

Le malattie dell'interstizio polmonare dei primi due anni di vita

Interstitial lung diseases in the first two years of life

Valentina Ferraro, Silvia Carraro, Stefania Zanconato

Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova

Corrispondenza: Stefania Zanconato **e-mail:** stefania.zanconato@aopd.veneto.it

Riassunto: Le patologie che colpiscono l'interstizio polmonare in età pediatrica (*Children interstitial lung disease*, chILD) sono un gruppo eterogeneo di malattie rare, la cui classificazione nei bambini di età inferiore ai 2 anni include: anomalie diffuse dello sviluppo polmonare, anomalie della crescita alveolare, condizioni specifiche di non chiara eziologia (iperplasia infantile delle cellule neuroendocrine, glicogenosi interstiziale polmonare) e anomalie delle proteine del surfattante polmonare. Tali condizioni presentano manifestazioni cliniche eterogenee, dalla paucisintomaticità al distress respiratorio severo, e una prognosi molto variabile. Più comunemente i pazienti presentano segni e sintomi respiratori aspecifici quali dispnea, polipnea, tosse secca, respiro sibilante, infezioni respiratorie ricorrenti e limitazione nello svolgere le normali attività. Nell'approccio diagnostico, l'esecuzione della TC del torace ad alta risoluzione e l'analisi genetica giocano un ruolo centrale, eventualmente affiancate solo in un secondo momento da indagini invasive quali la laringotracheobroncoscopia e la biopsia polmonare. L'approccio terapeutico al paziente affetto da chILD si basa sulla terapia di supporto e sull'utilizzo di farmaci introdotti nel tempo in maniera empirica, sulla base della loro azione anti-infiammatoria e immunomodulatrice, ovvero corticosteroidi, idrossiclorochina ed azitromicina. Nonostante la loro rarità è molto importante che lo pneumologo pediatra conosca queste condizioni in modo da avviare tempestivamente l'iter diagnostico e terapeutico.

Parole chiave: Malattie dell'interstizio polmonare, surfattante, TC del torace, indagine genetica.

Summary: Children interstitial lung disease (chILD) is a heterogeneous group of rare diseases, classified in children younger than 2 years in: diffuse developmental disorders, alveolar growth abnormalities, specific conditions of undefined etiology (neuroendocrine cell hyperplasia of infancy and pulmonary interstitial glycogenosis) and surfactant disorders. The clinical manifestations range from pauci-symptomatic presentation to severe respiratory distress and prognosis greatly varies. Most commonly, chILD manifests with nonspecific respiratory signs and symptoms, such as dyspnea, polypnea, dry cough, wheezing, recurrent respiratory infections and activity limitation. In the effort to identify the specific chILD disease, high resolution chest CT and genetic tests play a central role. Then, if diagnostic uncertainty persists, laryngotracheobronchoscopy and lung biopsies are needed. Treatment in chILD is generally supportive and based on different drugs which have been adopted empirically into practice, mainly because of their anti-inflammatory and immunomodulatory effects, such as steroid, hydroxychloroquine and azithromycin. Despite their overall rarity, Pediatric Pulmonologist must be familiar with these diseases in order to carry out a timely diagnosis and patient management.

Keywords: Children interstitial lung disease, surfactant, chest CT, genetic tests.

INTRODUZIONE

Le patologie che colpiscono l'interstizio polmonare in età pediatrica (*Children interstitial lung disease*, chILD) sono un gruppo eterogeneo di malattie rare. La prevalenza riportata in letteratura per tali patologie è piuttosto variabile (da 0,13 a 16,2 per 100.000 bambini anno), come effetto delle difficoltà correlate alla diagnosi (1). Mancano infatti criteri diagnostici standardizzati, spesso il quadro clinico e anatomo-patologico è molto eterogeneo tale da non essere correttamente inquadrato e talvolta possono non essere disponibili adeguati test diagnostici. Nonostante la letteratura scientifica utilizzi convenzionalmente il termine di pneumopatia interstiziale dell'infanzia (*Children interstitial lung disease*, chILD), sarebbe più corretto parlare di pneumopatia diffusa (*Diffuse Lung Disease*), in quanto il processo patologico non coinvol-

ge necessariamente solo le strutture di supporto del sistema respiratorio, ovvero l'interstizio polmonare, ma può coinvolgere anche gli alveoli, le piccole vie aeree distali e/o i bronchioli terminali (2). In questo articolo utilizzeremo il termine chILD per identificare le patologie che coinvolgono in maniera diffusa il polmone in età pediatrica.

CLASSIFICAZIONE

La classificazione delle chILD è stata più volte rivista negli ultimi venti anni (3). Nel 2004 *Clement et al.* (4) hanno proposto la prima classificazione delle chILD su base eziologica e fisiopatologica, successivamente ampliata da *Deutsch et al.* nel 2007 (5), grazie allo studio delle biopsie polmonari di bambini di età inferiore ai 2 anni. Dal 2010 (6–8), inoltre, è stata introdotta un'importante suddivisione tra i disordini prevalenti nell'infanzia e i disordini non specifici dell'infanzia, sempre mantenendo il criterio eziologico ed istopatologico per la classificazione. In questo articolo analizzeremo le patologie ad esordio neonatale o che comunque si manifestano nei primi 2 anni di vita e che, sulla base della classificazione proposta da *Rice et al.* nel 2013 (7), possono essere suddivise in:

- anomalie diffuse dello sviluppo polmonare: displasia acinare, displasia congenita alveolare, displasia alveolo-capillare;
- anomalie della crescita alveolare: ipoplasia alveolare, pneumopatia cronica alveolare, pneumopatie associate a cromosomopatie o a cardiopatie congenite;
- condizioni specifiche di non chiara eziologia: iperplasia infantile delle cellule neuroendocrine, glicogenosi interstiziale polmonare;
- anomalie delle proteine del surfattante polmonare (dovute a mutazioni genetiche a carico di SPFTB, SPFTC, ABCA3).

MANIFESTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica è molto variabile: in alcuni casi è subdola e aspecifica ma generalmente è tanto più grave quanto più l'esordio è precoce. Se l'esordio dei sintomi è insidioso, esso può portare ad una diagnosi tardiva, talvolta diversi anni dopo l'insorgenza dei primi sintomi. I neonati affetti da chILD, sono generalmente nati a termine che presentano un distress respiratorio neonatale di non chiara eziologia, che può necessitare di intubazione e ventilazione meccanica (9). Meno frequentemente i neonati affetti da chILD nascono prematuri, ma in questo caso l'insufficienza respiratoria acuta risulta più grave rispetto alle tipiche connotazioni legate alla prematurità.

Nei primi due anni di vita (1, 10) le manifestazioni cliniche delle chILD variano dalla asintomaticità al distress respiratorio severo inaspettato innescato da un'infezione virale. Più comunemente i pazienti presentano segni e sintomi respiratori aspecifici quali dispnea, polipnea, tosse secca, respiro sibilante, infezioni respiratorie ricorrenti e limitazione nello svolgere le normali attività fisiche. L'esame obiettivo rivela nella maggior parte dei casi la presenza di crepitii all'auscultazione toracica, talvolta associati a sibili; un terzo dei bambini affetti da chILD può comunque presentare un'auscultazione toracica negativa. Inoltre, generalmente negli stadi più avanzati della malattia, si riscontra *clubbing* digitale, ridotta saturazione ossiemoglobinica e/o cianosi durante l'esercizio fisico oppure a riposo.

DIAGNOSI

L'approccio diagnostico al neonato a termine con distress respiratorio ad eziologia non nota oppure al lattante/bambino con sintomi respiratori cronici (ad esempio: tachipnea, tosse, ipossiemia) associati ad infiltrati radiologici diffusi, prevede in primo luogo l'esclusione delle più comuni cause di pneumopatie diffuse come la fibrosi cistica, le cardiopatie congenite, la discinesia ciliare primitiva, le immunodeficienze, le infezioni e l'aspirazione ricorrente (11).

Successivamente, una volta esclusi questi quadri clinici, è necessario verificare se il caso può essere inquadrato come sindrome chILD (1, 8, 11), in presenza di almeno tre dei seguenti quattro criteri (9, 11):

- sintomi respiratori: tosse, polipnea oppure intolleranza allo sforzo fisico;
- segni respiratori: tachipnea a riposo, riscontro di rumori all'auscultazione toracica in assenza di infezione, segni di dispnea (retrazioni intercostali e al giugulo), *clubbing* digitale, scarsa crescita;
- ipossiemia;
- alterazioni radiologiche diffuse.

Per quanto riguarda la diagnosi radiologica della chILD, il *gold standard* è la TC del torace ad alta risoluzione (9), che permette di valutare il danno a carico del parenchima polmonare sia qualitativamente, definendone le caratteristiche, che quantitativamente, stimandone l'estensione. In particolare, tipico è il riscontro di diffuse zone di attenuazione a vetro smerigliato (*ground-glass*) talvolta associate alla possibilità di identificare linee intralobulari e setti interlobulari ispessiti; potrebbero inoltre essere riconosciute cisti d'aria subpleuriche nei lobi polmonari superiori, generalmente a ridosso delle opacità a vetro smerigliato. Il corretto timing di esecuzione della TC del torace ad alta risoluzione nel neonato/lattante in cui

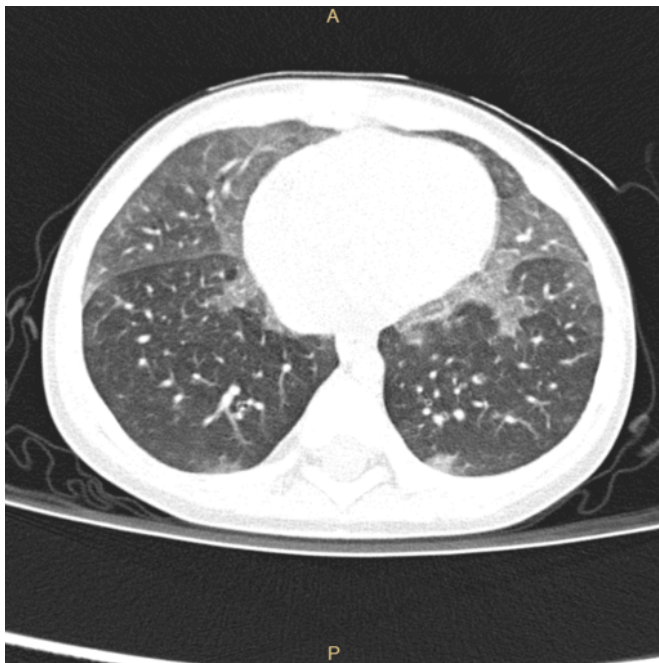


Fig. 1: opacità a vetro smerigliato principalmente localizzate nel lobo medio e nei segmenti lingulari in lattante di 10 mesi affetta da Iperplasia infantile delle cellule neuroendocrine.

si sospetta una chILD è ad oggi ancora oggetto di dibattito. Innanzitutto, per sottoporre precocemente il paziente a tale indagine è necessario ricorrere alla sedazione, condizione che può portare alla formazione di probabili aree non adeguatamente ventilate e pertanto di difficile interpretazione. Inoltre, l'esecuzione troppo precoce della TC del torace può non consentire di ottenere informazioni dirimenti dal punto di vista diagnostico, esponendo pertanto inutilmente il neonato/lattante ai rischi correlati all'esposizione alle radiazioni.

In alcune situazioni la TC del torace permette di identificare un pattern diagnostico. In particolare tale indagine ha una specificità del 78% e sensibilità del 100% nell'individuare l'iperplasia infantile delle cellule neuroendocrine (NEHI, *neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*), caratterizzata da opacità a vetro smerigliato localizzate al lobo medio e alla lingua (Figura 1) (12).

Per quanto riguarda invece le chILD associate ad anomalie delle proteine del surfattante polmonare, è stato descritto in letteratura un pattern di opacità a vetro smerigliato diffuso e la presenza di un aspetto reticolare del parenchima polmonare, anche se non è stata attualmente quantificata né sensibilità né specificità di tale quadro radiologico nell'identificare le anomalie delle proteine del surfattante.

Accanto all'indagine radiologica, nell'iter diagnostico del neonato/lattante affetto da sindrome chILD, un ruolo fondamentale è svolto dall'analisi genetica, che consente di rilevare le mutazioni genetiche note associate ad una specifica tipologia di ChILD (Tabella 1) (13).

Tab.1: Mutazioni genetiche associate alle chILD.		
Gene mutato	Ereditarietà	Condizione clinica associata
ABCA3 (<i>ATP-binding cassette-family A-member 3</i>)	Autosomica recessiva	Anomalie delle proteine del surfattante polmonare
COPA (<i>coatamer associated protein subunit alpha</i>)	Autosomica dominante	Condizione associata a patologia sistemica, coinvolgente il polmone, le articolazioni, il rene
CSF2RA (<i>colony stimulating factor 2 receptor α</i>)	X-linked	Proteinosi alveolare polmonare
CSF2RB (<i>colony stimulating factor 2 receptor β</i>)	Autosomica recessiva	Proteinosi alveolare polmonare
FLNA (<i>Filamin A</i>)	X-linked recessiva	Condizione associata a patologia sistemica, coinvolgente il polmone, il sistema cardiovascolare, l'apparato scheletrico, la coagulazione
FOXF1 (<i>forkhead box F1</i>)	Autosomica dominante	Anomalie diffuse dello sviluppo polmonare, ovvero displasia alveolo-capillare con disallineamento delle vene polmonari
GATA2 (<i>GATA Binding Protein 2</i>)	Autosomica dominante	Immunodeficienza con proteinosi alveolare polmonare
MARS (<i>metionil-transfer RNA sintetasi</i>)	Autosomica recessiva	Proteinosi alveolare polmonare
NKX2-1 (<i>NK2 homeobox 1</i>)	Autosomica dominante	Condizione associata a patologia sistemica detta "sindrome cervello-polmone-tiroide", ovvero caratterizzata da ipotiroidismo congenito, ipotono e corea, interstiziopatia
NSMCE3 (<i>Non-structural maintenance of chromosomes element 3 homolog</i>)	Autosomica recessiva	Immunodeficienza
OAS1 (<i>oligoadenylate synthetase 1</i>)	Autosomica dominante	Proteinosi alveolare polmonare associata ad ipogammaglobulinemia e splenomegalia
SFTPB (<i>Surfactant protein B deficiency</i>)	Autosomica recessiva	Anomalie delle proteine del surfattante polmonare
SFTPC (<i>Surfactant protein C mutation</i>)	Autosomica dominante	Anomalie delle proteine del surfattante polmonare
SLC7A7 (<i>solute carrier family 7 member 7</i>)	Autosomica recessiva	Proteinosi alveolare polmonare associata ad intolleranza alle proteine con lisinuria
TBX4 (<i>T-box transcription factor 4</i>)	Autosomica dominante	Displasia acinare
TMEM173 (<i>transmembrane protein 173</i>)	Autosomica dominante	Fibrosi polmonare associata ad infiammazione sistemica

Qualora la TC del torace ad alta risoluzione e l'analisi genetica non consentano di giungere ad una diagnosi specifica, è necessario procedere all'esecuzione di indagini invasive quali la laringotracheobroncoscopia (LTBS) e la biopsia polmonare. La LTBS risulta dirimente nell'identificare eventuali anomalie anatomiche delle vie aeree. Inoltre, l'analisi del Liquido di Lavaggio Broncoalveolare (BAL) permette di escludere eventuali infezioni, emorragie, aspirazione cro-

nica o altre condizioni associate alla presenza di cellule specifiche all'analisi citologica su BAL (ad esempio istiocitosi a cellule di Langherans). Per quanto riguarda la biopsia polmonare, nel paziente affetto da sindrome chILD essa risulta l'ultimo step diagnostico, talvolta il solo in grado di condurre ad una diagnosi eziologica definitiva tramite l'utilizzo di classificazioni istopatologiche sempre più dettagliatamente caratterizzate (7). La sede più corretta per il prelievo istologico viene definita assieme a Chirurgo Pediatra e Radiologo, sulla base del pattern di distribuzione del danno polmonare e viene generalmente eseguita in due aree polmonari distinte in modo tale da evitare errori diagnostici o prelievi istologici non adeguati. Le tecniche chirurgiche attualmente più utilizzate sono l'approccio open oppure l'approccio transtoracico video-assistito. In Figura 2 riportiamo una *flow-chart* riassuntiva per la diagnosi delle chILD.

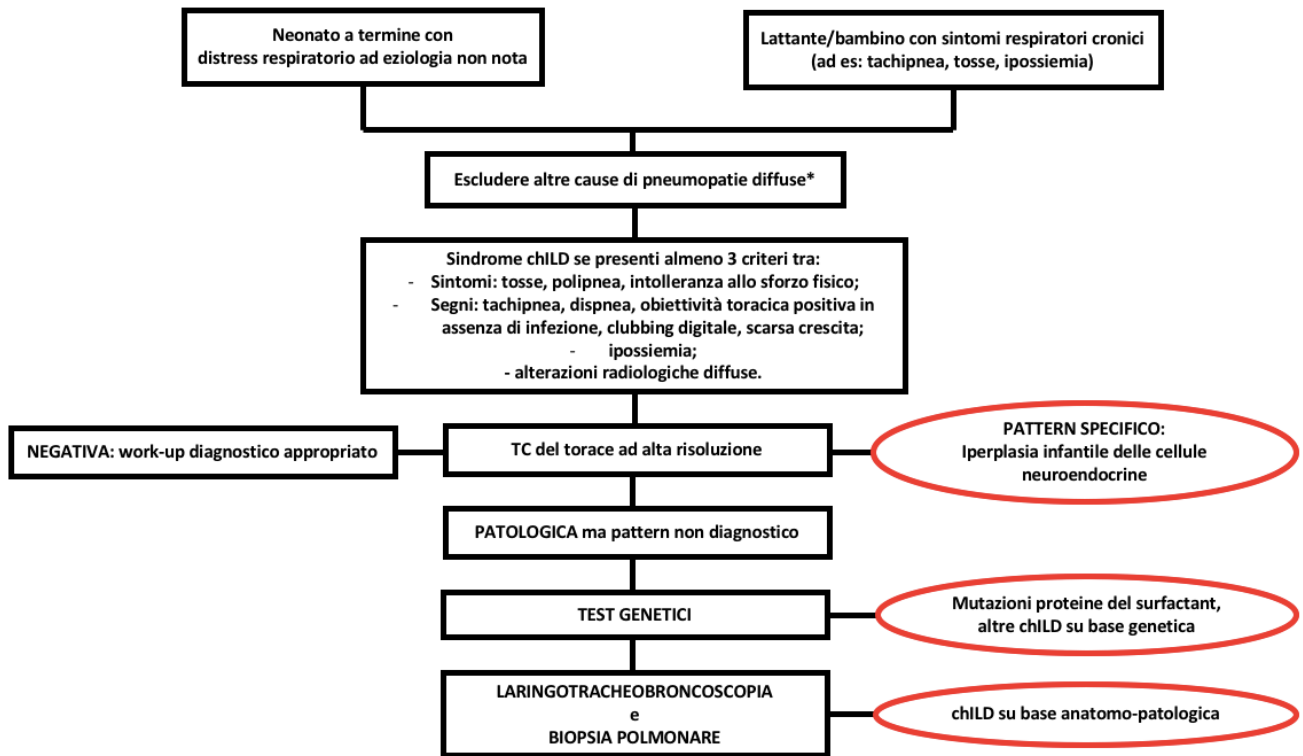


Fig. 2: Flow-chart per la diagnosi delle chILD. * fibrosi cistica, cardiopatie congenite, discinesia ciliare primitiva, immunodeficienze, infezioni, aspirazione ricorrente

FOLLOW-UP E PROGnosi

L'approccio multidisciplinare di fronte ad un paziente in cui si sospetta una chILD è imprescindibile, non soltanto per quanto riguarda la diagnosi, ma anche nel seguire il paziente nel *follow-up*. Lo Pneumologo Pediatra risulta in questo scenario il protagonista, affiancato da Radiologo, Genetista, Anatomo-patologo, Immunologo (1). Il *timing* del *follow-up* non è ad oggi standardizzato e dipende dalla specifica chILD di cui il paziente soffre, dalle condizioni cliniche del paziente e dal numero e dall'entità delle riacutizzazioni.

La prognosi delle chILD è molto eterogenea, variando dalla quasi completa risoluzione, nell'iperplasia infantile delle cellule neuroendocrine e nella glicocenosi interstiziale polmonare, fino alla prognosi infausta della displasia alveolo-capillare. Riportiamo una schematizzazione in Tabella 2.

Tab.2: Caratteristiche cliniche e prognosi delle chILD che si manifestano nei bambini di età <2 anni.

chILD		Presentazione clinica e prognosi
Anomalie diffuse dello sviluppo polmonare	Displasia acinare	Cianosi alla nascita con sopravvivenza per poche ore (16)
	Displasia congenita aveolare	Presentazione clinica e prognosi variabili (16)
	Displasia alveolo-capillare	Esordio nelle prime 24 ore di vita, descritta la morte nell'arco di giorni-settimane dopo l'esordio (17). Meno frequentemente (più del 10%) il quadro clinico può esordire anche ad alcuni mesi di vita (16).
Anomalie della crescita alveolare	Ipoplasia alveolare	Presentazione clinica e prognosi variabili
	Broncodisplasia	Presentazione clinica e prognosi variabili
	Associate a cromosomopia	Presentazione clinica e prognosi variabili in base alla cromosomopia di cui il paziente soffre
	Associate a cardiopatia congenita	Presentazione clinica e prognosi variabili in base alla cardiopatia congenita di cui il paziente soffre
Condizioni specifiche di non chiara eziologia	Iperplasia infantile delle cellule neuroendocrine	Esordio nei primi mesi di vita, i sintomi respiratori possono persistere anche per anni con ampia variabilità per quanto concerne la gravità; non sono stati descritti casi di morte né pazienti che hanno necessitato di trapianto polmonare (18,19)
	Glicogenosi interstiziale polmonare	Esordio subito dopo la nascita. Senza gravi comorbidità, generalmente la prognosi è buona con sintomi respiratori che possono comunque persistere fino all'adolescenza (20)
Anomalie delle proteine del surfattante polmonare	Mutazioni SPFTB	Generalmente esordio in età neonatale con prognosi sfavorevole, anche se talvolta il paziente affetto può sopravvivere più a lungo (21)
	Mutazioni SPFTC	Presentazione clinica e prognosi variabili (22)
	Mutazioni ABCA3	Presentazione clinica e prognosi variabili (23)

STRATEGIE TERAPEUTICHE

L'approccio terapeutico al paziente affetto da chILD si basa sulla terapia di supporto, ovvero ossigenoterapia, ventilazione, adeguato *intake* calorico-nutrizionale, fisioterapia respiratoria, e sull'utilizzo di farmaci introdotti nel tempo in maniera empirica sulla base della loro azione anti-infiammatoria e immunomodulatrice, ovvero corticosteroidi, idrossiclorochina e azitromicina. Inoltre, nella fase terminale dell'insufficienza respiratoria cronica deve essere considerato tra le scelte terapeutiche anche il trapianto di polmone.

L'ossigenoterapia associata o meno a ventilazione meccanica, si rende necessaria nella maggior parte delle chILD fin dalle prime giornate di vita e nelle forme con buona prognosi può progressivamente essere ridotta e/o sospesa in base all'andamento clinico.

Ad oggi non esistono trial randomizzati controllati sui farmaci da somministrare in pazienti affetti da chILD, che molto spesso vengono prescritti sulla base di pochi studi osservazionali. Nella pratica clinica i primi farmaci che vengono somministrati nel paziente affetto da chILD sono i corticosteroidi, che risultano efficaci nei pazienti con un quadro infiammatorio alla base dell'interstiziopatia polmonare, mentre non portano significativo beneficio nelle condizioni senza una sostanziale infiammazione (ad es. l'iperplasia infantile delle cellule neuroendocrine). Data la diversa risposta clinica agli steroidi in base al tipo di chILD di cui il paziente soffre, è attualmente oggetto di dibattito se iniziare la loro somministrazione soltanto dopo una diagnosi eziologica certa, condizione tuttavia che si verifica il più delle volte diversi mesi dopo l'esordio dei sintomi. Nel 2015 è stato pubblicato un consensus della *chILD-EU Collaboration* sul tipo e sulle dosi dello steroide da somministrare nel paziente affetto da chILD, che conclude suggerendo l'utilizzo di boli endovena (Metilprednisolone 10 mg/kg oppure 500 mg/m², in alcuni centri 30 mg/kg) nella fase acuta, seguiti dalla somministrazione per via orale nell'uso cronico (9).

L'idrossiclorochina è un immunosoppressore (inibisce la funzione delle cellule T) e, nonostante anche il suo uso non sia supportato da trial randomizzati controllati, essa risulta efficace in alcuni casi di anomalie delle proteine del surfattante polmonare da mutazione di SFTPC (14) e da mutazione ABCA3 (15).

L'azitromicina agisce come antibiotico, anti-infiammatorio e immunomodulatore, e la sua efficacia nel paziente affetto da chILD è difficile da determinare, in quanto utilizzato quasi sempre in combinazione con steroide e/o idrossiclorochina.

Strategie terapeutiche che stanno emergendo e sulle quali si investirà nel futuro riguardano la terapia genica e i farmaci antifibrotici (1). In particolare, la terapia genica ha iniziato a muovere i primi passi nel trattamento della proteinosi alveolare polmonare da mutazione di CSF2RA e nel deficit delle proteine del surfattante (ad es nel deficit della proteina B del surfattante), mentre i farmaci antifibrotici (pirfenidone and nintedanib) sono stati studiati per la loro già nota capacità nel paziente adulto affetto da fibrosi polmonare idiopatica di rallentare il declino della capacità vitale forzata.

CONCLUSIONI

In conclusione, le patologie che colpiscono l'interstizio polmonare in età pediatrica sono un gruppo di malattie rare che presentano manifestazioni cliniche eterogenee, dalla paucisintomaticità al distress respiratorio severo, e una prognosi molto variabile. Nonostante la loro rarità è molto importante che lo pneumologo pediatra conosca queste condizioni in modo da avviare tempestivamente l'iter diagnostico e terapeutico in presenza di quadri clinici suggestivi.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cunningham S, Jaffe A, Young LR. *Children's interstitial and diffuse lung disease*. Lancet Child Adolesc Health 2019; 3: 568-577.
- (2) Nathan N, Berdah L, Borensztajn K, et al. *Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches*. Expert Rev Respir Med 2018; 12: 1051-1060.
- (3) Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, et al. *Childhood interstitial lung disease: A systematic review*. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 1383-1392.
- (4) Clement A, ERS Task Force. *Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children*. Eur Respir J 2004; 24: 686-697.
- (5) 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.
- (6) Clement A, Nathan N, Epaud R, et al. *Interstitial lung diseases in children*. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 22.
- (7) Rice A, Tran-Dang M-A, Bush A, et al. *Diffuse lung disease in infancy and childhood: expanding the chILD classification*. Histopathology 2013; 63: 743-755.
- (8) 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: 376-394.
- (9) 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.
- (10) Clement A, de Blic J, Epaud R, et al. *Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations*. Eur Respir J 2016; 48: 1559-1563.
- (11) Spagnolo P, Bush A. *Interstitial Lung Disease in Children Younger Than 2 Years*. Pediatrics 2016; 137.
- (12) Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, et al. *Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT*. AJR Am J Roentgenol 2010; 194: 238-244.

- (13) Saddi V, Beggs S, Bennetts B, et al. *Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience*. Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 133.
- (14) Avital A, Hevroni A, Godfrey S, et al. *Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease*. Pediatr Pulmonol 2014; 49: 1097-1105.
- (15) Williamson M, Wallis C. *Ten-year follow up of hydroxychloroquine treatment for ABCA3 deficiency*. Pediatr Pulmonol 2014; 49: 299-301.
- (16) Bush A, Griese M, Seidl E, et al. *Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity?* Paediatr Respir Rev 2019; 30: 65-71.
- (17) Slot E, Edel G, Cutz E, et al. *Alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: clinical, histological, and genetic aspects*. Pulm Circ 2018; 8(3): 2045894018795143.
- (18) Nevel RJ, Garnett ET, Schaudies DA, et al. *Growth trajectories and oxygen use in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*. Pediatr Pulmonol 2018; 53: 656-663.
- (19) Gomes VCC, Silva MCC, Maia Filho JH, et al. *Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series*. J Bras Pneumol 2013; 39: 569-578.
- (20) Liptzin DR, Baker CD, Darst JR, et al. *Pulmonary interstitial glycogenosis: Diagnostic evaluation and clinical course*. Pediatr Pulmonol 2018; 53: 1651-1658.
- (21) Chakraborty M, Kotecha S. *Pulmonary surfactant in newborn infants and children*. Breathe 2013; 9: 476-488.
- (22) Kazzi B, Lederer D, Arteaga-Solis E, et al. *Recurrent diffuse lung disease due to surfactant protein C deficiency*. Respir Med Case Rep 2018; 25: 91-95.
- (23) Kröner C, Wittmann T, Reu S, et al. *Lung disease caused by ABCA3 mutations*. Thorax 2017; 72: 213-220.