

# Approfondimenti della letteratura su Interstiziopatie Polmonari in Pediatria

*Interstitial Lung Disease in children: highlights of the literature*

**Grazia Fenu<sup>1</sup>, Franco Curci<sup>2</sup>, Deborah Snijders<sup>3</sup>, Enrico Lombardi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Struttura Autonoma Semplice di Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico “Anna Meyer”, Firenze*

<sup>2</sup> *Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze*

<sup>3</sup> *COST Action (CA 16125) ENTeR-chILD Chair, Pediatra libera scelta ULSS2, Ponte di Piave, Treviso*

**Corrispondenza:** Grazia Fenu **e-mail:** grazia.fenu@meyer.it

**Riassunto:** Le malattie interstiziali polmonari nei bambini rappresentano un ampio gruppo di malattie respiratorie eterogenee dal punto di vista classificatorio, clinico e diagnostico. Sono malattie rare, spesso caratterizzate da un andamento cronico, associate ad alta mortalità, e contraddistinte dalla presenza di infiltrati diffusi all'*imaging* polmonare che peggiorano gli scambi alveolo-capillari con compromissione della funzionalità polmonare. L'*imaging* polmonare pertanto è un importante strumento diagnostico. La broncoscopia associata a broncolavaggio alveolare (BAL) può essere molto utile soprattutto per la diagnosi differenziale. La biopsia polmonare può confermare la diagnosi. Il trattamento è soprattutto a base di corticosteroidi ed immunosoppressori.

**Parole chiave:** malattie interstiziali polmonari, bambini, malattie rare.

**Summary:** Interstitial lung diseases in children represent a large group of respiratory diseases heterogeneous both from a classification, clinical and diagnostic point of view. They are rare diseases, mostly with a chronic course and associated with high mortality, characterized by the presence of diffuse infiltrates in lung imaging that worsen alveolar-capillary exchanges with impairment of lung function. Lung imaging is therefore an important diagnostic tool, bronchoscopy with alveolar bronchial wash fluid (BAL) can be useful in most cases, especially for differential diagnosis, and lung biopsy can be crucial for diagnosis. Treatment is mainly based on corticosteroids and immunosuppressive molecules.

**Keywords:** interstitial lung diseases, children, rare diseases.

## INTRODUZIONE

Le interstiziopatie polmonari comprendono un ampio ed eterogeneo gruppo di più di duecento disordini accomunati da rimodellamento dell'interstizio e delle vie aeree distali, con conseguente alterazione degli scambi gassosi (1). Tuttavia, in età pediatrica il termine “interstiziopatia” può risultare fuorviante, in quanto alcune delle entità cliniche comprese in questo gruppo non riconoscono nell'interstizio l'insulto patogenetico primario. Per questo motivo, la letteratura utilizza in maniera interscambiabile i termini di “malattia diffusa polmonare” (DLD, Diffuse Lung Disease), “malattia diffusa parenchimale polmonare” (DPLD, Diffuse Parenchymal Lung Disease) e di “malattia interstiziale polmonare dell'infanzia” (chILD, childhood Interstitial Lung Disease) (2).

Si tratta di un gruppo di patologie rare, la cui prevalenza è probabilmente sottostimata per la carenza di definizioni standardizzate e per l'eterogeneità delle popolazioni di pazienti studiati. Essa risulta variabile da 1,5 per milione di bambini in Australia (3) a 3,6 per milione in Regno Unito e Irlanda (4). È riportata un'incidenza di 1,32 nuovi casi l'anno ogni 100.000 bambini in Germania (5). Morbidità e mortalità sono ampiamente variabili a seconda dell'interstiziopatia che si prende in esame. L'iperplasia a cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI), per esempio, tipicamente migliora con l'età, a differenza invece delle forme da mutazione del gene ABCA3 (il cui prodotto è coinvolto nella produzione di surfattante), che sono gravate da elevata morbidità e mortalità (6).

## CLASSIFICAZIONE

L'ampia eterogeneità delle interstiziopatie polmonari in età pediatrica ne ha resa difficoltosa la classificazione. Inizialmente si è utilizzata la classificazione delle interstiziopatie degli adulti, basata principalmente su criteri istologici, poi progressivamente, utilizzando un approccio multidisciplinare, si è tenuto conto delle manifestazioni cliniche, patologiche o radiografiche comuni. Recentemente l'età del paziente è stata riconosciuta come fattore chiave, come anche i processi di sviluppo e maturazione polmonare (7). È ragionevole ipotizzare che la patogenesi del danno polmonare nel bambino sia influenzata dalla peculiare condizione di crescita e sviluppo in cui i tessuti si trovano. Inoltre, non solo non tutte le forme di pneumopatia interstiziale dell'età pediatrica evolvono verso la fibrosi, ma si è anche osservato che quest'ultima nel bambino assume caratteristiche diverse rispetto all'adulto. In particolare, non si evidenzia la presenza di foci fibroblastici e, a differenza dell'adulto, non è ad oggi accettata l'esistenza di un fenotipo con "fibrosi progressiva", in cui la fibrosi si automantiene e progredisce indipendentemente dall'insulto iniziale (6). Pertanto il "chILD research cooperative group" e "l'European (EU)-chILD collaboration network" hanno individuato 2 gruppi distinti per fasce d'età: disordini più comuni nella prima infanzia (<2 anni) e disordini non specifici della prima infanzia (8). Le interstiziopatie specifiche della prima infanzia includono l'iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI), la glicogenosi interstiziale polmonare (PIG) ed i disordini legati allo sviluppo (9, 10, 11, 12). Le altre interstiziopatie pediatriche possono essere raggruppate in: quelle secondarie all'esposizione e agli insulti ambientali, quelle secondarie alle malattie sistemiche ed immunitarie, e quelle dovute ad un'alterazione primaria del parenchima polmonare come le patologie del surfattante. Nell'ambito di ciascuno di questi due gruppi, sono poi distinte ulteriori categorie, in base a criteri clinici, genetici o patologici (Tabella 1).

**Tab. 1:** Classificazione clinico-patologica delle Interstiziopatie Polmonari in età pediatrica. Anti-GBM: anti.membrana basale glomerulare. COPA: COatomer-associated Protein  $\alpha$ .

<b>Disordini specifici della prima infanzia (sotto i 2 anni)</b>	
<b>Categoria</b>	<b>Entità specifica</b>
Specifiche condizioni ad eziologia poco nota	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Iperplasia a cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI)</li> <li>· Glicogenosi Polmonare Interstiziale (PIG)</li> </ul>
Disordini diffusi dello sviluppo	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Disgenesia acinare/alveolare</li> <li>· Displasia congenita alveolare</li> <li>· Displasia capillare alveolare con disallineamento delle vene polmonari (ACD-MPV)</li> <li>· Disordini della Filamina A</li> </ul>
Anomalie della crescita polmonare	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Ipoplasia polmonare, es. dovuta all'oligoidramnios, ernia diaframmatica congenita, masse toraciche</li> <li>· Malattia cronica polmonare neonatale (broncodisplasia polmonare) dovuta alla prematurità</li> <li>· Associate ad anomalie cromosomiche (es. Trisomia 21)</li> <li>· Associate a malattie cardiache congenite</li> </ul>
<b>Disordini non specifici della prima infanzia</b>	
Patologie del surfattante	<ul style="list-style-type: none"> <li>· SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2-1/TFF1, Intolleranza alle proteine con lisinuria, Proteinosi alveolare polmonare (mutazioni del CSF2RA e CSF2RB), altre mutazioni genetiche</li> </ul>

Disordini del soggetto immunocompetente	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Processi infettivi/postinfettivi, alterazioni croniche delle vie aeree-polmoniti organizzate</li> <li>· Secondarie all'esposizione/insulti ambientali: Polmoniti da ipersensibilità o da inalazione di sostanze tossiche</li> <li>· Sindromi da aspirazione</li> <li>· Polmoniti eosinofile</li> <li>· Polmoni interstiziali acute</li> <li>· Polmoniti interstiziali non specifiche (NSIP)</li> <li>· Emosiderosi polmonare idiopatica</li> </ul>
Disordini del soggetto immunocompromesso	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Infezioni opportunistiche</li> <li>· Associati ad interventi terapeutici (chemioterapia, radioterapia, reazioni a farmaci)</li> <li>· Associati a trapianto o a sindromi di rigetto</li> </ul>
Disordini associati a malattie sistemiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Immunomediati <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrome di Goodpasture (da anticorpi anti GBM), sindromi vasculitiche polmonari</li> <li>- Manifestazioni polmonari non specifiche (NSIP), Sindromi emorragiche polmonari</li> <li>- Malattie vascolari del collagene, es. Lupus eritematoso sistemico, Dermatomiostite, Sclerosi sistemica</li> <li>- Malattie autoinfiammatorie, es. Vasculopatia dell'infanzia Sting associata (SAVI), Sindrome COPA</li> </ul> </li> <li>· Malattie da accumulo (es. Malattia di Niemann-Pick, malattia di Gaucher, Sindrome di Hermansky-Pudlak)</li> <li>· Sarcoidosi</li> <li>· Istiocitosi a cellule di Langerhans</li> <li>· Infiltrati maligni</li> </ul>
Disordini vascolari che mascherano le interstiziopatie polmonari	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Vasculopatia ipertensiva arteriosa</li> <li>· Vasculopatia congestizia o malattia veno-occlusiva</li> <li>· Disordini linfatici, es. Linfangectasia, Linfangiomatosi</li> <li>· Edema polmonare</li> <li>· Malattia Tromboembolica</li> </ul>

## CLINICA

L'età e le modalità di presentazione clinica delle interstiziopatie polmonari pediatriche sono ampiamente variabili. Dalla presentazione asintomatica fino alla combinazione di più segni e sintomi (respiratori e non solo), con fasi di riacutizzazione. Subito dopo la nascita, può essere sospettata una malattia polmonare diffusa in un neonato a termine che presenti un quadro di distress respiratorio non altrimenti spiegabile, o in un neonato pretermine con malattia polmonare cronica di entità sproporzionata al grado di prematurità o alle comorbidità. Dopo l'epoca neonatale, le manifestazioni più comuni sono tachipnea (75-93%), ipossiemia, scarsa crescita, tosse secca, respiro sibilante (25%), crepitii, ipertensione polmonare. L'auscultazione è normale in più di un terzo dei casi. Nei primi anni di vita è possibile l'instaurarsi anche di deformità della parete toracica (8). Nei bambini più grandi, intolleranza all'esercizio fisico e *clubbing* digitale possono essere le sole manifestazioni cliniche, con esordio spesso insidioso. Al di sotto dei 2 anni di età, l'American Thoracic Society definisce la "sindrome da interstiziopatia polmonare" (chILD syndrome) quando un bambino, nel quale siano state escluse cause più comuni di pneumopatia diffusa (fibrosi cistica, immunodeficienze primitive o acquisite, cardiopatie congenite, displasia broncopolmonare, infezioni, discinesia ciliare primitiva), presenti almeno tre dei seguenti quattro criteri:

- sintomi respiratori (tosse, dispnea, intolleranza all'esercizio);
- segni respiratori (tachipnea, crepitii, rientramenti, *clubbing* digitale, scarsa crescita, insufficienza respiratoria);
- ipossiemia;
- anomalie diffuse alla radiografia (RX) o alla tomografia computerizzata (TC) del torace.

Tale definizione consente di identificare i bambini meritevoli di ulteriore approfondimento diagnostico.

Oltre che indagare la presenza e la durata dei sintomi (dispnea/tachipnea, tosse, intolleranza all'esercizio fisico, scarsa crescita, respiro sibilante), la raccolta della storia clinica deve escludere condizioni particolari, quali difficoltà di alimentazione che possano determinare danno da inalazione, o esposizione ambientale a polveri organiche o ad uccelli determinanti polmoniti da ipersensibilità, nonché storia di infezioni ricorrenti che possano nascondere quadri di immunodeficit primitivo o acquisito, storia di febbri ricorrenti che può motivare una sottostante malattia sistemica. Dev'essere inoltre indagata la presenza di familiari con interstiziopatia polmonare, anche esordita in età adulta.

L'esame obiettivo mostra reperti aspecifici, quali tachipnea, tosse secca, ipossiemia, rientramenti, crepitii o respiro sibilante all'auscultazione, o talvolta può essere del tutto negativo, soprattutto nei bambini più grandi. La scarsa crescita può essere segno di malattia cronica o avanzata. Alla visita bisogna ricercare anche manifestazioni non respiratorie come dolori articolari, rash cutanei, manifestazioni neurologiche utili per la corretta diagnosi (13).

## APPROCCIO DIAGNOSTICO

L'approccio diagnostico a un bambino con sospetta interstiziopatia polmonare dipende da una serie di fattori che condizionano il contesto clinico, quali l'età di esordio, la severità di malattia, la tendenza al miglioramento o, viceversa, all'aggravamento e la rapidità con cui questo si realizza. Quanto alla severità di malattia, essa dipende dalla gravità dei sintomi, dalla presenza di ipossiemia e dall'evidenza ecocardiografica di ipertensione polmonare (1).

### Indagini diagnostiche iniziali

- Radiografia del torace: può essere normale, tuttavia nella maggior parte dei casi mostra reperti aspecifici (8).
- Ecocardiografia: consente di escludere la presenza di cardiopatie congenite che potrebbero essere causa di malattia polmonare diffusa. Inoltre, identifica segni di ipertensione polmonare, la cui presenza peggiora la prognosi di malattia (1).
- Esami di laboratorio: a seconda del contesto clinico, sono volti ad indagare anomalie genetiche, immunodeficit primitivi o secondari, presenza di autoanticorpi (es. in caso di emorragia polmonare, proteinosi alveolare, o in presenza di segni di malattia sistemica), esposizione ambientale a sostanze organiche (polmoniti da ipersensibilità). I principali geni da indagare sono coinvolti nella sintesi di surfattante (SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2.1), nel suo catabolismo (CSF2RA, CSF2RB) e nello sviluppo polmonare (Fox F1, FLNA, TBX4, FGFR2) (6).
- Test di funzionalità respiratoria: trovano maggiore utilità nei bambini più grandi. La spirometria mostra generalmente *pattern* restrittivo, con FEV<sub>1</sub> ed FVC ridotti, rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC normale o elevato e volumi polmonari ridotti. In una minoranza dei casi ci può essere un *pattern* ostruttivo che riflette un coinvolgimento delle vie aeree. La diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) risulta solitamente ridotta e potrebbe essere alterata più precocemente rispetto all'*imaging*. Quando la DLCO risulta elevata, andrebbe sospettata la presenza di emorragia polmonare (8).

### TC del torace

Rappresenta un'indagine cardine nell'inquadramento diagnostico di un bambino con sospetta pneumopatia interstiziale e andrebbe sempre eseguita, in quanto consente non solo di identificare la presenza di segni di malattia, ma anche di definirne l'estensione. Inoltre quando è necessaria la biopsia polmonare, consente di identificare i siti di prelievo biotico. Talvolta può essere diagnostica di specifiche condizioni, evitando il ricorso a indagini più invasive, quali biopsia o broncoscopia. È raccomandato che la TC venga svolta in centri con esperienza in radiologia pediatrica e che venga impiegata la minima dose di radiazioni necessaria (8). La

metodica ad alta risoluzione (HRTC) riduce ulteriormente l'esposizione a radiazioni ionizzanti e offre maggiore risoluzione spaziale. Specie nei bambini più piccoli, può essere necessario ricorrere alla metodica di HRTC a ventilazione controllata (CV-HRTC): il bambino sedato viene ventilato in maniera non invasiva, in modo da mantenere una breve apnea a fine inspirazione/ espirazione, durante la quale acquisire immagini minimizzando gli artefatti di movimento. Va tenuto presente che l'impiego di mezzo di contrasto, utile nei casi in cui si voglia studiare il circolo polmonare, può rendere difficile l'identificazione di aree con aspetto a vetro smerigliato che rappresenta il segno radiologico più comune (8). Evidenze meno comuni sono gli ispessimenti settali, le reticolazioni sub-pleuriche, le cisti da trazione, le bronchiectasie ed il *pattern* "a nido d'ape" (13).

Si possono ottenere tre possibili scenari:

- diagnosi di interstiziopatia improbabile, compreso il caso di TC negativa. Va comunque considerato che nelle fasi precoci di malattia la TC può risultare normale.
- TC indicativa di una specifica diagnosi di interstiziopatia. Si tratta di poche condizioni, come l'iperplasia a cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI), la proteinosi alveolare, e la polmonite da ipersensibilità.
- TC positiva per interstiziopatia, ma non indicativa di una diagnosi specifica.

### Broncoscopia con BAL

Qualora si vogliano escludere infezioni polmonari o anomalie strutturali delle vie aeree, può essere indicato il ricorso alla broncoscopia. Il liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) prelevato nel corso di tale indagine può essere sottoposto a indagini microbiologiche, colturali e citologiche, consentendo anche di identificare segni di aspirazione o di emorragia. Limite della metodica da tenere in considerazione è che la composizione cellulare del liquido di lavaggio alveolare non corrisponde esattamente a quella dell'interstizio polmonare (1). Tuttavia, vi sono alcune condizioni, come ad esempio le sindromi da emorragia alveolare, la proteinosi alveolare, o l'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, in cui tale metodica può essere dirimente ai fini diagnostici (8).

### Biopsia polmonare

Nonostante la combinazione di indagini non invasive e i progressi in ambito genetico abbiano ridotto il ricorso alla biopsia polmonare, esistono tuttora condizioni in cui tale procedura invasiva risulti necessaria per stabilire una diagnosi precisa. Il *timing* e l'indicazione ad eseguirla vanno stabiliti caso per caso, in base al contesto clinico, ponderando rischi e benefici. Uno studio retrospettivo monocentrico condotto su diciannove bambini nei quali non era stata rilevata una lesione definita alla TC e che sono stati sottoposti a biopsia polmonare nel sospetto di pneumopatia interstiziale, ha mostrato che nel 65% dei casi la diagnosi istologica ha modificato la gestione terapeutica, in particolare ha comportato una modificazione nella posologia degli steroidi. Al contrario, non si è osservata una differenza significativa pre- e post-biopsia per quanto riguarda modalità di ossigenoterapia e impiego di farmaci immunomodulatori e antibiotici, globalmente considerati (14). Pertanto, resta ancora dibattuta l'effettiva utilità della biopsia polmonare, benché essa resti tuttora l'indagine dirimente nel porre diagnosi quando non è stato possibile tramite le indagini non invasive. Inoltre, ottenere una ben definita diagnosi, potrebbe giustificare meglio l'impiego delle terapie empiriche adottate, fornire adeguate risposte alle famiglie del paziente, nonché potenzialmente procurare informazioni utili sui meccanismi patogenetici. La procedura di prelievo biotico polmonare può essere effettuata in toracoscopia video-assistita (VATS), metodica gravata da minore morbilità rispetto alla toracotomia (1, 8).

## TRATTAMENTO

A causa della rarità ed eterogeneità delle pneumopatie interstiziali in età pediatrica, ad oggi, non esistono *trials* clinici randomizzati controllati. Attraverso il metodo Delphi, nel 2015, è stato deli-

neato un protocollo europeo di trattamento empirico (8). I farmaci più largamente impiegati sono i corticosteroidi: metilprednisolone per via endovenosa in bolo, durante la fase acuta, alla dose di 10-30 mg/kg/giorno per 3 giorni consecutivi ad intervalli mensili e prednisolone orale alla dose di 1-2 mg/kg/giorno in fase cronica. Quando la malattia è sotto controllo, la dose di metilprednisolone può essere ridotta e l'intervallo tra i cicli può essere allungato. Alcune interstiziopatie però, come ad esempio l'iperplasia a cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI), non presentano una significativa componente infiammatoria e, pertanto, è prevedibile che non mostrino risposta ai corticosteroidi. Come farmaco risparmiatore di steroidi, è impiegata l'idrossiclorochina alla dose di 6-10 mg/kg/giorno. Alcuni reumatologi basano la decisione terapeutica sul riscontro bioptico, preferendo gli steroidi in caso di *pattern* desquamativo/infiammatorio e l'idrossiclorochina se c'è un incremento della quantità di collagene come cambiamento prefibrotico (15). Tuttavia, la scelta terapeutica dipende fortemente dall'esperienza del centro che ha in cura il paziente e non sembra orientata dal *pattern* istopatologico. Nei casi gravi, steroidi ed idrossiclorochina possono essere associati. Nei casi di refrattarietà a queste terapie si può ricorrere ad altri immunosoppressori come azatioprina, ciclofosfamide o metotrexate. Altra opzione terapeutica include l'azitromicina alla dose di 10 mg/kg/giorno per 3 giorni alla settimana, un macrolide dotato di azione antinfiammatoria/immunomodulatoria e antibiotica capace di accumularsi nelle cellule parenchimali, incluse cellule epiteliali e fagociti (16). Nuove strategie terapeutiche già in uso negli adulti si affacciano anche al mondo pediatrico, come il pirfenidone, una molecola con proprietà anti-infiammatorie ed anti-fibrotiche, ed il nintedanib, un inibitore di tirosin-kinasi inizialmente sviluppato come agente anti-tumorale, con attività anti-fibroblasti attraverso l'inibizione di fattori di crescita (17, 18). Oltre alla terapia farmacologica, sono raccomandate misure di prevenzione, come evitare l'esposizione a sostanze tossiche ambientali (es. fumo di sigaretta) o ad inalanti organici, eseguire le vaccinazioni (compresa quella antinfluenzale e la profilassi anti-virus respiratorio sinciziale), effettuare un attento monitoraggio della crescita con adeguato supporto nutrizionale laddove richiesto, nonché terapie di supporto come ossigenoterapia in caso di ipossiemia, o antibioticoterapia in caso di infezioni respiratorie intercorrenti.

Tra le terapie specifiche, il lavaggio polmonare totale trova ancora indicazione in patologie come la proteinosi alveolare (19).

Infine, i bambini con pneumopatia interstiziale grave e/o per la quale sia prevista una prognosi sfavorevole (es. deficit di proteina B del surfattante, oppure displasia alveolare capillare con disallineamento delle vene polmonari), devono essere indirizzati ai centri con esperienza pediatrica nell'ambito del trapianto polmonare. Il trapianto polmonare è infatti un'opzione possibile in bambini di tutte le età, anche in quelli più piccoli. La sopravvivenza dopo trapianto di polmone o cuore-polmone tra i bambini con pneumopatia interstiziale non sembra essere diversa da quella riportata per altre patologie polmonari (20).

## CONCLUSIONI

Sebbene rare, le interstiziopatie polmonari vanno sospettate in bambini con manifestazioni cliniche di malattia polmonare diffusa, non inquadrabili tra le cause più comuni. Nonostante i tentativi di uniformare la classificazione e i percorsi diagnostici delle interstiziopatie polmonari, ancora molta strada dev'essere percorsa per comprendere i meccanismi patogenetici di molte di queste entità cliniche e per sviluppare di conseguenza terapie specifiche. Con il proposito di standardizzare il più possibile l'approccio a tali patologie, divulgarne la conoscenza, permettere una più precoce diagnosi e di indirizzare il paziente ai centri di maggior competenza (21) sono stati istituiti il COST Action (CA16125) o ENTeR-chILD network, e un database internazionale, chiamato chILD EU, dal quale partono diversi progetti di ricerca.

## Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitto di interesse.

Questo articolo è nato dalla collaborazione con COST Action (CA16125) ENTeR-chILD.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. *American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. 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 Aug 1;188(3):376-94.
- (2) Cunningham S, Jaffe A, Young LR. *Children's interstitial and diffuse lung disease.* Lancet Child Adolesc Health. 2019 Aug;3(8):568-577.
- (3) 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 Jul 25;12(1):133.
- (4) Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. *Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland.* Pediatr Pulmonol. 2002 Jul;34(1):23-9.
- (5) Griese M, Haug M, Brasch F, et al. *Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany.* Orphanet J Rare Dis. 2009 Dec 12;4:26.
- (6) Deterding RR, DeBoer EM, Cidon MJ, et al. *Approaching Clinical Trials in Childhood Interstitial Lung Disease and Pediatric Pulmonary Fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med. 2019 Nov 15;200(10):1219-1227.
- (7) Nathan N, Thouvenin C, Fauroux B et al. *Interstitial lung disease: physiopathology in the context of the lung growth.* Paediatr Respir Rev 2011; 12:216-22.
- (8) 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 Nov;70(11):1078-84.
- (9) Noguee LM. *Interstitial lung disease in newborns.* Semin Fetal Neonatal Med 2017;22:227-33.
- (10) Spagnolo P, Bush A. *Interstitial lung disease in children younger than 2 years.* Pediatrics 2016;137.
- (11) Nathan N, Berdah L, Borensztajn K, et al. *Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches.* Expert Rev Respir med 2018;12:1051-60.
- (12) Bush A, Griese M, Seidi E, et al. *Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity?* Paediatr Respir Rev 2019; 30:65-71
- (13) Nathan N, Berdah L, Delestrain C et al. *Interstitial lung disease in children.* Presse Med. 2020 Jun;49(2):103909.
- (14) Hafezi N, Heimberger MA, Lewellen KA, et al. *Lung biopsy in children's interstitial and diffuse lung disease: Does it alter management?* Pediatr Pulmonol. 2020 Apr;55(4):1050-1060.
- (15) Braun S, Ferner M, Kronfeld K, et al. *Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases.* Pediatr Pulmonol 2015;50:410-9.
- (16) Thouvenin G, Nathan N, Epaud R, et al. *Diffuse parenchymal lung disease caused by surfactant deficiency: dramatic improvement by azytromycin.* BMJ Case Rep 2013;2013.
- (17) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. *Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new anti-fibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study.* Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1061-9.
- (18) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. *Efficacy and safety of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.* N Engl J Med 2014;370:2071-82.
- (19) Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. *Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures.* Orphanet J Rare Dis 2016;11:115.
- (20) Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, et al. *Outcomes of lung transplantation for infants and children with genetic disorders of surfactant metabolism.* J Pediatr 2017; 184.
- (21) Griese M, Seidl E, Hengst M et al. *International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU).* Thorax 2018 Mar;73(3):231-239.