardiography and pulmonary function tests. From an instrumental point of view, it is essential to perform a high-resolution chest computed tomography in specialized centers. Where useful, examinations can also include genetic investigations, bronchoscopy and lung biopsy, in order to establish a precise diagnosis.

Waiting for shared European protocols, the aim of this article is not to suggest a therapeutic approach to clinicians, but to present a brief summary of the various diagnostic possibilities that should be offered to all infants and children with chILD.

Key words: interstitial lung diseases, chronic obstructive pulmonary disease, surfactant dysfunction, pulmonary alveolar proteinosis, children.

INTRODUZIONE

La malattia polmonare diffusa (DLD) ad esordio in età infantile comprende un gruppo eterogeneo di patologie respiratorie che coinvolgono il parenchima polmonare e interferiscono con lo scambio dei gas respiratori a causa di un'ampia alterazione dell'architettura delle vie aeree, degli alveoli e del compartimento interstiziale (1). Nella maggior parte dei casi, la DLD esordisce con un quadro di insufficienza respiratoria, associata o meno ad altri segni e/o sintomi quali tachipnea, ipossiemia, retrazioni toraciche, tosse, intolleranza allo sforzo fisico, scarsa

condizioni del paziente, cercando di mantenere il grado di saturazione basale (6).

Come vedremo più avanti, l'analisi genetica tramite semplice prelievo ematico può talvolta ovviare alla necessità di studi più invasivi come la biopsia polmonare e quindi dovrebbe essere considerata nel caso il sospetto clinico si indirizzi verso una specifica patologia (2).

La diagnostica per immagini del polmone permette di mettere in evidenza il grado di estensione della malattia, ma non è chiara la sua correlazione con la gravità della malattia, con la risposta alla terapia o con la prognosi.

La figura 1 rappresenta una schematizzazione dell'algoritmo diagnostico per il paziente con chILD.

ECOCARDIOGRAFIA E TEST DI FUNZIONALITÀ POLMONARE

L'ecocardiografia dovrebbe essere un'indagine precoce per escludere cardiopatie che possano mimare quadri clinici da pneumopatia e per identificare lo sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare. Quest'ultima, ove presente, deve essere diagnosticata precocemente e trattata in collaborazione con i cardiologi pediatri.

Eseguire prove di funzionalità respiratoria (PFR) affidabili nei bambini piccoli è particolarmente complesso. Per quanto il quadro restrittivo sia maggiormente associato alla chILD, possono essere presenti anche *pattern* ostruttivi. I risultati delle PFR non sono specifici per la diagnosi di una particolare chILD e devono essere associati ad altri esami diagnostici, come ad esempio la TC ad alta risoluzione (HRCT), sia nella valutazione iniziale, sia nella valutazione della risposta terapeutica e della progressione della malattia (2). Il ruolo delle PFR anche nei bambini più grandi non è chiaro in mancanza di modelli di riferimento sufficientemente standardizzati. L'iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI) è caratterizzata da un pattern di iperinflazione e ostruzione del flusso aereo.

Il modello abituale tipico delle chILD è classicamente restrittivo, con FEV₁ ed FVC ridotti, rapporto FEV₁/FVC normale o addirittura elevato e volumi polmonari ridotti. La diffusione del monossido di carbonio è solitamente ridotta e, se elevata, si deve sospettare un'emorragia polmonare. Un volume residuo elevato e un aumentato rapporto volume residuo/capacità polmonare totale sono indicativi di intrappolamento aereo. Infatti, come precedentemente detto, il bambino con chILD può presentare occasionalmente anche un quadro di tipo ostruttivo.

IMAGING POLMONARE

La radiografia del torace è in molti casi la prima indagine effettuata, ma non permette di giungere a una diagnosi specifica (7). In uno studio retrospettivo condotto su 48 bambini con DLD, la radiografia del torace era anormale in tutti i casi (8), con riscontro di infiltrati di tipo interstiziale nel 75% dei casi, opacità alveolari nell'8% e quadri misti nel 13%.

Nei pazienti con NEHI, la radiografia del torace si presenta nella maggior parte dei casi normale o mostra un quadro di iper-insufflazione polmonare o di ispessimento peribronchiale, in linea con l'interessamento delle vie aeree periferiche (9).

La TC definisce la presenza, l'estensione ed il pattern della malattia polmonare e, nel caso in cui vi sia indicazione, permette di identificare il sito della biopsia polmonare. In alcuni casi può essere diagnostica, ma più spesso è di supporto a una diagnosi che è confermata sulla base della storia clinica, delle indagini di laboratorio e talvolta del lavaggio broncoalveolare e/o della biopsia polmonare. Le linee guida suggeriscono l'esecuzione della TC torace ottenendo sezioni sottili, in modo da poter caratterizzare al meglio la natura e la distribuzione della malattia polmonare.

La figura 2 mostra la TC del polmone di un paziente affetto da chILD.

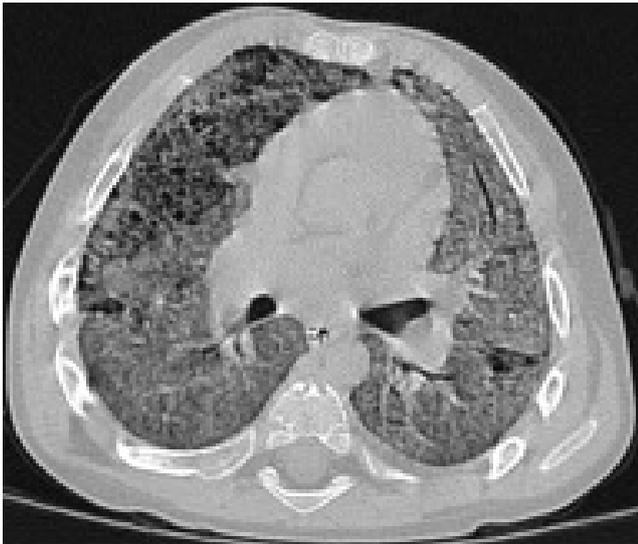


Fig. 2. Tomografia ad alta risoluzione del polmone in un paziente di 2 circa anni affetto da deficit del surfattante di tipo C. Evidenza di aree a vetro smerigliato bilateramente e di multiple aree di distruzione cistica a tipo "polmone ad alveare" localizzate ubiquitariamente.

movimento e/o alla sedazione. Tuttavia, attualmente non vi sono studi che paragonano questa tecnica alla HRCT standard o alla convenzionale TC nel bambino con chILD. Pertanto, al momento non vi è alcuna indicazione assoluta a riguardo, dal momento che sottoporre questi bambini a sedazione o anestesia significherebbe esporli ad un ulteriore rischio.

Le indagini di laboratorio non permettono di stabilire una diagnosi specifica di chILD. Tuttavia, consentono di escludere la presenza di co-morbidità e di rintracciare precocemente i segni di malattia sistemica. In particolare, è utile includere, in questi casi, esami ematologici ed indagini di laboratorio volte all'esclusione delle principali cause infettive ed allo studio dell'immunità e di condizioni di autoimmunità.

Nel corso degli ultimi anni un importante contributo alla diagnosi delle ILD è stato fornito dalla genetica, in particolare attraverso l'identificazione di nuove mutazioni che coinvolgono geni responsabili della produzione del surfattante. Mediante l'utilizzo di pannelli genetici preimpostati, attualmente è possibile identificare in breve tempo le principali cause genetiche associate a disfunzione del surfattante e ad altre patologie interstiziali, evitando l'utilizzo di esami più invasivi, come ad esempio la biopsia polmonare (11, 12). In Europa, in USA, in Australia e dal 2006 anche in Gran Bretagna è possibile ricercare mutazioni a carico delle proteine del surfattante (13). I principali geni coinvolti nei disordini della produzione del surfattante includono quelli per la produzione della proteina B (*SFTPB*), della proteina C (*SFTPC*), dell'*ATP binding cassette number A3* (*ABCA3*) e del *thyroid transcription factor-1* (*NKX2.1*). In particolare, in presenza di un neonato di età gestazionale ≥ 36 settimane affetto da insufficienza respiratoria acuta rapidamente progressiva non spiegata da altre cause e che non risponde alle terapie convenzionali, è molto raccomandata l'esecuzione di un approfondimento genetico, escludendo in particolare mutazioni a carico di *SFTPB* e *ABCA3*. Allo stesso modo, in presenza di un bambino più grande con malattia polmonare interstiziale non identificata e storia familiare positiva per malattie respiratorie croniche o distress respiratorio infantile, è opportuno richiedere l'analisi genetica per *SFTPC* e *ABCA3* (2).

L'espressione fenotipica è variabile tra i vari geni coinvolti. I portatori di mutazioni a carico di *SFTPB* presentano prevalentemente distress respiratorio neonatale, quelli con mutazioni di *ABCA3* e *SFTPC* mostrano una presentazione e un decorso clinico variabile da caso a caso, mentre quelli con mutazioni di *NKX2.1* presentano prevalentemente disordini neurologici ed ipotiroidismo congenito (2, 13, 14).

Nell'esecuzione della TC del torace è sempre importante seguire un protocollo pediatrico, in modo da minimizzare l'esposizione a radiazioni (2). Inoltre, anche la qualità delle immagini è fondamentale per un corretto orientamento diagnostico. Tuttavia, spesso ciò è difficile da realizzare dato il frequente esordio molto precoce della malattia e la scarsa collaborazione dei bambini. Per tale motivo, in alcuni casi è necessario ricorrere alla sedazione, anche se la comparsa di aree atelettiche secondarie all'anestesia può rappresentare un fattore confondente. Per ovviare a queste problematiche, in caso di necessità di sedazione si può far ricorso a tecniche ventilatorie che incrementano il reclutamento alveolare (10).

La HRCT ventilata controllata è una tecnica che facilita l'identificazione delle aree di intrappolamento aereo e a vetro smerigliato del polmone, mascherando gli artefatti dovuti al

In considerazione di tale avanzamento diagnostico, nel corso degli ultimi anni la richiesta di indagini genetiche è aumentata in maniera esponenziale. In una review che ha analizzato in maniera retrospettiva il fenomeno in un periodo di 5 anni, è stato dimostrato che solo nel 7.5% dei casi è possibile giungere ad una diagnosi definitiva, ovvero solo in 25 casi su 427 nei quali era richiesto un approfondimento genetico (13).

Come già detto, talvolta l'analisi genetica permette di ovviare a test più invasivi come la biopsia polmonare, fornendo importanti informazioni sulla prognosi degli individui affetti; tuttavia, gli elevati costi legati a tale indagine ed i lunghi tempi di esecuzione rappresentano un limite, soprattutto in quei casi nei quali l'evoluzione della malattia è rapidamente ingravescente (15). Oltre alle mutazioni più comuni che coinvolgono le proteine del surfattante, sono state identificate nuove mutazioni associate ad altreILD, come ad esempio le mutazioni e le delezioni di *FOXF1*, associate a displasia capillare alveolare con disallineamento delle vene polmonari, che va sospettata in presenza di un neonato con grave ipertensione polmonare senza altra spiegazione. Le mutazioni *X-linked* della filamina A sono responsabili di eterotopia nodulare periventricolare alla risonanza magnetica cerebrale, associata a grave DLD che si manifesta con aree di atelettasia e cisti polmonari alla TC del polmone e con ipertensione polmonare (16). Uno studio ha riportato che mutazioni nella sub-unità alfa di una proteina associata al coatomero sono causa di disregolazione immunitaria, artrite ed emorragia polmonare (17). Le mutazioni in *STAT3* possono causare autoimmunità e polmonite interstiziale linfocitaria (18). Mutazioni in *LRBA*, gene che codifica per una proteina coinvolta nel traffico di CTLA4 nelle cellule Treg, sono state identificate in pazienti con immunodeficienza comune variabile e polmonite interstiziale linfocitaria (19).

BRONCOSCOPIA

L'endoscopia delle vie aeree e il lavaggio bronco-alveolare (BAL) mediante l'utilizzo di broncoscopio flessibile sono utilizzati in età pediatrica per escludere infezioni e per la valutazione dell'anatomia e della fisiologia delle vie aeree. Inoltre, il BAL permette di raccogliere campioni dal parenchima polmonare per altri scopi diagnostici. Nei bambini con sospetta DLD, la broncoscopia presenta un ruolo chiave nella diagnostica differenziale con altre patologie o per l'esclusione di co-morbidità associate. In particolare, il BAL è utilizzato principalmente per escludere infezioni, emorragie ed aspirazioni, ma può essere utile anche in alcune condizioni come l'istiocitosi a cellule di Langherans, la proteinosi alveolare polmonare, le malattie da accumulo lisosomiale o la sarcoidosi (20, 21). Tuttavia, l'utilità di BAL seriali nel *follow-up* della DLD è ancora oggetto di controversie.

BIOPSIA POLMONARE

Le indicazioni e la corretta tempistica per effettuare una biopsia polmonare in un paziente con chILD sono ancora molto controverse. In generale, in pazienti con forme congenite, in condizioni cliniche stabili e con discreto accrescimento, non vi è indicazione a effettuare una biopsia chirurgica. Nei bambini che richiedono ossigeno-terapia, spesso la decisione rimane a discrezione del clinico curante ed esistono sicuramente pareri discordanti tra specialisti. Sicuramente vi è indicazione a sottoporre un bambino a questa procedura più invasiva quando il risultato potrebbe modificare il trattamento o il *follow-up*. Sarebbe sempre utile, qualora possibile, non avviare una terapia corticosteroidica prima di effettuare la biopsia.

La sede più corretta per il prelievo istologico (idealmente in due aree polmonari distinte) dovrebbe essere discussa insieme con il chirurgo, il patologo e lo specialista pediatra sulla base di una recente TC del torace. Per evitare possibili errori diagnostici o prelievi istologici non dirimenti, ogni singolo tessuto biotico dovrebbe essere di dimensioni adeguate (almeno 10 × 10 × 10 mm) e contenere vie aeree distali (22, 23).

L'IMPORTANZA DELLA COLLABORAZIONE MULTICENTRICA

Le DLD sono condizioni rare in pediatria; pertanto, anche per i centri specialistici, i casi seguiti in *follow-up* saranno limitati. Pertanto, per un miglior inquadramento diagnostico ed un adeguato *follow-up* è necessario un lavoro di gruppo multi-specialistico.

Talvolta la diagnosi può essere relativamente semplice, altre volte è invece complessa ed il paziente può presentare un esordio precoce e severo, richiedendo un adeguato livello di esperienza sia nella gestione clinica, sia nell'interpretazione delle indagini effettuate (come la TC e la biopsia polmonare). Esistono già da alcuni anni gruppi europei (ChILD-EU) che collaborano con l'obiettivo di riesaminare i casi più complessi, allo scopo di migliorare l'inquadramento diagnostico e costruire *databases* internazionali che possano fornire le basi per lo sviluppo di nuovi *trials* terapeutici.

CONCLUSIONI

In questo articolo abbiamo presentato i principali *steps* diagnostici che andrebbero offerti ad ogni piccolo paziente con il sospetto di chILD. È importante che i vari centri specialistici che si occupano di curare questi bambini seguano simili approcci diagnostici per uniformare l'assistenza e facilitare la ricerca futura.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Fan LL, Deterding RR, Langston C. *Pediatric interstitial lung disease revisited*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 369.
- (2) 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; 188: 376.
- (3) Vece TJ, Young LR. *Update on Diffuse Lung Disease in Children*. *Chest* 2016; 149: 836.
- (4) Enoch AJ, English M, Shepperd S. *Does pulse oximeter use impact health outcomes? A systematic review*. *Arch Dis Child* 2016; 101: 694-700.
- (5) Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. *Pulse oximetry in pediatric practice*. *Pediatrics* 2011; 128: 740-752.
- (6) Clement A, de Blic J, Epaud R, et al. On behalf of the chILD-EU collaboration. *Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations*. *Eur Respir J* 2016; 48: 1559-1563.
- (7) Copley SJ, Coren M, Nicholson AG, et al. *Diagnostic accuracy of thin-section CT and chest radiography of pediatric interstitial lung disease*. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 549-554.
- (8) Fan LL, Mullen AL, Brugman SM, et al. *Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children*. *J Pediatr* 1992; 121: 867.
- (9) Deterding RR, Pye C, Fan LL, et al. *Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 157.
- (10) Halter JM, Steinberg JM, Schiller HJ, et al. *Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1620-1626.
- (11) Nogee LM. *Genetic Basis of Children's Interstitial Lung Disease*. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010; 23: 15.
- (12) Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. *Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1*. *Chest* 2013; 144: 794.
- (13) Turcu S, Ashton E, Jenkins L, et al. *Genetic testing in children with surfactant dysfunction*. *Arch Dis Child* 2013; 98: 490-495.

- (14) Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. *Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1120-1128.
- (15) Gupta A, Zheng SL. *Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate*. Arch Dis Child 2017; 102: 84-90.
- (16) Lord A, Shapiro AJ, Saint-Martin C, et al. *Filamin A mutation may be associated with diffuse lung disease mimicking bronchopulmonary dysplasia in premature newborns*. Respir Care 2014; 59: e171-7.
- (17) Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, et al. *COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis*. Nat Genet 2015; 47: 654.
- (18) Milner JD, Vogel TP, Forbes L, et al. *Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations*. Blood 2015; 125: 591.
- (19) Lo B, Zhang K, Lu W, et al. *Autoimmune Disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy*. Science 2015; 349: 436.
- (20) Niggemann B, Rebien W, Rahn W, et al. *Asymptomatic pulmonary involvement in 2 children with Niemann-Pick disease type B*. Respiration 1994; 61: 55.
- (21) Carson KF, Williams CA, Rosenthal DL, et al. *Bronchoalveolar lavage in a girl with Gaucher's disease. A case report*. Acta Cytol 1994; 38: 597.
- (22) Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children*. Thorax 2015; 70: 1078-1084.
- (23) Langston C, Patterson K, Dishop MK, et al, *chILD Pathology Co-operative Group A protocol for the handling of tissue obtained by operative lung biopsy: recommendations of the chILD pathology co-operative group*. Pediatr Dev Pathol 2006; 9: 173-180.