

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## CASI CLINICI COMPLESSI IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Un tredicenne con “asma grave” e una curva  
flusso-volume caratteristica

La bambina che “dimentica” di respirare:  
pensa alla Sindrome da Ipoventilazione  
Centrale Congenita (CCHS)

Sindrome delle apnee ostruttive  
nel sonno (OSAS) in età pediatrica:  
ipertrofia adeno-tonsillare ma non solo

Quando Policitemia e Dispnea  
da sforzo non sono asma

Emosiderosi polmonare idiopatica (iph)  
in età pediatrica: una diagnosi spesso insidiosa

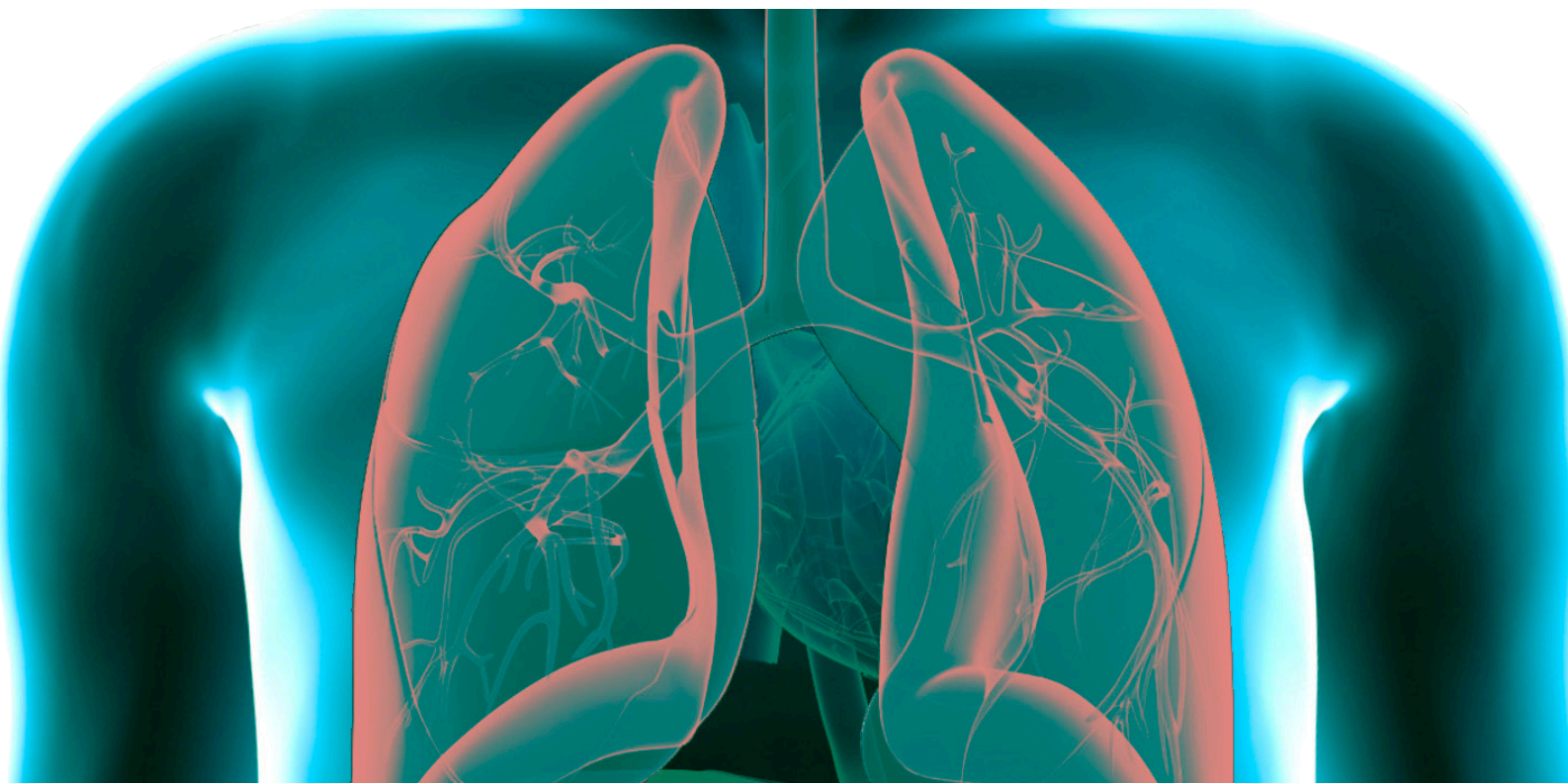
Un caso di polmonite “complicata”

Tosse cronica: un sintomo comune  
che può nascondere una patologia rara

Cisti polmonari: “la lunga marcia”

Un caso di tubercolosi disseminata  
con malnutrizione e ascite in una bambina di  
2 anni: considerazioni cliniche e diagnostiche

La clinica non mente



# INDICE

## Editoriale

---

### Un tredicenne con “asma grave” e una curva flusso-volume caratteristica

---

Massimo Pifferi, Maria Elisa Di Cicco, Serena Gracci, Isabella Spadoni, Davide Caramella, Paolo Bonazza, Diego Peroni

### La bambina che “dimentica” di respirare: pensa alla Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (CCHS)

---

Annalisa Allegorico, Nicola Ullmann, Maria Giovanna Paglietti, Federica Porcaro, Claudio Cherchi, Renato Cutrera

### Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) in età pediatrica: ipertrofia adeno-tonsillare ma non solo

---

Luana Nosetti, Letizia Angela Fumagalli, Annalisa Bosco, Alessandra Cristina Niespolo, Marco Zaffanello, Massimo Agosti

### Quando Policitemia e Dispnea da sforzo non sono asma

---

Eleonora Rotondo, Laura Sgrazutti, Marina Attanasi, Marianna Immacolata Petrosino, Francesco Chiarelli, Sabrina Di Pillo

### Emosiderosi polmonare idiopatica (iph) in età pediatrica: una diagnosi spesso insidiosa

---

Mara Lelii, Barbara Madini, Carmela Pensabene, Laura Senatore, Giovanna Chidini, Raffaella Pinzani, Maria Francesca Patria

### Un caso di polmonite “complicata”

---

Francesca Patanè, Giulia Salomone, Giulia Pecora, Bruna Scalia, Maria Papale, Sara Manti, Giuseppe Fabio Parisi, Salvatore Leonardi

### Tosse cronica: un sintomo comune che può nascondere una patologia rara

---

Francesca Diana Vincenzo D'Alessandro, Gaetano Palma, Giuseppe Comentale, Leonardo Radice, Melissa Borrelli, Francesca Santamaria

### Cisti polmonari: “la lunga marcia”

---

Andrea Farolfi, Giulia Cammi, Giovanna Riccipetioni, Steven Rothemberg, Sara Costanzo, Nadia Puma, Salvatore Zirpoli, Gian Vincenzo Zuccotti

# Pneumologia Pediatria

Volume 19, n. 75 - settembre 2019

## 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 2019 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di novembre 2019

**Un caso di tubercolosi disseminata con  
malnutrizione e ascite in una bambina di 2 anni:  
considerazioni cliniche e diagnostiche**

---

Francesco Miconi, Federica Celi, Susanna Esposito

48

**La clinica non mente**

---

Sonia Bianchini, Susanna Esposito

52

# Un caso di polmonite “complicata”

*A case of “complicated” pneumonia*

**Francesca Patanè<sup>1</sup>, Giulia Salomone<sup>1</sup>, Giulia Pecora<sup>1</sup>, Bruna Scalia<sup>1</sup>, Maria Papale<sup>2</sup>, Sara Manti<sup>2</sup>, Giuseppe Fabio Parisi<sup>2</sup>, Salvatore Leonardi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Catania*

<sup>2</sup>*U.O.C. Bronco pneumologia Pediatrica e Centro di Fibrosi Cistica, Dipartimento di Medicina Sperimentale, A.O.U. Policlinico Vittorio-Emanuele di Catania*

**Corrispondenza:** Salvatore Leonardi **e-mail:** leonardi@unict.it

**Riassunto:** La sindrome da iper-IgE (HIES) comprende un gruppo di disordini, molto rari, ad esordio precoce, dovuti ad un’immunodeficienza primitiva e caratterizzati da livelli sierici di IgE elevati (>2,000 UI/ml), dermatite cronica pruriginosa ed infezioni recidivanti della cute e dei polmoni da germi piogeni, con rischio di ascesso. Esistono due forme di HIES: la prima, più frequente, è legata ad una mutazione a trasmissione autosomica dominante o *de novo* del gene *STAT3*, anche nota come sindrome di Giobbe; la seconda è a trasmissione autosomica recessiva, più rara e a prognosi peggiore. La diagnosi di certezza è genetica. Ad oggi, non risulta ancora disponibile un trattamento eziologico della HIES; la terapia si basa, pertanto, sul controllo dei sintomi e sulla prevenzione delle complicanze a carico di cute e polmoni. La diagnosi precoce ed una corretta gestione delle infezioni, volta principalmente alla profilassi del danno polmonare cronico, risultano di fondamentale importanza per ridurre morbilità e mortalità in età pediatrica. Riportiamo un caso clinico indicativo.

**Parole chiave:** sindrome da iper-IgE, sindrome di Giobbe, immunodeficienza, pneumatocele, bambini, diagnosi e trattamento precoci.

**Summary:** Hyper-IgE syndrome (HIES) consists of a group of very rare disorders due to a primitive, early-onset immunodeficiency characterized by increased serum IgE levels (> 2,000 IU/ml), chronic itchy dermatitis and recurrent pyogenic skin and lung infections, which can evolve into abscesses. Two forms of HIES are described: the first, more frequent and named as Job’s syndrome, can be inherited by an autosomal dominant pattern or by a *de novo* mutation of the *STAT3* gene; the latter, rarer, presents an autosomal recessive inheritance and a worse prognosis. The diagnosis is obtained through genetic tests. To date, an etiological treatment of HIES is not available yet; therefore, the therapy aims at the control of symptoms and the prophylaxis of complications affecting skin and lungs. Early diagnosis and treatment of infections, in order to prevent chronic lung damage, are crucial in children to reduce morbidity and mortality. We present an emblematic clinical case.

**Keywords:** hyper-IgE syndrome, Job’s syndrome, immunodeficiency, pneumatocele, children, early diagnosis and treatment.

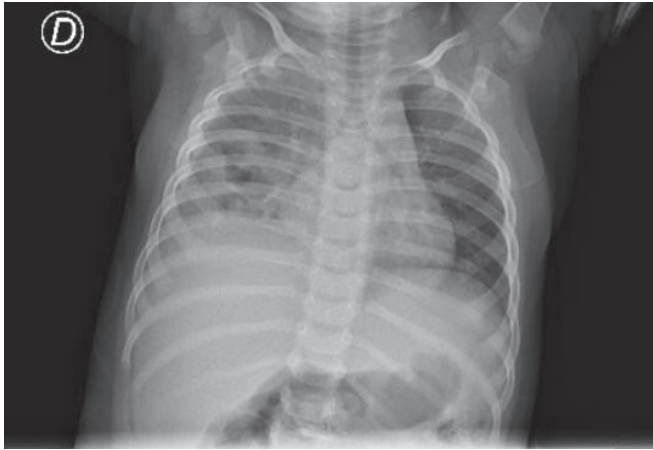
## CASO CLINICO

Riportiamo il caso di una bambina giunta alla nostra osservazione all’età di 1 anno per la comparsa di febbre, tosse e tachidispnea non responsive ad antibiotico-terapia domiciliare con cefalosporina per via orale. L’anamnesi personale della paziente rivelava un ricovero a tre mesi di vita per la comparsa di multipli flemmoni cutanei in regione lombare e allo scalpo, con indagini colturali risultate positive per *Staphylococcus aureus*. Venivano inoltre segnalate pregresse lesioni cutanee riconducibili a dermatite atopica.

All’ingresso presso il nostro reparto di broncopneumologia pediatrica del Policlinico di Catania la piccola presentava condizioni generali mediocri, tachi-dispnea e rantoli a piccole bolle diffusi, maggiormente udibili all’auscultazione dell’emitorace destro, associati a lieve ipossia (saturazione di ossigeno 94% in aria ambiente); come reperto accessorio si riscontrava una *facies* grossolana.

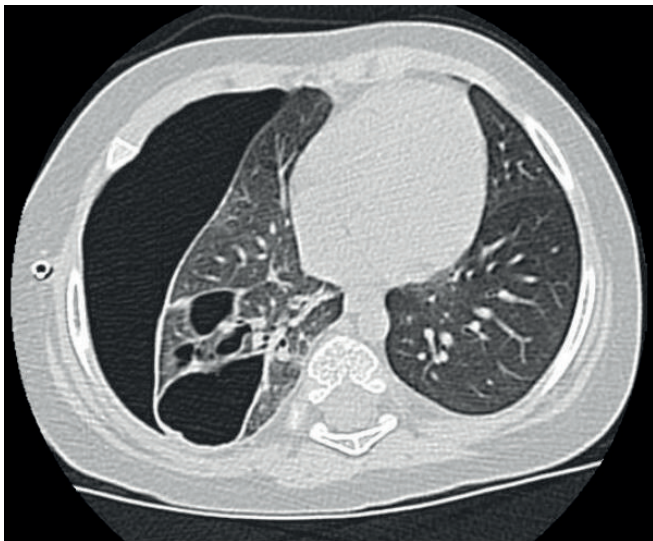
Gli esami di laboratorio documentavano marcata leucocitosi neutrofila (globuli bianchi, 39,000/mmc; neutrofili, 82%), trombocitosi (piastrine, 926,000/mmc) ed incremento degli indici di flogosi. Gli esami sierologici e colturali per batteri e virus davano esito negativo.





**Fig. 1:** Addensamento polmonare frammisto ad atelettasia ai campi polmonari medio ed inferiore di destra, con minimo versamento pleurico omolaterale.

trapreso supporto ventilatorio con ossigeno riscaldato ed umidificato ad alti flussi. Tuttavia, in terza giornata di degenza, si assisteva ad improvviso peggioramento della dinamica respiratoria, per cui si decideva di sottoporre la piccola a tomografia computerizzata (TC) del torace in regime di urgenza. Tale esame dimostrava un quadro di pneumotorace iperteso con collasso del polmone destro e sbandamento mediastinico, nonché la presenza di voluminosi pneumatoceli localizzati al segmento basale posteriore del lobo inferiore destro (figura 2).



**Fig. 2:** TC torace: pneumotorace destro iperteso e pneumatoceli al lobo polmonare inferiore destro.

dell'esone 13 c.1144 C > T p.R382W, già descritta in letteratura come patologica, confermando il nostro sospetto diagnostico di sindrome da iper-IgE.

## DISCUSSIONE

La sindrome da iper-IgE (HIES) fu descritta per la prima volta nel 1966 da Davis et al. come una patologia caratterizzata da eosinofilia, eczema e ricorrenti infezioni cutanee e respiratorie (1). Successivamente, nel 1972, Buckley et al. misero in evidenza, in aggiunta al quadro clinico precedentemente descritto, elevati livelli sierici di IgE, da cui il nome di sindrome da iper-IgE o malattia di Buckley, con riferimento alla forma "classica" della patologia (2).

La radiografia del torace mostrava un'area di addensamento polmonare frammisto ad atelettasia ai campi polmonari medio ed inferiore di destra, con minimo versamento pleurico omolaterale (figura 1).

Veniva quindi posta diagnosi di polmonite medio-basale destra e praticata terapia antibiotica per via parenterale inizialmente con ceftazidime e teicoplanina e, successivamente, con piperacillina-tazobactam ed amikacina, con progressivo miglioramento clinico-laboratoristico.

Un mese dopo la dimissione dal reparto, la piccola ritornava alla nostra osservazione a causa di un secondo episodio di broncopneumite. Veniva avviato un nuovo ciclo di terapia antibiotica per via endovenosa ed in-

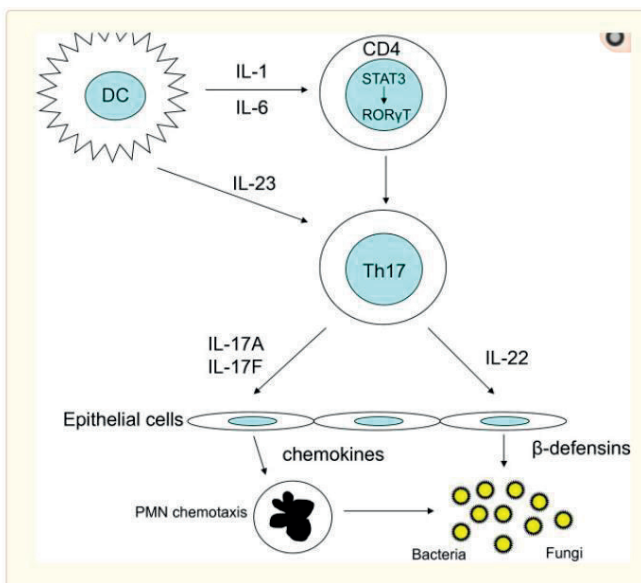
trapreso supporto ventilatorio con ossigeno riscaldato ed umidificato ad alti flussi. Tuttavia, in terza giornata di degenza, si assisteva ad improvviso peggioramento della dinamica respiratoria, per cui si decideva di sottoporre la piccola a tomografia computerizzata (TC) del torace in regime di urgenza. Tale esame dimostrava un quadro di pneumotorace iperteso con collasso del polmone destro e sbandamento mediastinico, nonché la presenza di voluminosi pneumatoceli localizzati al segmento basale posteriore del lobo inferiore destro (figura 2).

Si procedeva, quindi, a posizionamento di drenaggio toracico in urgenza, con progressiva riduzione della falda di pneumotorace. Alla stabilizzazione del quadro clinico, si sottoponeva la piccola ad intervento chirurgico di lobectomia polmonare medio-inferiore destra, finalizzata all'asportazione degli pneumatoceli.

Alla luce dell'anamnesi della paziente, abbiamo ritenuto opportuno valutare il funzionamento del sistema immunitario mediante dosaggio delle immunoglobuline sieriche con relative sottoclassi, che hanno documentato valori marcatamente elevati di IgE, pari a 1,936 UI/ml (range di normalità, 0-200 UI/ml). A seguito di tale reperto è stata eseguita l'analisi molecolare del gene *STAT3* (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), che ha rivelato la presenza, in eterozigosi, della variante di sequenza

In relazione alle acquisizioni più recenti della letteratura, si definisce HIES una rara immunodeficienza primaria (incidenza 1/100.000-1/500.000 nati vivi) caratterizzata da manifestazioni cutanee quali eczema ed ascessi, infezioni respiratorie ricorrenti con conseguente danno del parenchima polmonare e multiple manifestazioni su base non immunologica a carico di diversi organi ed apparati, associati al riscontro laboratoristico di elevati livelli sierici di IgE. Esistono due principali forme cliniche: autosomica dominante (AD-HIES), causata da mutazione del gene *STAT3* sporadica (*de novo*) in più del 90% dei casi, più raramente familiare. È la forma maggiormente osservata, anche nota come sindrome di Giobbe; autosomica recessiva (AR-HIES), in genere causata da mutazioni a carico del gene *DOCK8* (Dedicator Of CytoKinesis 8), più raramente da mutazioni di *ZNF431* (*ZiNc Finger protein 431*), *TYK2* (*TYrosine Kinase 2*), *PGM3* (*PhosphoGlucoMutase 3*) e varianti eterozigoti con effetto dominante negativo di *CARD11* (*CASPase Recruitment Domain family member 11*) (3).

*STAT3* funge da proteina di trasduzione del segnale in risposta a numerose citochine. In particolare, stimolata dalla secrezione di interleuchine (IL) 1 e 6 da parte delle cellule dendritiche, attiva il fattore di trascrizione correlato all'acido retinoico e determina la differenziazione delle cellule T-CD<sub>4</sub> in Th<sub>17</sub>, che producono IL-17 e IL-22. IL-17A e IL-17F, a loro volta, stimolano la secrezione, da parte delle cellule epiteliali, di chemochine responsabili del reclutamento di polimorfonucleati (chemiotassi), attivi contro i patogeni mediante fagocitosi; contestualmente, IL-22 induce le cellule epiteliali a produrre beta-defensine, anch'esse implicate nella risposta immunitaria contro batteri e miceti (4) (figura 3).



**Fig. 3:** Deficit di *STAT3* e relativa alterazione del sistema immunitario Th17 dipendente.

Alterati livelli di metalloproteinasi e TGF- $\beta$  sono stati osservati in pazienti affetti da HIES e sembrerebbero essere correlati alle anomalie del rimodellamento tissutale responsabili delle complicanze polmonari e delle anomalie vascolari (5); *STAT3* è inoltre implicato nel segnale mediato da IL-11, coinvolta nei meccanismi che regolano l'eruzione dei denti e l'ossificazione (4).

Le manifestazioni cliniche della AD-HIES possono essere distinte in immunologiche e non immunologiche. *Manifestazioni cliniche immunologiche*

La maggior parte dei pazienti con HIES sviluppa, entro pochi giorni dalla nascita, un rash cutaneo di tipo pustoloso o eczematoso, generalmente localizzato al volto o sullo scalpo ed istologicamente caratterizzato da infiltrato eosinofilo, che entra in diagnosi differenziale con la follicolite pustolosa eosinofila, l'eritema tossico del neonato e la

pustolosa cefalica neonatale. Tale manifestazione può regredire spontaneamente o evolvere in lesioni cutanee assimilabili a quelle della dermatite atopica, con possibile sovrainfezione da parte di patogeni come *Staphylococcus aureus*. Questo comporta la formazione di ascessi definiti, per l'assenza di segni flogistici, "freddi", che rappresentano uno dei segni peculiari della malattia (6). Gli ascessi possono comparire in qualsiasi segmento corporeo e si presentano come masse fluttuanti, non tese né eritematose, che possono facilmente essere scambiate con cisti o tumori benigni; recentemente, grazie alla profilassi antistafilococcica, la loro incidenza si è notevolmente ridotta (7). Le infezioni respiratorie ricorrenti, principalmente polmoniti sostenute da germi piogeni come *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae*, insorgono sin dai primi anni di vita, ma spesso vanno incontro a ritardo diagnostico in quanto paucisintomatiche. Tuttavia, nonostante l'assenza di segni infiammatori

sistemici, si realizza flogosi delle vie aeree e conseguente danno polmonare progressivo, con formazione di pneumatoceli e bronchiectasie, che favoriscono la colonizzazione da parte di micobatteri non tubercolari, *Pseudomonas aeruginosa* e miceti come *Aspergillus fumigatus*. L'aumentata suscettibilità nei confronti delle infezioni micotiche determina, nell'80% dei pazienti, una candidosi mucocutanea cronica; più rare le infezioni extrapolmonari da *Cryptococcus spp* e *Histoplasma capsulatum*. Le infezioni sostenute da *Pseudomonas aeruginosa* e le micosi rappresentano le principali cause di morbidità e mortalità per i soggetti affetti da HIES (8).

### *Manifestazioni cliniche non immunologiche*

Le manifestazioni non immunologiche consistono in anomalie che riguardano diversi organi e tessuti ed includono: tratti somatici grossolani (fronte e mento prominenti, ipertelorismo, piramide nasale larga e cute spessa e ruvida), anomalie scheletriche (osteopenia con tendenza a fratture spontanee, scoliosi e lassità e degenerazione articolare), anomalie dentarie e del cavo orale (ritenzione dei denti decidui e mancata eruzione dei denti permanenti), anomalie vascolari (tortuosità, dilatazione o aneurismi delle arterie di medio calibro) e aumentata incidenza di neoplasie, principalmente linfomi, e di patologie autoimmunitarie (6).

Nella HIES gli esami di laboratorio mostrano tipicamente livelli sierici di IgE >2,000 UI/ml; si tratta, tuttavia, di un *cut-off* arbitrario che spesso non viene superato nei primi mesi di vita e i valori possono normalizzarsi o decrescere nell'adulto. Pertanto, valori di IgE <2,000 UI/ml o normali non escludono la diagnosi. L'ipereosinofilia è presente in circa il 90% dei casi, con conta leucocitaria generalmente nella norma (3). Le sottopopolazioni linfocitarie generalmente risultano normali, eccetto una possibile riduzione di linfociti T di memoria (CD<sub>45RO</sub><sup>+</sup>) e di linfociti B di memoria (CD<sub>27</sub>), nonché riduzione o assenza di linfociti Th<sub>17</sub> (5). L'utilizzo dello *score* diagnostico elaborato dal *National Institute of Health*, nel sospetto di malattia, può orientare il clinico nella scelta dei soggetti da sottoporre al test genetico che, ad oggi, rappresenta ancora il *gold standard* per la diagnosi di HIES. La diagnosi differenziale si pone con altre immunodeficienze, quali la sindrome di Omenn, la sindrome di Wiskott-Aldrich, la sindrome IPEX (*Immune Dysregulation, Poliendocrinopathy, Enteropathy, X-linked*) e la sindrome di Comel-Netherton (3).

Tra le forme di AR-HIES, la più frequente è quella causata da mutazioni a carico del gene *DOCK8*.

Essa si differenzia dalla forma classica per l'assenza di anomalie scheletriche e del tessuto connettivo e una maggior incidenza di infezioni virali della cute sostenute da *human papilloma virus*, *poxvirus* (mollusco contagioso), *herpes simplex virus* e *virus varicella zoster* e di manifestazioni neurologiche ed autoimmunitarie. Le alterazioni laboratoristiche peculiari della AR-HIES comprendono ridotti livelli di IgM sieriche associati a valori di IgA ed IgG variabili ed un'importante linfopenia con anomalie delle sottopopolazioni linfocitarie, quali riduzione di linfociti CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> e CD<sub>45RA</sub><sup>+</sup>.

La prognosi della variante autosomica recessiva è peggiore rispetto alla forma classica per la precoce insorgenza di neoplasie (4).

L'obiettivo principale del *management* dei soggetti affetti da HIES è la prevenzione del danno polmonare e delle complicanze cutanee; per tale motivo, è comunemente raccomandata in tutti i pazienti un'antibioticoterapia cronica con sulfametoxazolo e trimetoprim, volta alla prevenzione delle infezioni sia cutanee, sia respiratorie da *Staphylococcus aureus*. È inoltre consigliata un'igiene accurata della cute mediante detersione e lavaggio con disinfettanti quali clorexidina (3).

La profilassi antimicotica non è praticata di routine, ma può essere utile nel trattamento della candidiasi muco-cutanea cronica e va considerata in pazienti con fattori predisponenti la colonizzazione da parte di miceti, come pneumatoceli o bronchiectasie. Gli agenti antimicotici più comunemente utilizzati nel trattamento o nella profilassi delle infezioni da *Aspergillus spp* comprendono itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo (4).



Nei pazienti con deficit della risposta immunitaria documentato in termini di assenza di risposta ai vaccini è indicata la terapia sostitutiva con immunoglobuline umane (3). L'embolizzazione di arterie bronchiali per il trattamento dell'emottisi e la chirurgia polmonare per l'asportazione di pneumatoceli devono essere effettuati in centri altamente specializzati, in quanto gravati da un elevato tasso di complicanze (4). L'omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE, ha dimostrato la sua efficacia in pazienti con eczema atopico ed IgE elevate; sono tuttavia necessari ulteriori studi per standardizzare il suo utilizzo nel trattamento delle manifestazioni cutanee della HIES (9). Ancora controverso è il ruolo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche; infatti, alcuni pazienti con HIES sono stati sottoposti al trapianto in seguito allo sviluppo di malattia neoplastica linfomatosa, con risultati dubbi a fronte di un alto rischio di complicanze correlate al trattamento (3-4).

## CONCLUSIONI

Il presente caso clinico vuole sottolineare la rilevanza delle manifestazioni dermatologiche precoci, soprattutto se con caratteristiche atipiche, associate ad infezioni ricorrenti quale possibile spia di disfunzioni del sistema immunitario. Contestualmente, si vuole sottolineare l'importanza della diagnosi precoce per la prevenzione del danno polmonare cronico, che rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità nei pazienti affetti dalla sindrome da iper-IgE.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. *Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses.* Lancet 1966; 1: 1013-1015.
- (2) Buckley RH, Belmaker EZ, Wray BB. *Extreme hyperimmunoglobulinemia-E and undue susceptibility to infection.* Pediatrics 1972;49: 49-59.
- (3) Al-Shaikhly T, Ochs HD. *Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics.* Immunol Cell Biology 2019; 97: 368-379.
- (4) Yong PFK, Freeman AF, Engelhardt KR, et al. *An update on the hyper-IgE syndromes.* Arthritis Res therapy 2012; 14: 228.
- (5) Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. *Hyper-IgE syndrome update.* Ann NY Acad Sci 2012; 1250: 25-32.
- (6) Freeman AF, Holland SM. *Clinical manifestation of hyper IgE syndromes.* Dis Mark 2010; 29: 123-130.
- (7) Minegishi Y, Saito M. *Cutaneous manifestations of Hyper IgE Syndrome.* Allergol Int 2012; 61: 191-196.
- (8) Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, et al. *Causes of death in hyper-IgE syndrome.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1234-1240.
- (9) Alonso-Bello CD, Jimenèz-Mertìnez MDC, Vargas-Camano ME, et al. *Partial and Transient response to Omalizumab in IL.21-Induced Low STAT3-Phosphorylation on Hyper-IgE Syndrome.* Case Reports Immunol 2019; 2019:6357256. doi: 10.1155/2019/6357256. eCollection2019.