

# 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 Pediatria

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

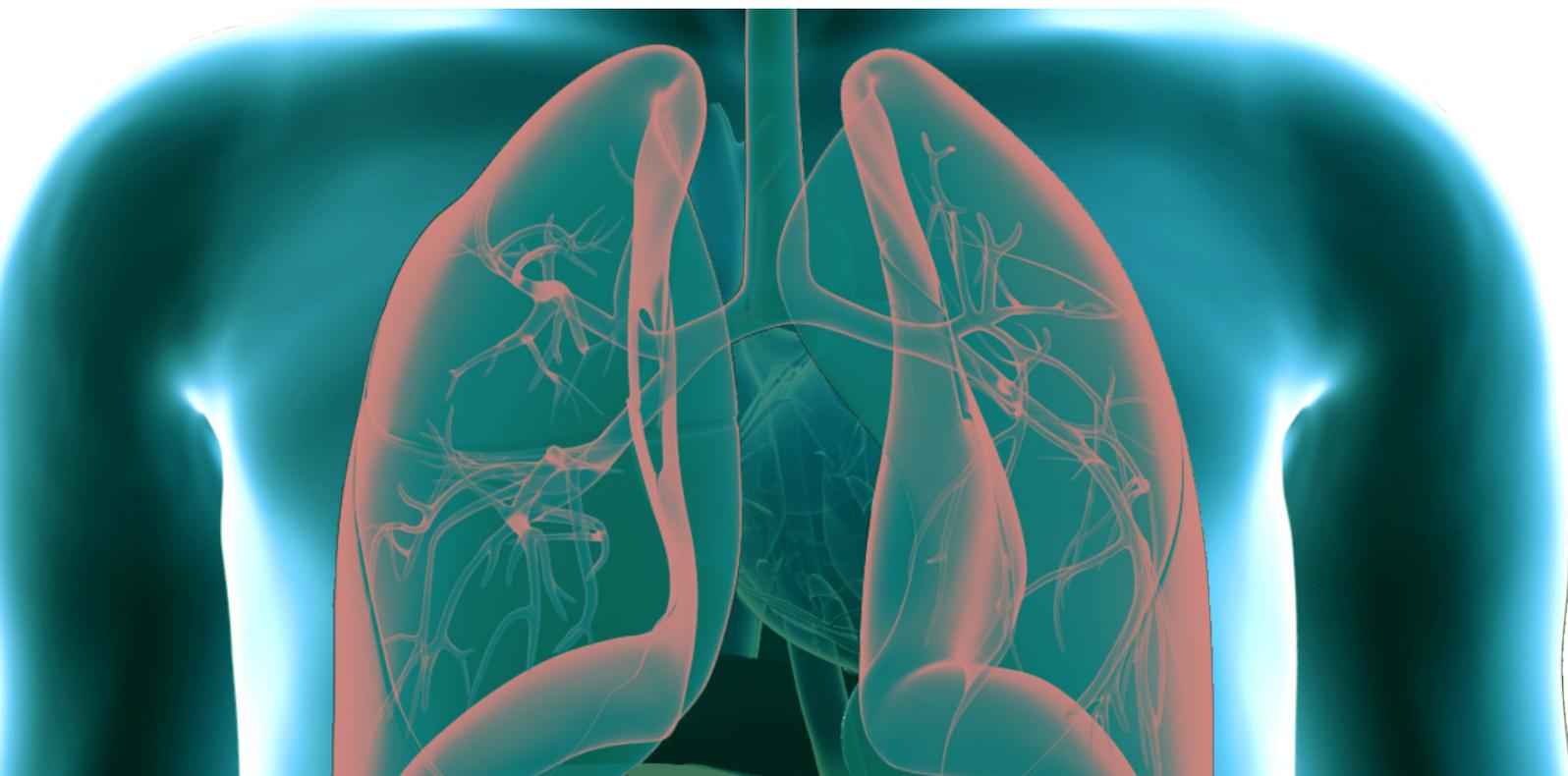
# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

---

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

**Casi clinici**

---



# CASO CLINICO: Juvenile Systemic Sclerosis con iniziale interessamento polmonare

CLINICAL CASE: Juvenile Systemic Sclerosis with early pulmonary involvement

Antonino Francesco Capizzi<sup>1</sup>, Giuseppe Fabio Parisi<sup>2</sup>, Claudia Sette<sup>1</sup>, Marta Mazzoni<sup>3</sup>, Oliviero Sacco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> UOC Pediatria ad indirizzo pneumologico ed allergologico e Centro di Fibrosi Cistica, IRCCS "G. Gaslini", Genova, Italia

<sup>2</sup> UOC Broncopneumologia Pediatrica e Centro di Fibrosi Cistica, Università degli Studi di Catania, Italia

<sup>3</sup> UOC Pediatria II-Reumatologia, IRCCS "G. Gaslini", Genova, Italia

Corrispondenza: Oliviero Sacco email: olivierosacco@gaslini.org

**Riassunto:** Le connettivi rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie autoimmuni, presenti anche in età pediatrica. Tra queste, la sclerosi sistemica è caratterizzata da un'eccessiva produzione di matrice extracellulare, secondaria a vasculite dei piccoli vasi associata a un'alterazione del sistema immunitario, con conseguente fibrosi della cute e degli organi interni. Sebbene le connettiviti interessino diversi sistemi dell'organismo, le complicanze respiratorie rappresentano un'importante causa di mortalità nei bambini affetti rispetto alla popolazione generale. Il riconoscimento precoce delle complicanze polmonari in età pediatrica è di fondamentale importanza per migliorare la prognosi. In questo report descriveremo un caso clinico indicativo.

**Parole chiave:** sclerosi sistemica; interstiziopatia polmonare; bambini; diagnosi e trattamento precoce.

**Summary:** Connectivitis are a heterogeneous group of autoimmune disorders that may affect also the paediatric population. Among them, the juvenile systemic sclerosis is characterized by an excessive extracellular matrix production, due to small vessel vasculopathy associated with an immune dysregulation, resulting in fibrosis of the skin and internal organs. Although connectivitis may affect any part of the body, pulmonary involvement represents an important complication, with a higher mortality rate than the general population. A prompt recognition and treatment of pulmonary complications in children is crucial to improve the prognosis of these patients. In this report we present an emblematic clinical case.

**Key words:** juvenile systemic sclerosis; interstitial lung disease; children; early diagnosis and treatment.

## LA SCLEROSI SISTEMICA

### Introduzione

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune caratterizzata da un'eccessiva produzione di matrice extracellulare secondaria a disregolazione del sistema immunitario, con conseguente fibrosi cutanea e viscerale e vasculopatia dei vasi di piccolo diametro (1). Gli esatti meccanismi patogenetici non sono ancora del tutto chiari. In soggetti predisposti geneticamente, la SSc si manifesta in seguito ad inadeguata attivazione della via classica del complemento e disregolazione dei linfociti T/B, con conseguente incrementata sintesi di alcune sostanze pro-infiammatorie, quali l'interleukina-6, il *tumor necrosis factor alpha* e la *macrophage inflammatory protein-1a*. Anche una neo-angiogenesi alterata e una ridotta suscettibilità all'apoptosi da parte dei fibroblasti e mio-fibroblasti favoriscono l'insorgenza della malattia (2). La classificazione di LeRoy e Medsger del 2001 permette di suddividere la SSc in quattro categorie (3):

- SSc cutanea diffusa (*diffuse cutaneous SSc*, dcSSc), in cui il coinvolgimento cutaneo è esteso distalmente alle articolazioni del ginocchio e del gomito oppure al viso;

- SSc cutanea limitata (*limited cutaneous SSc*, lcSSc), definita dall'estensione delle lesioni cutanee solo in prossimità delle articolazioni del ginocchio e del gomito o al tronco;
- SSc senza sclerodermia (*sine scleroderma SSc*, ssSSc), caratterizzata da episodi ricorrenti del fenomeno di Raynaud ed interessamento vascolare e viscerale, ma non cutaneo;
- SSc precoce, caratterizzata solo dalla presenza di fenomeno di Raynaud e/o alterazioni specifiche alla capillaroscopia e autoanticorpi correlati alla SSc.

Accanto alle manifestazioni cliniche, anche il profilo immunologico potrebbe aiutare il clinico a categorizzare i pazienti affetti da SSc. Infatti, una significativa positività per gli anticorpi anti-topoisomerasi I è stata riscontrata nei pazienti affetti da dcSSc, mentre quelli con lcSSc e ssSSc mostrano un valore significativamente elevato di anticorpi anti-centromero (1, 4).

Il coinvolgimento viscerale della SSc comprende manifestazioni cardiopolmonari, renali e gastro-intestinali. Le complicanze polmonari della SSc sono la malattia interstiziale polmonare (*interstitial lung disease*, ILD), presente nel 43-74% dei pazienti di larghe casistiche, e l'ipertensione polmonare (*pulmonary arterial hypertension*, PAH), presente nell'8-12% (1). Entrambe rappresentano circa il 60% delle cause di morte nei pazienti affetti da SSc (4, 5), per cui sono fondamentali la diagnosi e il trattamento precoce di tali complicanze.

Nei pazienti affetti da ILD la dispnea rappresenta il sintomo iniziale (87.5%), che poi tende a diventare progressivamente ingravescente (6). L'auscultazione del torace nei casi di ILD avanzata può evidenziare la presenza di rantoli crepitanti ad entrambe le basi polmonari (7). L'esame istologico della biopsia polmonare mostra ispessimento della parete alveolare e bande di tessuto connettivo nello spazio interstiziale, con anomala distribuzione vascolare fino alla completa alterazione dell'architettura parenchimale (8). La diagnosi di ILD è confermata mediante tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione (*high-resolution computed tomography*, HRCT), che dimostra la presenza di fibrosi del parenchima polmonare con opacità di tipo "ground glass", associate ad aree di *air-trapping* e conseguenti bronchiectasie da trazione. I dati della HRCT del torace eseguita al momento della diagnosi hanno un valore predittivo: l'assenza di anomalie radiologiche si associa, infatti, ad una buona prognosi a lungo termine (9). Oltre alla HRCT, la presenza di forme anche iniziali di ILD può essere diagnosticata con le prove di funzionalità respiratoria (PFR), che tipicamente dimostrano un quadro restrittivo più o meno marcato, con una riduzione del valore di capacità vitale forzata (*forced vital capacity*, FVC) <70% rispetto al valore predetto nel 40-75% dei casi (10). Tale deficit restrittivo si associa a una riduzione del valore di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (*diffusive lung capacity of carbon monoxide*, DLco). La percentuale di DLco, correlando con la gravità dell'inter-stiziopatia e della compromissione vascolare, ha un valore predittivo importante nei pazienti con SSc complicata da ILD e PAH. Il valore di DLco, infatti, tende a peggiorare soprattutto nei pazienti affetti da ssSSc, la forma di SSc in cui è più grave la compromissione del piccolo circolo (11).

L'ecocardiogramma Color-Doppler e la cateterizzazione delle cavità destre del cuore permettono di porre diagnosi di PAH, definita dalla presenza del valore di pressione arteriosa polmonare uguale o superiore a 25 mmHg e di pressione capillare polmonare a riposo inferiore o uguale a 15 mmHg. Anche se sono stati descritti casi di PAH isolata, i pazienti con SSc presentano nella maggior parte dei casi PAH secondaria a ILD e positività per gli anticorpi anti-centrioli e anti-ribonucleoproteine (12). Ne deriva che i fattori predittivi negativi per la prognosi dei pazienti con SSc sono: FVC <70%, DLco ridotto, anomalie cardiache, ILD e PAH, tutte caratteristiche cliniche che si ritrovano soprattutto nei pazienti in età adulta; infatti l'età media alla diagnosi è tra 44 e 48 anni, mentre l'età media al momento della complicanza respiratoria è 52-60 anni, ovvero vi è una latenza di 3-5 anni dalla diagnosi di SSc (1). Le diagnosi in età pediatrica sono rare ed avvengono generalmente in età puberale (1).

### Terapia della SSc

Anche se non esiste un consenso universale, il trattamento della SSc si basa sull'utilizzo di diversi farmaci, tutti con attività immuno-soppressiva, la cui efficacia e sicurezza risulta confermata dai numerosi trials clinici randomizzati. Dopo un anno di trattamento con ciclofosfamide orale al dosaggio di 2 mg/kg/die, i pazienti con SSc complicata da ILD hanno mostrato un significativo miglioramento della FVC (+2.53%,  $p=0.03$ ). Il micofenolato mofetile (*Mycophenolate Mofetil*, MMF), rispetto alla ciclofosfamide, ha mostrato meno effetti collaterali quali perdita di peso, leucopenia e piastrinopenia ed un miglioramento dell'indice di dispnea transitoria e del punteggio d'ispessimento cutaneo modificato da Rodnan (13).

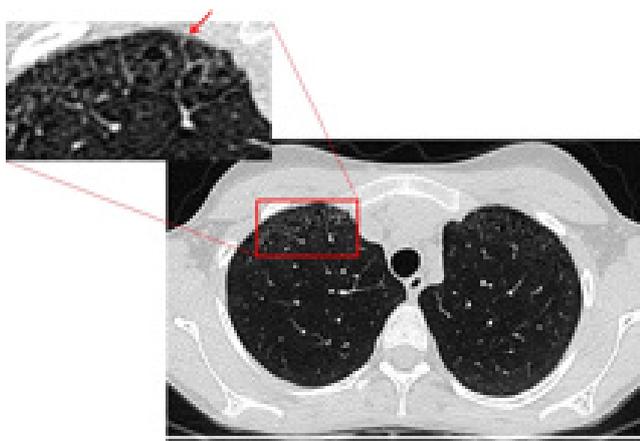
Nei pazienti con SSc complicata da ILD la terapia prevede ciclofosfamide al dosaggio di 2 mg/Kg/die per almeno un anno oppure MMF fino a 1.5 g due volte al giorno per due anni. In caso di mancata risposta al trattamento convenzionale, si può aggiungere anche Rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20, che riconosce selettivamente le cellule B. Questo biologico, aggiunto nella terapia dei pazienti con SSc complicata da ILD, migliora il quadro restrittivo (14). Studi recenti hanno permesso di valutare l'efficacia di altri tipi di trattamento per i pazienti con ILD-SSc. L'associazione del tacrolimus, un inibitore della calcineurina, alla terapia convenzionale sembra migliorare la prognosi dei pazienti. Queste terapie sono per lo più impiegate nei pazienti adulti. In età pediatrica, come prima linea di trattamento, si ricorre spesso all'impiego del metotrexate (MTX), somministrato una volta alla settimana sottocute al dosaggio di 15 mg/m<sup>2</sup>. Il MTX è in questi casi il farmaco di prima scelta per la sua maneggevolezza e assenza di effetti collaterali clinicamente importanti, avendo l'accortezza di aggiungere alla terapia, il giorno dopo la sua somministrazione, una dose congrua di acido folico. Al MTX si possono poi aggiungere anche altri farmaci, come l'MMF, impiegato anche in età pediatrica.

Il trapianto di polmone rappresenta il trattamento da riservare ai casi di estrema gravità e refrattarietà di ILD-SSc (15).

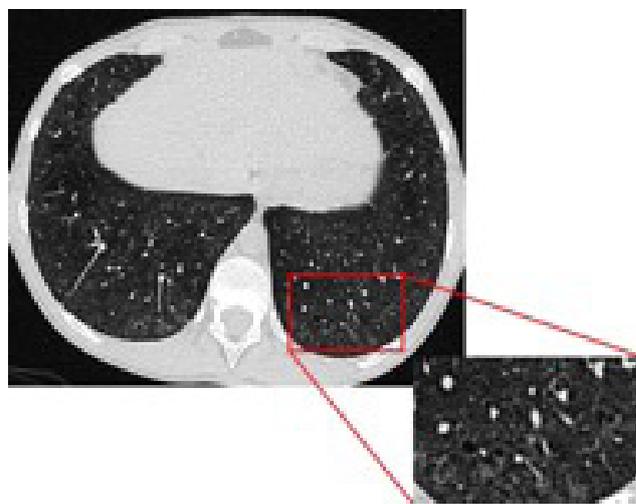
### CASO CLINICO

Descriviamo il caso di una ragazza di diciassette anni con SSc seguita in equipe dalla reumatologia e dalla pneumologia dell'istituto G. Gaslini.

L'inizio della sintomatologia risale agli otto anni di età (maggio del 2008), con la comparsa di tenosinovite a carico del polso destro e poi interessamento anche della caviglia destra. Gli esami ematochimici mostravano una positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA), con titolo di 1:320 e pattern finemente granulare. Veniva avviato trattamento con antinfiammatori non



**Fig. 1.** *Minimo ispessimento del piccolo interstizio in sede mantellare anteriore superiore. Sono visibili piccoli tralci fibrotici che giungono fino alla pleura (freccia).*



**Fig. 2.** *Piccole bronchioloectasie da trazione da parte del parenchima polmonare circostante, che non ha la normale elasticità ma è più rigido per iniziale fibrosi.*

steroidi. L'anno seguente (gennaio 2009), considerata la persistenza dell'artrite con coinvolgimento di entrambi i polsi, del medio-piede destro e della seconda articolazione metacarpo-falangea della mano destra, si decideva di iniziare terapia con methotrexate (MTX).

A dodici anni di età (gennaio 2012) si riscontrava fenomeno di Raynaud alle mani, che si accentuava con l'esposizione alle basse temperature. Si confermava positività degli ANA (1:320, pattern omogeneo/nucleolare), con ENA positivi ed anticorpi anti-Scl70 (anti-topoisomerasi I) positivi ++++. La capillaroscopia mostrava un quadro compatibile con "scleroderma-pattern". La spirometria evidenziava note restrittive (FVC e FEV<sub>1</sub> pari a 78% ed 81% dei predetti, rispettivamente) ed il DL<sub>CO</sub> una lieve riduzione (68% del predetto). Non esistevano esami spirometrici precedenti di confronto poiché non era mai stata presente una sintomatologia respiratoria. All'esame articolare non era più presente artrite, ma a livello delle dita delle mani e al volto la cute iniziava a presentarsi anelastica.

Nel successivo controllo di marzo 2012 veniva eseguita una TC polmonare, che visualizzava iniziali aree di *ground glass* presso l'apice di entrambi i polmoni nei segmenti anteriori ed aumento dell'interstizio soprattutto ai campi medi e basali, estendentesi fino al parenchima sub-pleurico, con strie fibrotiche che giungevano fino a contatto con la pleura. Alle basi bilateralmente erano presenti bronco/bronchioloectasie da trazione sulle vie aeree da parte del parenchima circostante più rigido del normale per stato d'iniziale fibrosi. Era infine presente beanza del lume dell'esofago per parte del suo decorso (figura 1 e figura 2).

La presenza di interstiziopatia associata al fenomeno di Raynaud, al reperto di autoanticorpi specifici, alle anomalie cutanee ed alla capillaroscopia, consentiva di porre diagnosi di SSc. Veniva confermata la terapia in atto con MTX come unico farmaco (15 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea sottocute una volta/settimana, seguito il giorno seguente da acido folinico come *rescue therapy*). A gennaio 2013 venivano ripetute spirometria e DL<sub>CO</sub>, che si mostravano invariati rispetto al precedente controllo, ed anche la TC del torace dimostrava un quadro sostanzialmente invariato rispetto alla precedente di dieci mesi prima. Alla luce dell'esame clinico e dell'assenza di progressione di malattia a carico del parenchima polmonare veniva quindi deciso di non modificare lo schema terapeutico in corso.

Le TC del torace eseguite ad aprile 2014 ed a marzo 2016 hanno confermato la stabilità dell'interstiziopatia polmonare. A settembre 2016 la malattia si confermava stazionaria e si manteneva invariata la terapia con MTX. Agli esami si confermava la positività degli anticorpi anti-Scl70. A dicembre 2016 si eseguiva un'ecocardiografia, risultata nei limiti della norma, salvo evidenza di lieve prolasso mitralico con minimo rigurgito non emodinamicamente significativo. Nel controllo di marzo 2017 la spirometria confermava lieve deficit di tipo restrittivo (FVC e FEV<sub>1</sub> pari all'84% ed al 90% del predetto, rispettivamente), mentre il DL<sub>CO</sub> confermava una lieve riduzione della diffusione polmonare (66% del predetto). Negli ultimi controlli (giugno ed ottobre 2017) si confermava la stabilità della malattia sia a livello cutaneo, ove veniva riscontrato anche un netto miglioramento del fenomeno di Raynaud, sia a livello polmonare, con prove spirometriche pressoché invariate (FVC e FEV<sub>1</sub>, 80% e 93% del predetto), mentre il DLCO mostrava una lieve riduzione rispetto al precedente (61%). Si manteneva pertanto invariato il dosaggio del MTX, unica terapia in atto.

## CONCLUSIONI

Questo caso clinico dimostra come la SSc, benché sia una patologia considerata tipica degli adulti, con un'età media alla diagnosi nella quinta decade di vita, possa essere anche una malattia di interesse pediatrico e come già in tale età vi possa essere un interessamento polmonare.

La gestione del paziente affetto da SSc spetta di norma al reumatologo, ma è altrettanto importante il coinvolgimento del pneumologo pediatrico nel *follow-up* della malattia, per l'impatto che le complicanze polmonari hanno sulla qualità della vita e sulla prognosi dei pazienti. Il riconoscimento precoce delle complicanze polmonari è di fondamentale importanza per contra-

starne l'evoluzione. Infatti, non vi sono al momento farmaci che possano revertire la fibrosi del parenchima polmonare una volta che questa sia comparsa. Pertanto, il quadro fibrotico è da considerarsi irreversibile e può, al momento, essere curato solo nella sua fase iniziale di stato infiammatorio, prima che da questo si passi velocemente alla fase di deposizione di collagene, con conseguente fibrosi.

Nel monitorare la progressione della malattia verso un suo possibile coinvolgimento polmonare, non si può chiaramente ricorrere all'esecuzione di HRCT con scadenza semestrale/annuale. Si deve quindi ricorrere alle PFR, che sono ripetibili senza alcuna limitazione, poiché non associate ad effetti collaterali. Com'è anche dimostrato nel nostro caso clinico, vi è una buona corrispondenza tra i dati ottenuti con l'HRCT e le PFR; pertanto, se queste ultime dimostrano dei valori stabili, non vi è necessità di sottoporre il paziente a controlli HRCT ravvicinati, né di variare la terapia di base.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Sanchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, et al. *Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group*. *Rheumatol Int* 2018 Jan. doi: 10.1007/s00296-017-3916-x. [Epub ahead of print]
- (2) Barsotti S, Bruni C, Orlandi M, et al. *One year in review 2017: systemic sclerosis*. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35: S3-20.
- (3) LeRoy EC, Medsger Jr. *Criteria for the classification of early systemic sclerosis*. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-1576.
- (4) Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, et al. *Scleroderma lung disease*. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 6-19.
- (5) Jawad H, McWilliams SR, Bhalla Sanjeev. *Cardiopulmonary manifestations of collagen vascular diseases*. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 71.
- (6) Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. *The registry of the German network for systemic sclerosis: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement*. *Rheumatology* 2008; 47: 1185-1192.
- (7) Sanchis DV, Garcia GA, Yglesias PJM. *Systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis*. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 382-383 (Agard C, Hamidou M, Meriot M, et al. *Systemic sclerosis sine scleroderma revealed by pulmonary interstitial fibrosis*. *Rev Med Interne* 2002; 23:1032-1034.
- (8) Rodnan GP, Fennel RH. *Progressive systemic sclerosis sine scleroderma*. *JAMA* 1962; 180: 665-670 (Miller RD, Fowler WS, Helmholz FH Jr. *Scleroderma of the lungs*. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1959; 34: 66-75) (Crown S. *Visceral scleroderma without skin involvement*. *BMJ* 1961; 2: 1541-1543.
- (9) Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, et al. *Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline*. *Arthritis Care Res* 2006; 55:598-602 (Steen VD. *The many faces of Scleroderma*, vol.34. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008, 1-15.
- (10) Hayakawa I, Sato S, Hasegawa M, et al. *A case of scleroderma spectrum disorder with anticentriole antibody and pulmonary hypertension*. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 266-268.
- (11) Pauling JD, Gunawardena H, Coghlan JG, et al. *Pulmonary artery hypertension as the presenting feature of the systemic sclerosis sine scleroderma*. *Rheumatology* 2008; 47: 1431-1432.
- (12) Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. *Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 42-50.
- (13) Clements PJ, Tashkin D, Roth M, et al. *The scleroderma lung study II, SLSII, shows that both oral cyclophosphamide and mycophenolate mofetil are efficacious in treating progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis*. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1075.
- (14) So-My Koo, Soo-Taek Uh. *Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view*. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 600-610.
- (15) Foeldvari I. *Update on Juvenile Systemic Sclerosis*. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 18.