

# 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

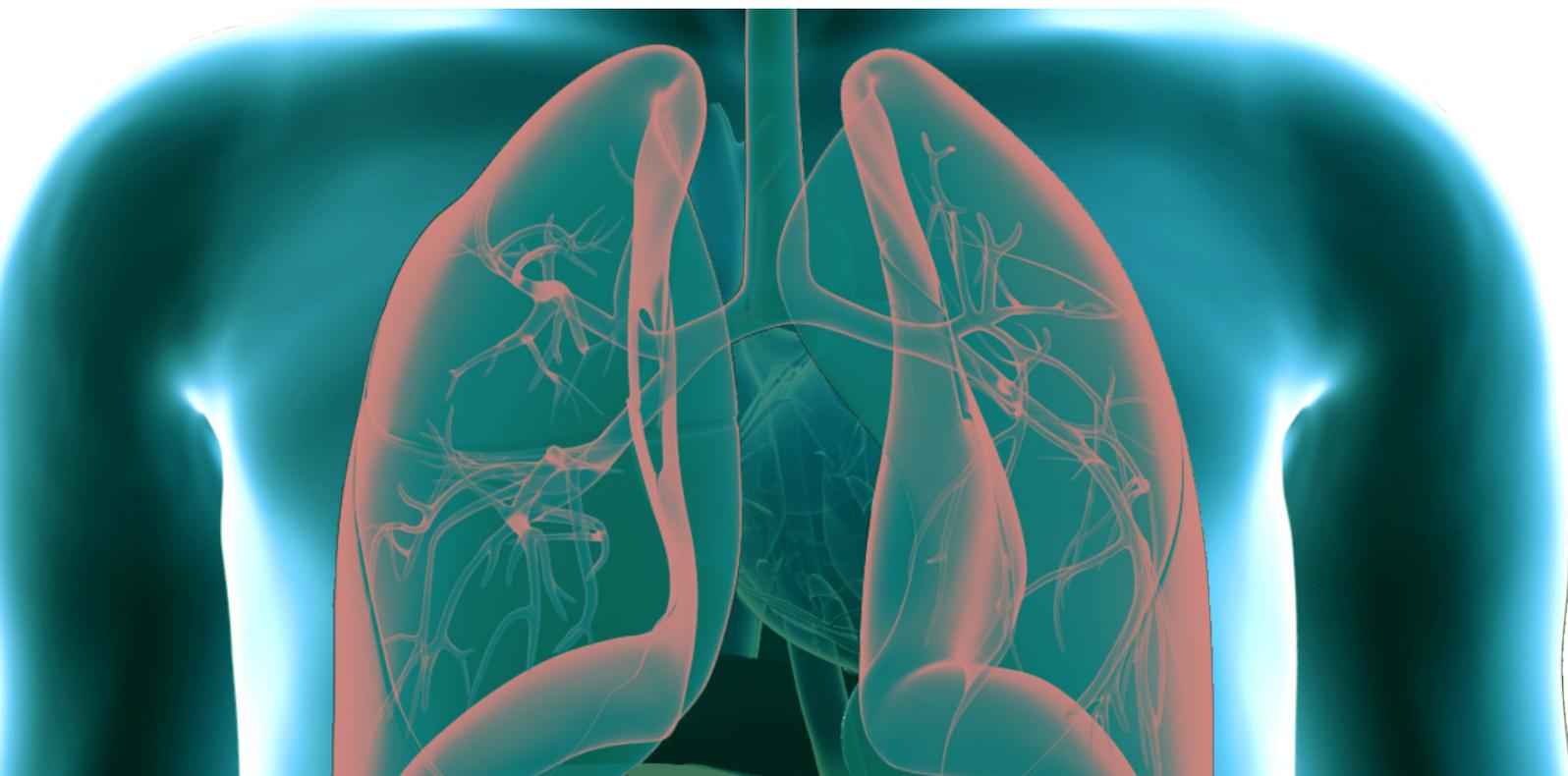
# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

---

**LE MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI  
IN ETÀ PEDIATRICA (CHILDS)**

**Relazioni**

---



# Trattamento delle interstiziopatie polmonari nell'età pediatrica

Treatment of chILD

**Roberta Cenedese, Martina Lazzarin, Deborah Snijders**

**Dipartimento Salute della Donna e del Bambino (SDB), Università degli Studi di Padova**

**Corrispondenza:** Deborah Snijders **email:** [deborah.snijders@unipd.it](mailto:deborah.snijders@unipd.it)

**Riassunto:** La malattia polmonare interstiziale nei bambini (chILD) è una condizione rara caratterizzata da numerose possibili sottodiagnosi.

Si vuole offrire la possibilità di avere un approccio unificato nella terapia nel momento in cui viene fatta la diagnosi, poiché non sono mai stati condotti trial clinici controllati randomizzati. Lo scopo è di agevolare il medico nella propria carriera professionale, rendendolo preparato alla presenza di questi rari casi clinici.

Grazie alla collaborazione di più centri di tutta Europa, chILD-UE ha permesso di far progredire la comprensione di queste condizioni patologiche ed ha creato procedure operative e protocolli standard per l'indagine sulle chILD (1).

Per quanto riguarda la terapia, un protocollo ancora non è presente, ma abbiamo raccolto i possibili approcci terapeutici a nostra disposizione suddividendoli in terapie specifiche e non specifiche. Tra le terapie non specifiche, rientrano quelle che sono proposte alle chILD, con sotto-diagnosi non specifica, e mirano a ridurre l'infiammazione, come i corticosteroidi, l'idrossiclorochina e l'azitromicina, a migliorare la condizione clinica del paziente con terapie di supporto come ossigeno, ventilazione e fisioterapia respiratoria, ed a minimizzare le esacerbazioni di malattia, ad esempio con la scelta dell'antibiotico più specifico.

Le terapie specifiche per determinate condizioni patologiche invece sono spesso risolutive ed è quindi molto importante la precisione diagnostica, però non possono essere utilizzate indiscriminatamente perché molto costose e con possibili effetti collaterali di rilevante importanza.

La collaborazione multicentrica dovrà sempre essere perseguita allo scopo di garantire un database di dati essenziali, per futuri studi riguardo suddetti casi clinici al fine di migliorare la qualità di vita dei piccoli pazienti.

**Parole chiave:** chILD, terapia, malattia polmonare interstiziale.

**Summary:** Interstitial lung disease in children (chILD) is a rare condition characterized by a number of different underlying causes. This review offers the possibility to have a unified approach to therapy after the confirmation of the diagnosis. At the moment no randomized controlled clinical trials have been conducted for treatment of chILD. This review should facilitate the physician decision to treat in chILD.

Thanks to the collaboration of several centers across Europe, chILD-UE has made it possible to advance the understanding of these pathological conditions and has created operational procedures and standard protocols for chILD (1).

As far as therapy is concerned, no protocols or guidelines have been available, but the chILD EU collaborator have evaluated different treatment both disease specific and non-specific therapies. Among the non-specific therapies are those that are proposed in children without a specific subdiagnosis, and aim mostly to reduce inflammation, such as corticosteroids, hydroxychloroquine and azithromycin. In addition to improve the patient's clinical condition with supportive therapies such as oxygen, ventilation and respiratory physiotherapy, and to minimize the exacerbations of the disease.

The disease specific therapies are available only for certain pathological conditions, on the other hand, are often resolutive and therefore diagnostic accuracy is very important, but they cannot be used indiscriminately because they are expensive and with significant side effects.

The multi-center collaboration is needed to further improve treatment possibilities. chILD databases will be able to guarantee essential data, for future studies and specific cases of chILD, with the importance of improving quality of life.

**Key words:** interstitial lung disease, chILD, therapies

Le polmoniti interstiziali o interstizio-patie nei bambini (chILD) differiscono per molti aspetti dalla malattia polmonare interstiziale degli adulti (ILD). Innanzitutto lo spettro di condizioni dell'infanzia è molto ampio e comprende un insieme di oltre 200 condizioni patologiche distinte, associate a una varietà di classificazioni (2,3). Le chILD inoltre, pur se considerate nel loro insieme, sono una condizione rara con una prevalenza stimata di 0,36 per 100.000, rispetto a 60-80 per 100.000 per le ILD negli adulti (4). La maggior parte degli specialisti che lavorano presso ospedali europei medi non vedrà più di 5 casi/anno (5), perciò il numero esiguo di pazienti con cui entrano in contatto i centri individuali non permette di avere studi randomizzati-controllati sul trattamento e quindi, ad ora non esistono protocolli di trattamento. Per far fronte a ciò, negli ultimi anni la collaborazione di chILD-UE ha riunito centri di tutta Europa per far progredire la comprensione di queste considerazioni e, come parte di questo processo, ha creato procedure operative e protocolli standard per l'indagine sulle chILD in modo da permettere un approccio diagnostico e protocolli di trattamento armonizzati in tutta Europa (1).

Non ci sono studi randomizzati, in doppio cieco o controllati con placebo per ILD pediatriche, quindi tutte le raccomandazioni si basano su dati empirici. Negli ultimi anni è stato utilizzato il metodo Delphi: un metodo d'indagine iterativo, che si svolge attraverso più fasi di espressione e valutazione delle opinioni di un gruppo di esperti, in questo caso Europei e qualche americano dell'ATS (American Thoracic Society), con l'obiettivo di far convergere l'opinione più completa e condivisa. Questa collaborazione tra esperti ha permesso di avere un approccio unificato quando si fa diagnosi, ad esempio utilizzando corticosteroidi per via endovenosa e orale e terapie aggiuntive come l'idrossiclorochina e l'azitromicina, e suggerendo le dosi iniziali di trattamento che possono e devono essere modificate a discrezione del medico curante in qualsiasi momento (1).

#### OPZIONI DI TRATTAMENTO PER CHILD SE NON È STATA FATTA UNA DIAGNOSI SPECIFICA

Le terapie a nostra disposizione, nel caso in cui non si riesca a fare una diagnosi specifica, sono basate su farmaci che permettono di ridurre l'infiammazione e migliorare la sintomatologia. Il continuo confronto tra i maggiori esperti di chILD ha permesso di dare delle indicazioni sulle iniziali terapie da suggerire ai pazienti affetti e, per alcune classi di farmaci, sono stati anche proposti i dosaggi come si può vedere in tabella I. Le terapie non specifiche a nostra disposizione sono:

- **OSSIGENO e VENTILAZIONE**

Il solo ossigeno o la sola ventilazione meccanica sono generalmente utilizzati come terapia di supporto per i bambini con chILD quando vi è necessità, ad esempio nel bambino iposiemico. Alcuni bambini con ILD mostrano miglioramenti spontanei nel tempo tali da permettere di sospendere la somministrazione di ossigeno senza necessità di alcun trattamento aggiuntivo (6).

- **TERAPIA CORTICOSTEROIDEA**

A seconda della gravità, la terapia corticosteroidica può essere somministrata oralmente o come boli endovena. I boli endovena, dai dati empirici, risultano essere meno tossici (7).

La dose e i tempi sono stati proposti su base empirica dal confronto tra i maggiori esperti in materia; propongono come terapia in boli endovena l'uso di metilprednisolone, 500 mg/m<sup>2</sup> o 10 mg/kg, potendo aumentare fino ad un massimo di 30 mg/kg, al giorno per tre giorni consecutivi, seguiti da singole somministrazioni mensili alla stessa dose iniziale per 6 mesi. Il tempo che si ritiene necessario per valutare se c'è stata una risposta clinica è di 7 giorni per i bambini ventilati e di 28 giorni senza ventilazione. Da tutti gli esperti viene considerata la prima terapia da intraprendere o come alternativa al prednisolone orale specialmente nelle chILD senza ventilazione.

Generalmente si consiglia di evitare il prednisolone orale durante la terapia in boli, ma se ciò non fosse possibile, cosa che accade frequentemente per le chILD con ventilazione come

terapia di supporto, la dose iniziale proposta è di 0,5 mg/kg di prednisolone a giorni alterni (1 mg/kg per via orale usato tra le dosi in boli di metilprednisolone). Se invece si decide di somministrare prednisolone per via orale al posto della terapia in boli, la dose iniziale ragionevole è di 2 mg/Kg al giorno, da valutare dopo 28 giorni ed eventualmente ridurre in base alla risposta (1).

Ci sono segnalazioni empiriche sull'uso di corticosteroidi inalatori come mantenimento, ma l'evidenza che questi riescano a giungere sufficientemente distalmente e in una dose efficace è scarsa, per cui non vengono raccomandati.

La decisione terapeutica più difficile è certamente quella di determinare quando non vi sia più risposta agli steroidi, momento in cui è necessario diminuire la dose per evitare una notevole morbilità da steroidi. Alcuni studi propongono di provare altri tre cicli di boli ad alte dosi di metilprednisolone e, nel caso non vi siano miglioramenti, si ritiene raggiunto il limite di utilità degli steroidi. Non superare il limite è molto importante perché un prolungamento infruttuoso della terapia steroidea, porta all'osteoporosi, e può portare al rifiuto del bambino per un eventuale trapianto di polmone (6).

- IDROSSICLOROCHINA

Quest'agente antimalarico ha un certo numero di effetti immunologici che sembrano essere utili nelle ILD (8, 9), ed è considerato un farmaco molto sicuro. La dose attualmente consigliata è di 10 mg/kg con un tempo per valutare la risposta clinica alla terapia rispettivamente di 21-28 giorni o 3 mesi a seconda che il bambino sia supportato dalla ventilazione o meno. Sono presenti alcune segnalazioni di sordità che complicano il suo uso soprattutto nell'IPH (emosiderosi polmonare idiopatica) (10); sono stati segnalati anche casi di cecità e viene pertanto raccomandato di fare un controllo oftalmico all'inizio del trattamento (11), e nei bambini <6 anni, alcuni centri consigliano la dose di 6,5 mg/kg per ridurre la tossicità. Tra gli esperti, per quanto riguarda la terapia dei pazienti senza ventilazione, il 54% considera l'idrossiclorochina sufficiente come unica terapia nelle chILD lievi stabili e non vi è invece alcuna preferenza rispetto all'azitromicina come terapia di seconda linea (1).

Tuttavia, la pratica attuale è quella di aggiungerla agli steroidi nelle ILD pediatriche e mantenere la terapia con idrossiclorochina come ausilio durante la riduzione graduale degli steroidi (6).

- AZITROMICINA

Quest'antibiotico è utilizzato per il suo effetto antiinfiammatorio, al dosaggio di 10 mg/kg per 3 giorni a settimana e deve essere valutata la sua efficacia dopo 3 mesi di trattamento.

Dagli ultimi confronti nella *task force*, il 51% considererebbe l'azitromicina sufficiente come unica terapia nelle chILD lievi e stabili, senza assistenza ventilatoria e, come già riportato in precedenza, è considerata al pari dell'idrossiclorochina come terapia di seconda linea (1).

- ALTRI AGENTI CITOTOSSICI (AZIATOPRINA, METOTREXATE, CICLOSPORINA)

I dati che abbiamo sull'utilizzo di questi farmaci in queste condizioni patologiche sono estremamente rari ed esclusivamente empirici; esistono casi clinici isolati e piccoli studi che sostengono l'uso di azatioprina, metotrexato, ciclosporina e plasmaferesi nel caso in cui gli steroidi abbiano fallito (6). Se dovesse esserci evidenza di malattia sistemica e se fossero contemplate terapie citotossiche o biologiche, sarebbe consigliato di coinvolgere un reumatologo o un ematologo pediatrico per decidere assieme se e in che modalità somministrare la terapia.

- FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

Possono essere proposti al paziente diversi approcci fisioterapici volti alla rimozione delle secrezioni in presenza di ristagno di muco dovuto alla concomitanza di altre condizioni patologiche come la presenza di bronchiectasie o il difetto della clearance ciliare (12).

- TERAPIA ANTIBIOTICA

La terapia antibiotica è utilizzata generalmente durante le esacerbazioni di malattia, in cui il medico è tenuto a effettuare la coltura dell'escreato, per individuare l'eziologia specifica e per poter scegliere l'antibiotico più adatto anche in base alla resistenza locale.

- **ANTIFIBROTICI**

Questa è una nuova proposta di terapia di cui al momento non ci sono ancora studi a dimostrazione della loro efficacia nei pazienti pediatrici.

Attualmente però sono presenti studi di efficacia e sicurezza nell'utilizzo di farmaci antifibrotici, come Nintedanib, per la cura di pazienti adulti con malattia interstiziale e fibrosi progressiva (13); queste nuove strategie terapeutiche fanno ben sperare anche per l'ambito pediatrico.

- **TRAPIANTO**

L'ultima spiaggia per il trattamento di questo tipo di pazienti che non rispondono alla terapia farmacologica, può essere il trapianto di polmone, che, si è visto, avere successo in un piccolo numero di bambini, generalmente più grandi, con ILD; sia la donazione da cadavere che quella da donatore vivente possono essere considerate per questi pazienti.

Il rischio che la malattia ritorni nel polmone trapiantato è minimo eccetto, nell'istiocitosi a cellule di Langerhans (6).

**Tab. 1. Dosi di farmaco da utilizzare e tempo previsto per valutare se c'è una risposta clinica.**

	chILD con ventilazione	chILD senza ventilazione
<b>Metilprednisolone</b>		
Dose	Boli da 10 mg/kg o 500 mg/m <sup>2</sup> EV (max 30 mg/kg)	Boli da 10 mg/kg o 500 mg/m <sup>2</sup> EV In alternativa al prednisolone orale come terapia di prima linea
TRC	7 giorni	28 giorni
<b>Prednisolone</b>		
Dose	1 mg/kg per OS, in aggiunta ai boli di metilprednisolone	2 mg/kg per OS In alternativa ai boli di metilprednisolone come terapia di prima linea
TRC	7 giorni	28 giorni
<b>Idrossiclorochina</b>		
Dose	10 mg/kg	10 mg/kg
TRC	21-28 giorni  Nei bambini <6 anni 6,5 mg/kg per ridurre la tossicità	3 mesi  Nei bambini <6 anni 6,5 mg/kg per ridurre la tossicità  Nessuna preferenza rispetto all'azitromicina come seconda linea.
<b>Azitromicina</b>		
Dose	10 mg/kg per 3 giorni a settimana	10 mg/kg per 3 giorni a settimana
TRC	3 mesi	3 mesi  Equivalente all'idrossiclorochina come seconda linea.

chILD, malattia polmonare interstiziale infantile; EV, endovenoso; OS, orale; TRC, Tempo previsto per valutare se c'è stata una risposta clinica

### TRATTAMENTO DI CONDIZIONI SPECIFICHE

La crescente disponibilità di terapie specifiche è una ragione importante per fare una diagnosi specifica. In seguito forniremo alcuni esempi per dimostrare che c'è molto più margine di terapia nelle chILD, piuttosto che il solo utilizzo di steroidi per tutti. Il potenziale beneficio di queste terapie è, però, accompagnato da un alto costo e da potenziali effetti collaterali molto gravi che impediscono un'applicazione indiscriminata.

- Iperplasia infantile delle cellule neuroendocrine (NEHI)  
La NEHI è una tachipnea senza insufficienza respiratoria né distress respiratorio e attualmente viene considerata una tachipnea cronica dell'infanzia (11); per questa condizione specifica il trattamento di supporto con ossigeno è generalmente sufficiente come unica terapia per trattare questi bambini.
- Polmonite da ipersensibilità  
Sebbene il prednisolone sia un trattamento importante, la cosa di fondamentale importanza per questa patologia è identificare e rimuovere l'allergene per ottenere un buon risultato (6).
- Granulomatosi di Wegener e capillarite polmonare neutrofila  
Per trattare queste vasculiti dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento pulses con ciclofosfamide. Per i casi refrattari, alcuni studi hanno dimostrato che può essere una valida alternativa l'utilizzo di strategie anti-cellule B, impiegando l'anticorpo monoclonale anti-CD20, rituximab (14) sempre tenendo in considerazione la potenziale tossicità di queste terapie.
- Sarcoidosi, poliarterite nodosa e vasculiti rare  
Il recettore solubile del fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa, etanercept, è stato utilizzato su base empirica, in combinazione con metotrexato, per la sarcoidosi pediatrica refrattaria (15). Sono state trattate con successo con etanercept anche altre cause di ILD tra cui la poliarterite nodosa e altre malattie vasculitiche rare (16).  
Se l'etanercept fallisce, può valere la pena provare l'anticorpo monoclonale anti-TNF-alfa, infliximab però per queste i dati più importanti sono stati raccolti da pazienti adulti.
- Proteinosi alveolare polmonare  
La proteinosi alveolare polmonare è una condizione caratterizzata da un accumulo di surfactante negli alveoli che ha come sintomi la dispnea, l'astenia e il malessere generalizzato. Il trattamento di questa patologia dipende dalla causa sottostante, ma poiché la maggior parte delle volte l'eziologia è sconosciuta, il trattamento di scelta per i pazienti che presentano sintomi importanti sono lavaggio polmonare totale o quantomeno di grandi volumi (16, 18) e il fattore ricombinante stimolante colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) per via inalatoria o sottocutanea è stato utilizzato con successo (18-20). Il rituximab è invece stato sperimentato in casi refrattari (21).
- Istiocitosi a cellule di Langerhans  
Sebbene l'istiocitosi a cellule di Langerhans sia di solito una malattia multisistemica, nei bambini è stata descritta prevalentemente una malattia polmonare; in ogni caso la terapia citotossica supervisionata da un oncologo è il trattamento di scelta per entrambe le forme. Per la salute di questi pazienti è fondamentale non essere esposti al fumo passivo e attivo.
- Emosiderosi polmonare idiopatica (IPH)  
L'emosiderosi polmonare idiopatica è una malattia respiratoria caratterizzata da episodi ricorrenti di emorragia alveolare diffusa, in assenza di una causa apparente, che si manifesta di solito nei bambini e fortunatamente una recente serie di casi ha suggerito l'utilità della 6-mercaptopurina (22).

## CONCLUSIONI E OBIETTIVI FUTURI

Come già ampiamente detto, non vi sono terapie ancora comprovate per tutte le condizioni che rientrano nelle chILD. Sicuramente quest'approccio multicentrico e di collaborazione ha permesso di delineare una strategia terapeutica che consente, se non una cura definitiva, certamente una migliore qualità di vita ai pazienti.

Tra gli obiettivi futuri ci sarà sicuramente lo sviluppo di studi clinici randomizzati, in doppio cieco o controllati con placebo per ILD pediatrici, grazie alla collaborazione tra i vari centri di riferimento per poter creare delle linee guida da seguire. Nel futuro è inoltre probabile che più terapie per malattie specifiche diventeranno disponibili, ed è proprio per questo motivo che risulta ancora più importante la precisione diagnostica.

Sempre più terapie specifiche per le mutazioni sono già a oggi disponibili o in via di sviluppo; ad esempio ataluren, è un trattamento disponibile per le malattie genetiche causate da un codone di arresto prematuro, in quanto permette di ignorare il segnale di arresto prematuro ma non quello normale (23); per questo farmaco però non ci sono ancora studi sulle ILD.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) 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.
- (2) Clement A, Allen J, Corrin B, et al. *Task Force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children*. Eur Respir J 2004; 24: 686-97.
- (3) Rice A, Tran-Dang MA, Bush A, et al. *Diffuse lung disease in infancy and childhood: expanding the chILD classification*. Histopathology 2013; 63: 743-755.
- (4) Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. *The epidemiology of interstitial lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967-972.
- (5) Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, et al. *Childhood interstitial lung disease: a systematic review*. Pediatr Pulmonol doi:10.1002/ppul.23183
- (6) Bush A, Nicholson AG. *Paediatric interstitial lung disease*. 2009, European Respiratory Society
- (7) Kerem E, Bentur L, England S, et al. *Sequential pulmonary function measurements during treatment of infantile chronic interstitial pneumonitis*. J Pediatr 1990; 116: 61-67.
- (8) Van der Heijden JW, Dijkmans BA, Scheper RJ, et al. *Drug insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs – from bench to bedside*. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3: 26-34.
- (9) Kalia S, Dutz JP. *New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology*. Dermatol Ther 2007; 20: 160-174.
- (10) Coutinho MB, Duarte I. *Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemorrhage*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2002; 62: 53-57.
- (11) Braun S, Ferner M, Kronfeld K, et al. *Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases*. Pediatr Pulmonol. 2015; 50:410-419.
- (12) Snijders D, Fernandez Dominguez B, Calgaro S, et al. *Mucociliary clearance techniques for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis: is there evidence?* Int J Immunopathol Pharmacol. 2015; 28: 150-159.
- (13) Flaherty Kevin R, Kevin K Brown, Athol U Wells, et al. *Design of the PF-ILD Trial: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase III Trial of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease*. BMJ Open Respirat Research 4.1 2017: e000212. Patel AM, Lehman TJ. *Rituximab for severe refractory pediatric Wegener granulomatosis*. J Clin Rheumatol 2008; 14: 278-280.
- (14) Denys BG, Bogaerts Y, Coenegrachts KL, et al. *Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF- $\alpha$  the answer?* Clin Sci 2007; 112: 281-289.
- (15) Brik R, Gepstein V, Shahar E. *Tumor necrosis factor blockade in the management of children with orphan diseases*. Clin Rheumatol 2007; 26: 1783-1785.
- (16) Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. *Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis*. Eur Respir J 2004; 23: 526-531.
- (17) Yamamoto H, Yamaguchi E, Agata H, et al. *A combination therapy of whole lung lavage and GM-CSF inhalation in pulmonary alveolar proteinosis*. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 828-830.
- (18) Price A, Manson D, Cutz E, et al. *Pulmonary alveolar proteinosis associated with anti-GM-CSF antibodies in a child: successful treatment with inhaled GM-CSF*. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 367-370.

- (19) Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, et al. *Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1143–1148.
- (20) Borie R, Debray MP, Laine C, et al. *Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis*. Eur Respir J 2009; 33: 1503–1506.
- (21) Luo XQ, Ke ZY, Huang LB, et al. *Maintenance therapy with dose-adjusted 6-mercaptopurine in idiopathic pulmonary hemosiderosis*. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 1067–1071.
- (22) Kerem E, Hirawat S, Armoni S, et al. *Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial*. Lancet 2008; 372: 719–727.