



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES DIFUSAS DEL PARÉNQUIMA PULMONAR EN LA EDAD PEDIÁTRICA

TESIS DOCTORAL
Alba Torrent Vernetta
2021

Director: Antonio Moreno Galdó
Programa de Doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA, GINECOLOGIA I DE MEDICINA
PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA



Universitat Autònoma
de Barcelona



Universitat Autònoma
de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRICÍA,
GINECOLOGIA I DE MEDICINA PREVENTIVA I SALUT
PÚBLICA

**“Caracterización epidemiológica, clínica y genética
de las enfermedades difusas del parénquima
pulmonar en la edad pediátrica”**

Tesis doctoral

Alba Torrent Vernetta

Director y tutor de tesis

Antonio Moreno Galdó

Barcelona, Septiembre de 2021



Universitat Autònoma
de Barcelona

Facultat de Medicina

**Departament de Pediatria, Obstetrícia, Ginecologia, i de
Medicina Preventiva i Salut Pública**

Antonio Moreno Galdó, Profesor Agregado de Pediatría de la *Universitat Autònoma de Barcelona* y Jefe de Servicio de Pediatría y sus áreas específicas, *Hospital Universitari Vall d'Hebron*, Barcelona.

Certifica:

Que **Alba Torrent Vernetta** ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada “**Caracterización epidemiológica, clínica y genética de las enfermedades difusas del parénquima pulmonar en la edad pediátrica**”, que reúne los requisitos para ser defendida ante el tribunal oportuno para la obtención del grado de Doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Y para que así conste, firmo el presente documento.

Barcelona, a 10 de septiembre de 2021

Antonio Moreno Galdó

Agradecimientos

Es un tópico afirmar que los estudios de investigación son siempre colectivos y que sin el trabajo en equipo no sería posible realizarlos, sin embargo, en este caso es absolutamente cierto. Los fallos, no obstante, son patrimonio exclusivo de la autora.

Mi primer reconocimiento es para el Dr. Antonio Moreno Galdó, tutor y director de esta tesis, quien me ha guiado desde su más temprana formulación. Su dedicación y esfuerzo, sin duda, han logrado mejorar el contenido de este trabajo en un terreno de investigación que ha dado frutos tras muchos esfuerzos que comparto con él. Igualmente quiero destacar su mentoría, de inestimable valor, durante mi especialización en neumología pediátrica, por la que le debo un profundo agradecimiento.

Verdaderamente esta tesis no habría sido posible sin la colaboración de muchos profesionales que han participado en las publicaciones realizadas y a los que quiero mencionar expresamente en estas líneas y agradecerles su colaboración y dedicación. De antemano pido disculpas si por descuido omito algún nombre: Anselmo Andrés, Roser Ayats, Verisima Barajas, Noelia Baz Redon, Sara Bellón Alonso, Monserrat Berrocal Castañeda, M^a Araceli Caballero Rabasco, Núria Camats Tarruella, Elisa Maria Canino Calderín, Rosario Carmona, Pilar Caro Aguilera, Antonio Carrascosa, Silvia Castillo-Corullón, Paula Corcuera, Jordi Costa Colomer, Maria Chine, Ana Díez Izquierdo, Megan K. Dishop, Joaquin Dopazo, Fernando Echávarri Olavarría, Mónica Fernández Cancio, María Ofelia Fernández de la Cruz, Joan Carles Ferreres, Mirella Gaboli, Gemma Garcia del Cerro, Pilar García Peña, Silvia Gartner, Álvaro Gimeno Díaz de Atauri, Yolanda González Jiménez, David Gómez Pastrana, Matthias Griese, Ramón Gutiérrez, Elena Hierro Delgado, Ignacio Iglesias Serrano, Javier Korta Murua, Alejandro López Neyra, Orlando Mesa, Marianela Marcos Temprano, Carlos Martín de Vicente, M^a del Mar Martínez Colls, Inés de Mir Messa, Pedro Mondéjar-López, Luís Moral, Laura Moreno Galarraga, José Domingo Moure González, David Naranjo Vivas, Alexandra Navarro, M^a Jesús Navarro, Borja Osona, M^a Dolores Pastor Vivero, Andreu Peña, Elena Pérez Belmonte, Santiago Pérez Tarazona, Eduardo G. Pérez Yarza, Christina Rapp, Pilar Robles, Teresa Romero Rubio, Sandra Rovira Amigo, Santiago Rueda Esteban, Verónica Sanz Santiago, Olaia Sardón, Olga de La Serna Blázquez, José Sirvent, María Teresa Rubí Ruiz, Javier Torres Borrego, Alfredo Valenzuela Soria, Amalui Vásquez Pérez, Valle Velasco González, María Ángeles Villar Álvarez, Ana Villares, Carlos Zabaleta Camino.

Del mismo modo, quiero agradecer a las compañeras y compañeros de la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, quienes con su trabajo y su compañía me enriquecen como profesional y persona día a día.

También a todos los pacientes y a sus familias que son parte fundamental de esta investigación, les agradezco su buena predisposición y colaboración en todo momento.

Finalment vull expressar el meu reconeixement a les persones més properes. A les meves millors amigues amb qui he compartit mitja vida. A la meva mare i al meu pare, amb qui estaré sempre en deute per l'educació que m'han donat i per encoratjar-me a realitzar aquest projecte. Al meu germà per l'exemple de voluntat i esforç continu. I en darrer lloc, a les meves filles pels nous aprenentatges amb que m'han obsequiat, i al César, el meu company de vida i suport fonamental durant tots aquests anys.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades difusas del parénquima pulmonar pediátricas, también conocidas como enfermedades pulmonares intersticiales infantiles (chILD, del inglés *Children Interstitial Lung Diseases*), son un grupo heterogéneo de enfermedades raras con una morbilidad y mortalidad relevantes, cuyo diagnóstico y clasificación son muy complejos. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentra la glucogenosis intersticial pulmonar (GIP), un tipo de neumopatía intersticial que se diagnostica únicamente en los primeros meses de vida. Se caracteriza por el aumento del número de células mesenquimales intersticiales con aumento del glucógeno citoplasmático en ausencia de inflamación, y se considera que representa la expresión de un trastorno subyacente del desarrollo pulmonar. Se dispone de escasos datos epidemiológicos en relación con las enfermedades difusas del parénquima pulmonar en la edad pediátrica. Asimismo, hay pocas series publicadas sobre el seguimiento a largo plazo de pacientes afectados de glucogenosis intersticial pulmonar. Por este motivo, el objetivo de esta tesis es analizar la incidencia y prevalencia de las chILD en una amplia muestra de población española, y describir las características clínicas, radiológicas y genéticas de una cohorte de pacientes afectados de GIP al diagnóstico y su evolución a largo plazo.

Métodos: Para analizar la incidencia y prevalencia de las enfermedades difusas del parénquima pulmonar pediátricas en España se ha realizado un estudio prospectivo observacional multicéntrico en pacientes de 0 a 18 años afectados de chILD a partir de los datos comunicados en 2018 y 2019. La investigación realizada en una cohorte de pacientes afectados de glucogenosis intersticial pulmonar es un estudio multicéntrico que describe las características clínicas, radiológicas y funcionales y el resultado a largo plazo de nueve lactantes con GIP asociada a simplificación alveolar en ausencia de otras enfermedades.

Resultados: En relación con el estudio epidemiológico se notificaron 381 casos afectados de chILD procedentes de 51 unidades de neumología pediátrica de toda España, cubriendo el 91,7% de la población pediátrica. La incidencia media fue de 8,18 (IC 95% 6,28-10,48) casos nuevos/millón de niños al año. La prevalencia media fue de 46,53 (IC 95% 41,81-51,62) casos/millón de niños. El grupo de edad con mayor prevalencia fue el de los niños menores de 1 año. Se observaron diferentes tipos de trastornos en los niños de 2 a 18 años en relación con los niños de 0 a 2 años. Los casos más frecuentes fueron: glucogenosis intersticial pulmonar primaria en neonatos (17/65), hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia en niños de 1 a 12 meses (44/144), hem siderosis pulmonar idiopática en niños de 1 a 5 años (13/74), neumonitis por hipersensibilidad en niños de 5 a 10 años (9/51) y esclerodermia en mayores de 10 años (8/47).

En relación con el estudio de la GIP se evidenció que todos los pacientes presentaron taquipnea inicialmente, y siete pacientes tuvieron dificultad respiratoria e hipoxemia. Se observaron anomalías en la tomografía computarizada (TAC) de alta resolución pulmonar consistentes en patrón de opacidad en vidrio esmerilado, engrosamiento septal y atrapamiento de aire en todos los individuos, con imágenes que sugerían un crecimiento alveolar anormal (bandas parenquimatosas y distorsión arquitectónica). Todas las biopsias pulmonares mostraron una simplificación alveolar asociada a un mayor número de células intersticiales con aumento de glucógeno citoplasmático. El periodo de seguimiento medio fue de 12 años. Durante este tiempo todos los pacientes quedaron asintomáticos. Las pruebas de función pulmonar fueron normales sólo en dos pacientes, cinco mostraron un patrón obstructivo y dos un patrón restrictivo. El TAC de alta resolución realizado después de una media de 6,5 años desde la investigación inicial, reveló una mejora parcial del patrón de opacidad en vidrio deslustrado, sin embargo, persistieron alteraciones relevantes.

Conclusiones: Encontramos una mayor incidencia y prevalencia de las enfermedades difusas del parénquima pulmonar pediátricas que la descrita previamente, probablemente debido a un mayor conocimiento y mejores estrategias diagnósticas de estas enfermedades raras. Los pacientes de la cohorte de GIP tuvieron una buena evolución clínica, aunque se siguieron observando alteraciones radiográficas significativas y secuelas en la función pulmonar, lo que sugiere que la GIP es un marcador de una anomalía persistente del desarrollo pulmonar que tiene efectos más allá del periodo sintomático.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	8
1. Enfermedades difusas del parénquima pulmonar en la edad pediátrica	9
1.1. Etiología.....	9
1.2. Manifestaciones clínicas	12
1.3. Abordaje diagnóstico	12
1.3.1. Pruebas de imagen	12
1.3.2. Pruebas de función pulmonar	13
1.3.3. Ecocardiografía	13
1.3.4. Broncoscopia flexible.....	13
1.3.5. Analítica sanguínea.....	13
1.3.6. Estudio genético	14
1.3.7. Biopsia pulmonar quirúrgica.....	14
1.4. Enfoque diagnóstico según la edad de presentación	155
1.5. Entidades clínicas específicas.....	155
1.5.1. Hiperplasia de células neuroendocrinas.....	155
1.5.2. Glucogenosis intersticial pulmonar	166
1.5.3. Anomalías del desarrollo y del crecimiento pulmonar.....	23
1.5.4. Déficit de proteínas del surfactante	24
1.5.5. Neumonitis crónica de la infancia	26
1.5.6. Proteínosis alveolar	27
1.5.7. Neumonitis por hipersensibilidad	29
1.5.8. Hemosiderosis pulmonar idiopática.....	30
1.5.9. Enfermedad pulmonar eosinofílica	30
1.5.10. Nuevas enfermedades de origen genético.....	30
OBJETIVOS	33
MÉTODOS.....	35
2.1 Objetivo 1.....	36
2.1.1 Diseño del estudio	36
2.1.2. Aspectos éticos y protección de datos personales.....	36
2.2 Objetivo 2.....	38
2.2.1. Diseño del estudio	36
2.2.2. Población de estudio	36
2.2.3. Criterios de inclusión	37
2.2.4. Criterios de exclusión	37
2.2.5. Aspectos éticos y protección de datos personales.....	37
2.3. Objetivo 3.....	37
2.3.1. Diseño del estudio	38

2.3.2. Biopsia pulmonar	38
2.3.3. Estudio genético	38
2.3.4. Aspectos éticos y protección de datos personales.....	38
RESULTADOS	39
3. “Incidencia y prevalencia de las neumopatías intersticiales pediátricas en España”	40
3.1 Antecedentes	40
3.2 Métodos.....	42
3.3 Resultados.....	43
4. “Glucogenosis intersticial pulmonar aislada asociada a anomalías del crecimiento alveolar: Un estudio de seguimiento a largo plazo”	50
4.1 Antecedentes	50
4.2 Métodos.....	51
4.3 Resultados.....	53
DISCUSIÓN.....	61
5. “Incidencia y prevalencia de las neumopatías intersticiales pediátricas en España”	62
6. “Glucogenosis intersticial pulmonar aislada asociada a anomalías del crecimiento alveolar: Un estudio de seguimiento a largo plazo”	65
CONCLUSIONES	68
APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS Y APORTACIONES DE LA TESIS.....	71
BIBLIOGRAFÍA	72
ANEXOS	80
Publicación 1: Torrent-Vernetta A, Gaboli M, et al. Incidence and Prevalence of Children's Diffuse Lung Disease in Spain. Arch Bronconeumol 2021. doi: 10.1016/j.arbres.2021.06.001	81
Publicación 2: Sardón O, Torrent-Vernetta A, et al. Isolated pulmonary interstitial glycogenosis associated with alveolar growth abnormalities: A long-term follow-up study. Pediatr Pulmonol. 2019 Jun;54(6):837-846. doi: 10.1002/ppul.24324.	90

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Enfermedades difusas del parénquima pulmonar en la edad pediátrica

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas poco frecuentes, que afectan los alvéolos y tejidos perialveolares, por lo que se prefiere con frecuencia denominarlas enfermedades difusas del parénquima pulmonar. Pueden estar presentes desde la época neonatal a la adolescencia, cubriendo un amplio espectro de entidades(1). Se ha comunicado una incidencia de 1,32 niños por millón de niños, y una prevalencia inferior a 1/100.000, que contrasta con la de adultos de 60-80/100.000(2-6). Sin embargo, esta incidencia y prevalencia en la edad pediátrica pueden estar subestimadas debido a que en el momento en que se analizaron estos datos se utilizaron criterios diagnósticos que hoy día han cambiado, había un acceso restringido a las pruebas genéticas y no se disponía de registros de pacientes nacionales o internacionales. En los últimos años, la detección de estas enfermedades ha aumentado a medida que se han identificado más entidades, su conocimiento global se ha extendido y han aparecido mejores herramientas de diagnóstico. A pesar de las mejoras en la detección y tratamiento, continúan teniendo una morbilidad y mortalidad significativas(1,7,8).

1.1. Etiología

Su etiología es muy variada incluyendo más de 200 enfermedades de distinto origen: genético, infeccioso, ambiental, secundario a fármacos, asociadas a enfermedades sistémicas o inmunodeficiencias, o de etiología desconocida.

La clasificación de estas enfermedades es compleja debido a su gran diversidad y muy baja frecuencia. Varios esfuerzos colaborativos internacionales multidisciplinarios han llevado a un sistema de clasificación apropiado para lactantes y niños, basado en hallazgos histológicos, clínicos y de radiología. El consorcio americano chILDRN (*Children's Interstitial Lung Diseases Research Network*) propuso una clasificación etiológica distinguiendo dos subclasificaciones en función de la edad(9,10): trastornos específicos de niños menores de 2 años ([Tabla 1](#)), que son muy diferentes de los adultos, y trastornos observados en niños mayores ([Tabla 2](#)), los cuales presentan un espectro más similar al de los adultos, salvo algunas particularidades debidas a la influencia del desarrollo pulmonar, la aparición temprana de la enfermedad y la práctica ausencia en niños de la fibrosis pulmonar idiopática(11,12). Desde la clasificación inicial, la categorización de las chILD ha evolucionado ya que se han descrito nuevas entidades en recién nacidos, lactantes y niños mayores, y se han identificado nuevas mutaciones

causantes de la enfermedad, por lo que ha aumentado el número de entidades incluidas en la clasificación(13–16).

Tabla 1. Clasificación de las neumopatías intersticiales idiopáticas propias de los lactantes y menores de 2 años (Modificado de Kurland G, 2013)(10).

Trastornos específicos de etiología no definida

Taquipnea persistente de la infancia / hiperplasia de células neuroendocrinas

Glucogenosis intersticial pulmonar

Enfermedades por defectos de la función del surfactante

Mutaciones del gen de la proteína B del surfactante

Mutaciones del gen de la proteína C del surfactante

Mutaciones del gen de la proteína ABCA3

Mutaciones del gen *TTIF1/NKX2*

Histología compatible con defectos del surfactante, pero sin etiología genética reconocida:

Proteinosis pulmonar alveolar

Neumonitis crónica de la infancia

Neumonitis intersticial descamativa

Neumonía intersticial inespecífica

Anomalías difusas del desarrollo pulmonar

Displasia acinar

Displasia alveolar congénita

Displasia alveolocapilar con mala alineación de las venas pulmonares

Anomalías de crecimiento pulmonar con alveolarización deficiente

Hipoplasia pulmonar

Enfermedad neonatal crónica pulmonar

Relacionados con anomalías cromosómicas

Relacionadas con cardiopatías congénitas

Tabla 2. Clasificación de las neumopatías intersticiales no específicas de los lactantes (Modificado de Kurland G, 2013)(10)

Enfermedades sistémicas con participación pulmonar

Enfermedades de base inmune

Histiocitosis

Enfermedades de depósito

Síndromes neurocutáneos

Infiltrados neoplásicos

Sarcoidosis

Enfermedades del huésped normal (otras enfermedades pulmonares primarias)

Procesos infecciosos - postinfecciosos

Relacionadas con agentes ambientales

 Neumonitis por hipersensibilidad

 Inhalación de tóxicos

Síndromes aspirativos

Neumonía eosinofílica

Enfermedades del huésped inmunodeprimido

Infecciones oportunistas

Efectos secundarios de tratamientos (fármacos, radiación)

En relación con trasplante y rechazo

Daño alveolar difuso de etiología desconocida

Neumonitis intersticial linfoide

Enfermedades que simulan enfermedades intersticiales

Vasculopatía hipertensiva arterial

Vasculopatía congestiva incluyendo la enfermedad veno-oclusiva

Cambios congestivos relacionados con disfunción cardíaca

Trastornos linfáticos

1.2. Manifestaciones clínicas

En el periodo neonatal se debe sospechar ante cuadros de distrés respiratorio agudo en recién nacidos a término no explicables por otros motivos (infecciones, aspiración de meconio), y en pretérminos que no responden al tratamiento con surfactante o que evolucionan de forma no habitual.

En los 2 primeros años de vida suele debutar con taquipnea (lo más frecuente) y retraso ponderal. Puede haber hipoxemia nocturna y/o diurna(1,17–19).

Los niños mayores presentan una clínica similar o pueden debutar con disnea de esfuerzo(11).

En la auscultación, que puede ser normal, predominan los crepitantes y pueden presentar acropaquias y deformidad torácica (pectum excavatum).

En 2007, el grupo norteamericano chILD RN propuso el término de síndrome chILD (*Children's Interstitial Lung Disease*)(9,17), que se define por al menos 3 de los siguientes criterios:

1. Síntomas respiratorios (dificultad respiratoria, tos, disnea de esfuerzo).
2. Signos respiratorios (taquipnea en reposo, estertores, tiraje, acropaquias, fallo de medro, insuficiencia respiratoria).
3. Hipoxemia.
4. Alteraciones difusas en la radiografía de tórax o TAC torácico.

1.3. Abordaje diagnóstico

Las guías actuales proponen un algoritmo escalonado que incluye la realización de TAC torácico, pruebas de función pulmonar, estudio genético, broncoscopia con lavado broncoalveolar y en algunos casos biopsia pulmonar. Es importante descartar enfermedades que pueden presentarse con sintomatología similar: fibrosis quística, inmunodeficiencias, cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, infección pulmonar, discinesia ciliar primaria y aspiración recurrente(10,20).

En el proceso diagnóstico son útiles las siguientes exploraciones complementarias(10,20–23):

1.3.1. Pruebas de imagen

- La **radiografía de tórax** puede presentar anomalías inespecíficas o ser normal.

- El **TAC pulmonar** es mucho más sensible para mostrar las alteraciones pulmonares y representa la herramienta diagnóstica básica. Se pueden encontrar diferentes hallazgos: patrón en vidrio deslustrado, engrosamiento de septos, quistes aéreos, desestructuración del parénquima pulmonar, que establecen el diagnóstico de neumopatía intersticial de forma inespecífica. En ocasiones las

alteraciones encontradas orientan hacia alguna entidad concreta: histiocitosis, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, proteinosis alveolar, hiperplasia de células neuroendocrinas.

Se recomienda realizar un TAC pulmonar de alta resolución en inspiración y espiración (con sedación y ventilación en niños pequeños, o alternativamente sin sedación con cortes en decúbitos laterales).

1.3.2. Pruebas de función pulmonar

Las **pruebas de función pulmonar** muestran un patrón restrictivo (ocasionalmente obstructivo), con difusión disminuida (elevada en la hemorragia pulmonar). En la hiperplasia de células neuroendocrinas se ha descrito un patrón obstructivo con hiperinsuflación.

1.3.3. Ecocardiografía

La **ecocardiografía** es útil para descartar hipertensión pulmonar y excluir cardiopatías.

1.3.4. Broncoscopia flexible

- El **lavado broncoalveolar** es útil para descartar infecciones y orienta hacia algunas enfermedades (Tabla 3).

Tabla 3. Valor del lavado broncoalveolar en el diagnóstico de las neumopatías intersticiales

-
- Hemorragia pulmonar: líquido hemático, macrófagos cargados de hemosiderina
 - Histiocitosis: células CD1a positivas (más del 5% de células)
 - Neumonía eosinofílica: predominio de eosinófilos
 - Neumonitis por hipersensibilidad: linfocitosis con predominio de CD8
 - Sarcoidosis: linfocitosis con predominio de CD4
 - Proteinosis alveolar: líquido lechoso, material PAS positivo
-

- La **biopsia pulmonar broncoscópica o transbronquial** o la **criobiopsia** puede ser útil en niños mayores para detectar granulomas de la sarcoidosis y diagnosticar microlitiasis alveolar, neumonitis por hipersensibilidad e histiocitosis.

1.3.5. Analítica sanguínea

Los **estudios analíticos** deben incluir:

1. Estudio inmunológico y de enfermedades autoinmunes, especialmente en casos de bronquiolitis folicular o neumonía intersticial linfoide.
2. Autoanticuerpos GM-CSF en sospecha de proteinosis alveolar tipo adulto.

3. Enzima convertidor de angiotensina en la sospecha de sarcoidosis.
4. Estudio de hipersensibilidad: precipitinas e IgG específicas.

1.3.6. Estudio genético

Se recomienda realizar un estudio de secuenciación masiva mediante panel de genes asociados a neumopatías intersticiales o exoma, y en caso de no encontrar alteraciones en la secuenciación o en casos sindrómicos Array-CGH(13,15,16,19,20,24,25).

Además de las neumopatías asociadas a enfermedades sistémicas, enfermedades de depósito e inmunodeficiencias de causa genética conocida, se han descrito las siguientes mutaciones en las enfermedades difusas del parénquima pulmonar en la población pediátrica:

- Déficit de proteínas del surfactante: déficit de proteína B (*SFPTB*), déficit de proteína C (*SFPTC*), déficit de proteína ABCA3 (*ABCA3*), factor 1 de transcripción tiroideo (*TTF-1/NKX2*), déficit de proteína A1 (*SFPTA*)(26,27).
- Asociadas a trastornos del desarrollo pulmonar, displasia alveolo-capilar: *FOXF1*, *STRA6*, *TBX4*(28); proteína de unión a la actina (*FLNA*)(29–31), familia de proteínas de la actina (*ACTA2*)(32).
- Asociadas a proteinosis alveolar: receptor alfa y beta del factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (*CSF2RA*, *CSF2RB*), metionil-tRNA sintetasa (*MARS*), intolerancia proteínas lisinúrica (*SLC7A7*), déficit de GATA-2, proteinosis alveolar de inicio infantil con hipogammaglobulinemia (*OAS1*)(33–35).
- Asociadas a enfermedades inflamatorias, autoinmunes o inmunodeficiencias: *COPA*, *CTLA-4*, *LRBA*, *ITGB-3*, *TMEM173*, *FOXP3*, *STAT3*, *NSMCE3*(36–39) .
- Asociadas a enfermedades multisistémicas: *FARS*, *IARS*, *MARS*(34,40,41).
- Hiperplasia folicular linfoide: *CCR2*.
- Relacionadas con enfermedades quísticas pulmonares: *FLCN*, linfangioleiomiomatosis (*TSC1*).
- Microlitiasis alveolar: *SLC34A2*(42).

1.3.7. Biopsia pulmonar quirúrgica

La **biopsia pulmonar quirúrgica** está indicada cuando no se ha obtenido un diagnóstico con las exploraciones anteriores. La localización de la biopsia se guía por el TAC pulmonar. Se debe evitar la punta del lóbulo medio y língula. Se realiza mediante minitoracotomía o videotoracoscopia, preferiblemente en dos áreas con diferente grado de afectación (tamaño mínimo 10 x 10 x 10 mm). El estudio histológico incluye tinciones, inmunohistoquímica y microscopía electrónica(10,20,43,44).

Dada la invasividad de la biopsia pulmonar y a pesar de que es el patrón oro para el diagnóstico, actualmente se sugiere que algunas enfermedades pueden no requerir confirmación histopatológica, dando más relevancia al enfoque basado en estudios genéticos mediante métodos de secuenciación de nueva generación.

1.4. Enfoque diagnóstico según la edad de presentación

El diagnóstico debe orientarse según la situación clínica y la edad de presentación(1,23,25,45):

- Recién nacido a término con insuficiencia respiratoria e infiltrados bilaterales en la radiografía. Sospechar anomalías del surfactante o trastorno del desarrollo pulmonar incluyendo la glucogenosis intersticial pulmonar. Realizar TAC pulmonar y lavado broncoalveolar, estudio genético para anomalías del surfactante y trastornos del desarrollo pulmonar. La biopsia pulmonar será necesaria según la urgencia del diagnóstico para decidir la actitud terapéutica.

- Lactante con taquipnea, tiraje, estertores, retraso de crecimiento y anomalías en el TAC. Esta situación permite un estudio más progresivo: evaluación cardiológica, inmunológica, test del sudor, esofagograma y estudio de deglución, de hipersensibilidad y de enfermedades sistémicas. Posteriormente realizar lavado broncoalveolar y estudio genético. Suele posponerse la biopsia, realizándola si el estudio genético no aporta el diagnóstico, o si existe un deterioro clínico rápido.

- Niños mayores con disnea progresiva, hipoxemia, y estertores. Descartar enfermedades sistémicas, e hipersensibilidad. Realizar TAC y estudio de función pulmonar, lavado broncoalveolar, y valorar estudio genético de la proteína C y ABCA3. Realizar biopsia pulmonar si no se ha llegado al diagnóstico.

1.5. Entidades clínicas específicas

1.5.1. Hiperplasia de células neuroendocrinas

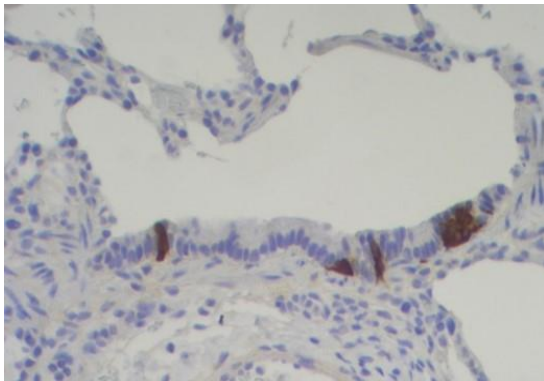
La hiperplasia de células neuroendocrinas es una entidad propia de los lactantes que aparece en los primeros meses de la vida con taquipnea, retraso ponderal, hipoxia nocturna y/o diurna, y crepitantes bilaterales (ocasionalmente sibilancias). La radiografía de tórax muestra hiperinsuflación y líneas intersticiales, y el TAC un patrón segmentario en vidrio deslustrado con afectación preferente de lóbulo medio y língula e inversión del cociente ventilatorio normal(46) (Figura 1). Se desconoce su etiología. La biopsia pulmonar muestra agregados de células neuroendocrinas en el epitelio bronquiolar mediante técnicas inmunohistoquímicas (bombesina)(47) (Figura 2). No existe tratamiento específico. Es frecuente la necesidad de oxigenoterapia de forma intermitente. El pronóstico a medio plazo suele ser favorable(48).

Figura 1:



Hiperplasia de células neuroendocrinas: TAC de alta resolución que muestra patrón en vidrio deslustrado en lóbulos medio y língula e inversión del cociente

Figura 2:



Hiperplasia de células neuroendocrinas: Biopsia pulmonar que muestra imagen de células neuroendocrinas aisladas en la pared bronquiolar,

1.5.2. Glucogenosis intersticial pulmonar

La glucogenosis intersticial pulmonar (GIP) es una enfermedad pulmonar intersticial infantil poco frecuente, también propia de los lactantes, caracterizada por un aumento en el número de células mesenquimales inmaduras intersticiales en ausencia de inflamación, y se considera que representa la expresión de un trastorno subyacente del desarrollo pulmonar(20).

1.5.2.1. Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la GIP aún se desconoce en gran medida, pero representa una causa poco común de enfermedad pulmonar intersticial(49,50). Se describió por primera vez en 2002 por Canakis y cols.(51), y se consideró que era el mismo trastorno que anteriormente se había reportado como neumonitis intersticial celular(52). En la revisión de la *CHILD Network* publicada en 2007, la GIP representó el 3,2% de todos los casos analizados en niños menores de 2 años (6 de 187 casos estudiados)(9).

1.5.2.2. Etiología y patogénesis

Su etiología se desconoce. Desde la primera descripción de la entidad, la GIP se diagnostica en base al hallazgo de un número elevado de células mesenquimales intersticiales poco diferenciadas con abundante glucógeno citoplasmático, que puede visualizarse mediante tinción de ácido periódico-Schiff (PAS) o microscopía electrónica(9,43,51) (Figuras 3 y 4). Por su aspecto ultraestructural, las células GIP se consideran primitivas debido a la presencia de escasos orgánulos y a la falta de características específicas que indiquen una diferenciación hacia cualquier línea celular pulmonar bien caracterizada. Cabe destacar que en esta entidad no existe un depósito anormal de glucógeno en ningún otro órgano, y que no está relacionada con las enfermedades de almacenamiento de glucógeno.

Este fenotipo característico puede encontrarse en las biopsias de pulmón de los pacientes con GIP independientemente de su edad gestacional. El papel de estas células positivas al glucógeno en la maduración de los pulmones no está claro, ni tampoco si contribuyen a la fisiopatología de la enfermedad o son meros marcadores de otro proceso(44,53,54). Además, no hay ninguna definición cuantitativa de qué constituye la GIP hasta el momento, por lo que existe un debate sobre si la GIP refleja un proceso reactivo inespecífico secundario a diferentes enfermedades subyacentes, o es una anomalía específica del desarrollo con una diferenciación aberrante(19,55). En relación con dicho debate, en los últimos años distintos autores han enmarcado esta entidad asociada a las alteraciones del desarrollo pulmonar, infiriendo que la GIP es un fenómeno debido a un crecimiento alveolar anormal.

En 2009, Langston y cols. consideraron la GIP y las alteraciones del desarrollo pulmonar como entidades asociadas superpuestas(44). Señalaron que la GIP conforma un patrón histológico anormal que sólo se observa en los pulmones de los niños pequeños, y que las células intersticiales que estaban aumentadas en número no eran de tipo inflamatorio, sino que compartían características con las células fibroblásticas y que disminuían o desaparecían con el tiempo. También señalaron que la combinación de las alteraciones del desarrollo pulmonar y la GIP se asociaba comúnmente a una vasculopatía pulmonar, pero rechazaron que la GIP en sí misma fuera una entidad específica de la enfermedad.

En 2016, Deutsch y cols. describieron la presencia de contenido lipídico en las células cargadas de glucógeno, lo que las hace similares a los lipofibroblastos(56). Dichas células forman parte de la organogénesis pulmonar normal y desempeñan un papel fundamental en el desarrollo alveolar y la diferenciación de las células alveolares de tipo II. Los autores especularon que son marcadores no específicos de pulmones inmaduros, y que sus hallazgos confirmaban que la GIP es un fenómeno relacionado con el desarrollo del pulmón.

En 2017, Cutz y cols. estudiaron 28 casos de GIP asociado a distintos trastornos pulmonares en neonatos, la cual representa la mayor serie de casos de GIP asociados a diversos trastornos pulmonares o cardiovasculares(57). La asociación más común fue con el desarrollo alveolar anormal a menudo con cambios hipertensivos pulmonares (n=9), seguido de la hiperplasia de células neuroendocrinas (n=5), alteraciones pulmonares congénitas y de la vía aérea (n=5), cardiopatías congénitas (n=4), enfisema lobar congénito (n=4) y síndrome de Noonan (n=1). No hubo diferencias significativas en el aspecto de las células intersticiales en los distintos subgrupos clínico-patológicos y los hallazgos histológicos fueron similares y se correspondieron con la descripción original de la entidad. Algunas células mostraban rasgos de diferenciación hacia el linaje de los fibroblastos, y dichas células mejor diferenciadas eran más frecuentes en los pacientes con de mayor edad, lo que sugería un proceso de maduración. Los autores concluyeron que la asociación de la GIP mayoritariamente con alteraciones congénitas pulmonares apoya la hipótesis de que su origen se deba a una anomalía del desarrollo, y en consecuencia puede afectar a la estructura y función pulmonar neonatal debido a la expansión del intersticio comprometiendo la capacidad de difusión y el suministro de oxígeno, pero admitían la incertidumbre sobre la naturaleza y el origen de dichas células intersticiales inmaduras.

Seidl y cols. analizaron una serie de 11 casos de GIP en 2018, en la que todos los tejidos pulmonares tenían claros signos de crecimiento alveolar reducido(58). Sugirieron que la GIP podría indicar una alteración de la diferenciación y maduración de los pulmones debido a diferentes causas y que su demostración en la histología podía ser un marcador general de alteración de la maduración del desarrollo del compartimento intersticial pulmonar y no una entidad en sí misma.

En publicaciones consecutivas de 2019 y 2020, Bush y cols. abogaron por definir la GIP y otros trastornos pulmonares de inicio precoz tras el nacimiento, no como entidades específicas sino como un síndrome de alteración de la maduración pulmonar, caracterizado por la alteración madurativa de uno o más compartimentos del pulmón fetal: la vía aérea fetal (con células positivas a la bombesina en el caso de la hiperplasia de células neuroendocrinas), el intersticio (con células positivas al glucógeno en el caso de la GIP), la estructura alveolar (con ausencia relativa de crecimiento alveolar o hipoplasia) y la vasculatura pulmonar fetal (con hipertensión pulmonar en el caso de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y el espectro de la displasia acinar congénita, la displasia alveolar congénita y la displasia capilar alveolar)(19,59). Destacaron los hallazgos de series anteriores donde la identificación de la GIP estaba mayoritariamente asociada a distintas patologías pulmonares congénitas (trastornos difusos del desarrollo, anomalías del crecimiento alveolar, incluidas las asociadas a la prematuridad, cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar, malformaciones congénitas de las vías respiratorias, hiperplasia de las células neuroendocrinas, y también en patologías como Síndrome de Noonan, mucopolisacaridosis, trisomía 21), o como principal anomalía junto con la presencia de simplificación alveolar. Reconocían que esta hipótesis pudiera ser controvertida, pero

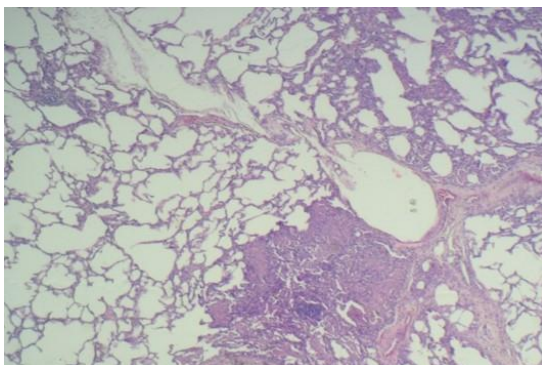
sugerían que la identificación de uno de estos patrones debería ser el inicio del proceso diagnóstico, y deberían buscarse causas genéticas subyacentes en particular.

En 2020, Galambos y cols. plantearon la hipótesis de que las células características de la GIP son células madre mesenquimales residentes en el pulmón, dada su apariencia mesenquimal primitiva y su fuerte relación con varias enfermedades pulmonares del desarrollo(60). Mediante estudios histológicos, ultraestructurales e inmunohistoquímicos para determinar la presencia de marcadores en dichas células, especularon que las estas células pueden diferenciarse potencialmente a diversos tipos de células que pueden contribuir a la fisiopatología del desarrollo pulmonar. Y se cuestionaron si éstas reflejan un desarrollo deficiente de las células madre mesenquimales o si son reclutadas activamente a los lugares de desarrollo pulmonar interrumpido para su reparación.

En 2021, Mallory y cols. situaron la GIP formado parte de las alteraciones del desarrollo alveolar, que definían como una deficiencia en la alveolarización y la infraestructura pulmonar sobre la que crecen los alvéolos y se dispone la red endotelial-capilar pulmonar(61). Describieron tres situaciones en las que se puede hallar dichas alteraciones: las anomalías del desarrollo alveolar no específicas, las cuales no están asociadas a ningún trastorno genético conocido; las anomalías del desarrollo alveolar asociadas a alteraciones genéticas como la mutación de los genes *FLNA* o *TBX4*; y las anomalías del desarrollo alveolar asociadas a GIP, descrita en distintas patologías neonatales, por lo que deducían que la GIP es un marcador histopatológico de una serie de enfermedades pulmonares infantiles, no una enfermedad pulmonar definible en sí misma.

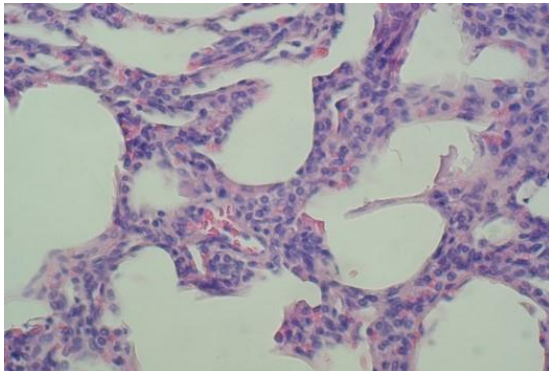
Además, la opinión uniforme de todos estos autores, que engloban la GIP como un fenómeno de crecimiento alveolar anormal, estaría respaldada por la mejoría clínica que experimentan los pacientes a medida que van creciendo (a excepción de algunos casos que evolucionan mal debido al mal pronóstico de las alteraciones o patologías que asocian).

Figura 3:



Glucogenosis intersticial pulmonar: Biopsia pulmonar que muestra simplificación alveolar y engrosamiento septal con aumento de células mesenquimales, tinción de hematoxilina-eosina.

Figura 4:



Glucogenosis intersticial pulmonar: Biopsia pulmonar que muestra detalle del engrosamiento septal con aumento de células mesenquimales, tinción de hematoxilina-eosina.

1.5.2.3. Diagnóstico

Hasta el momento no se conoce ninguna mutación genética asociada a la GIP. Además, los hallazgos clínicos, radiológicos y de estudios broncoscópicos no son específicos de la GIP, por lo que es necesaria una biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico(45). El patrón histopatológico con aumento de células mesenquimales poco diferenciadas con abundante glucógeno citoplasmático, que define a la GIP, puede existir en una distribución parcheada o difusa(43). En alguna serie encontraron asociación entre mayor edad en el momento de la biopsia con la enfermedad parcheada (frente a la difusa)(62).

Sin embargo, actualmente se debate si es necesario realizar una biopsia en todos los casos de enfermedades pulmonares intersticiales que afectan a los lactantes y en algunos casos bastaría con llegar a un diagnóstico de sospecha clínica calificando en ese caso a los niños como “taquipnea persistente del lactante”. Los investigadores del *Kids Lung Register* proponen reservar la biopsia pulmonar para los casos graves que se presentan con alguno de los siguientes signos de alerta: un inicio muy temprano (edad < 4 semanas), un patrón de TAC con hallazgos atípicos, falta de crecimiento a pesar de la oxigenoterapia, signos o síntomas en otros órganos, antecedentes familiares de enfermedad pulmonar intersticial y un deterioro clínico durante el seguimiento a largo plazo(63). Los resultados de este estudio parecen sugerir que, en los casos más leves con polipnea como única manifestación, puede no ser necesaria una biopsia, y en los casos con síntomas más intensos, como la hipoxemia o el escaso aumento de peso, la biopsia pulmonar puede establecer un diagnóstico que facilite la evaluación pronóstica. Pero de este modo, los casos más leves de GIP que podrían no justificar una biopsia pulmonar quedarían sin confirmación diagnóstica.

1.5.2.4. Presentación clínica y hallazgos radiológicos

La GIP generalmente debuta en el periodo neonatal con taquipnea, tiraje e hipoxemia, precisando oxigenoterapia o ventilación mecánica en los casos más graves, pero la tendencia es a la mejoría

clínica(58,62). Por este motivo, la GIP debe incluirse en el diagnóstico diferencial del distrés respiratorio neonatal y de los lactantes.

En la serie de Fan y cols. de 2015, se analizaron 191 biopsias de pacientes de 2 a 18 años, en las que no se diagnosticó ningún caso de GIP(11). En cambio, en la serie de Deustch y cols. de 2007 en la que se revisaban 187 biopsias pulmonares de pacientes de 0 a 2 años, se hallaron 6 casos de GIP(9), lo que sugiere que los pacientes clasificados como GIP tienden a presentarse clínicamente y a someterse a un escrutinio diagnóstico antes de los dos primeros años de vida.

Las manifestaciones clínicas iniciales de taquipnea e hipoxemia podrían estar relacionadas con el engrosamiento intersticial, causado por el aumento del número de células mesenquimales, y la mejora de los síntomas podría deberse a la desaparición de estas células con el tiempo. Se ha publicado algún caso en el que una segunda biopsia mostró la desaparición de las células ricas en glucógeno junto con la mejoría clínica(64), y en otro caso se reportó un patrón funcional restrictivo con disminución de la difusión de monóxido de carbono que mejoró junto con el curso clínico(65), lo que apoya la hipótesis de que estas mejoras clínicas y funcionales puedan deberse a la normalización de la celularidad intersticial con el tiempo.

Las imágenes radiológicas de la GIP son inespecíficas y tienden a estar dominadas por la gravedad del trastorno del crecimiento pulmonar. El TAC suele mostrar un patrón en vidrio deslustrado parcheado, engrosamiento septal y atrapamiento de aire. Además, también puede observarse imágenes que posiblemente sugieren un desarrollo alveolar alterado, como bandas parenquimatosas, opacidades triangulares periféricas y distorsión arquitectónica del parénquima pulmonar (21,54,66)(Figura 5).

En 2018, Weinman y cols. relacionaron los hallazgos del TAC de alta resolución con los hallazgos anatomopatológicos en 15 pacientes afectados de GIP, con el objetivo de servir de ayuda en el manejo diagnóstico inicial(67). Los hallazgos de TAC que más frecuentemente observaron fueron opacidades en vidrio deslustrado e hiperlucencias quísticas, y en menor frecuencia también se observó engrosamiento septal y distorsión arquitectural. Concluyeron que las imágenes en la GIP son distintas de las que típicamente se reportan en la hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia, permitiendo su diferenciación. Pero sí que encontraron una superposición significativa con las imágenes de casos de mutaciones del surfactante, entidades que también se presentan con dificultad respiratoria en el período neonatal, por lo que sugirieron que los hallazgos en la GIP son útiles para orientar la necesidad de pruebas genéticas y/o biopsia pulmonar.

Figura 5:



Glucogenosis intersticial pulmonar: TAC de alta resolución que muestra patrón en vidrio deslustrado parcheado bilateral, engrosamiento septal, atrapamiento de aire, bandas parenquimatosas y distorsión arquitectónica del parénquima.

1.5.2.5. Tratamiento y evolución

Hasta el momento no existen ensayos controlados sobre el tratamiento de la GIP, por lo que el manejo terapéutico se basa en la experiencia clínica y series de casos. Se han comunicado buenos resultados en pacientes tratados con corticoides (orales o intravenosos en pulsos mensuales) pero también se han publicado algunos casos de curso favorable sin tratamiento(57,58,62,64,66,68–70). Aunque no está claro el papel que desempeñan los corticoides en la fisiopatología de esta enfermedad, se postula que sus efectos se deben a la aceleración del desarrollo pulmonar más que a la supresión de procesos inflamatorios(64,71).

La evolución clínica suele ser buena con desaparición de los síntomas. Esta situación podría ser similar a la de los recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar, que también se caracterizan por la simplificación alveolar como alteración histopatológica subyacente, en los que su estado tiende a seguir un curso positivo sin tratamiento específico. Por ello, algunos autores proponen que no se realice ningún tratamiento, sobre todo en los casos leves con sólo taquipnea o mínimo requerimiento de oxígeno, o que se emplee un tratamiento con tandas cortas de corticoides(19,62). Actualmente el papel terapéutico de los glucocorticoides sigue en debate.

En la serie de Seidl y cols. de 2018, se revisaron 11 casos de PIG que debutaron con distrés respiratorio inmediatamente al nacer(58). Sus principales hallazgos fueron una asociación frecuente con cardiopatías congénitas, y que la mayoría mejoraron con el tiempo, mejora acelerada en su mayoría si se había administrado un tratamiento con glucocorticoides, pero independientemente de su presentación inicial, de los hallazgos del TAC o de las características histopatológicas, ya que no encontraron diferencias entre la gravedad clínica inicial y la evolución.

Lipzin y cols. en 2018 analizaron una cohorte de 24 pacientes diagnosticados de PIG mediante biopsia, que debutaron con distrés neonatal al nacer(62). Más de un tercio presentaron hipertensión pulmonar

y un 63% también asociaban cardiopatías congénitas. La mayoría fueron tratados con glucocorticoides sistémicos y la evolución fue variable, concluyendo que los casos que no presentaban comorbilidades graves evolucionaban bien, aunque los síntomas respiratorios podían persistir hasta la adolescencia.

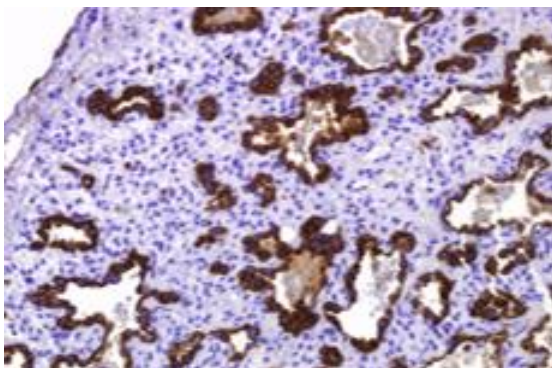
En cuanto a la evolución radiológica, se ha reportado mejoría del patrón en vidrio deslustrado, lo que ha llevado a plantear la hipótesis de que la mejora en dicho patrón sugiere que la GIP mejora con el tiempo, mientras que los cambios consistentes con la simplificación alveolar pueden persistir(54,60).

En los casos de GIP asociados a otras patologías que implican mal pronóstico, o con un trastorno del desarrollo pulmonar importante, las alteraciones asociadas influyen en la evolución clínica y el pronóstico de la enfermedad, que puede llegar a ser mortal en algunos casos(68,71). Pero, aunque la sintomatología grave inicial remita, y los pacientes evolucionen favorablemente, los tratamientos utilizados no evitan la aparición de secuelas a largo plazo, con síntomas respiratorios persistentes hasta la adolescencia e importante afectación de la función pulmonar(62). Deutsch y cols. en 2010 sugirieron que la presencia de anomalías de crecimiento alveolar es más relevante que el diagnóstico de PIG en el pronóstico de estos pacientes, y posteriormente otros autores también han coincidido con esta afirmación(55,72).

1.5.3. Anomalías del desarrollo y del crecimiento pulmonar

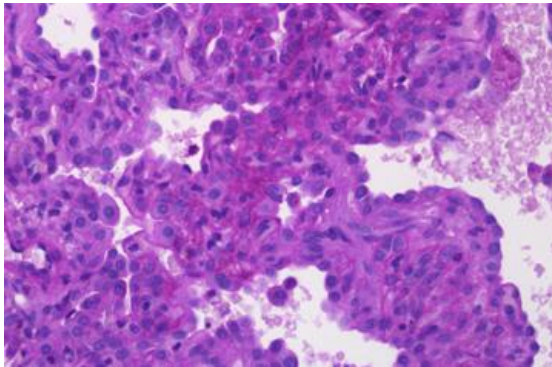
Las anomalías del desarrollo pulmonar son alteraciones de la estructura pulmonar debidas a fallos en alguno de los mecanismos moleculares primarios del desarrollo del parénquima y la vasculatura pulmonar. Se incluye en este grupo la displasia acinar, la displasia alveolar congénita (Figuras 6 y 7), y la displasia alveolar-capilar con mala alineación de las venas pulmonares. El pronóstico de estas entidades es infausto, siendo la única posibilidad el trasplante pulmonar, que en muchas ocasiones no puede llegar a realizarse(18,43).

Figura 6:



Displasia alveolar congénita con glucogenosis: Biopsia pulmonar que muestra marcado ensanchamiento del intersticio y obstrucción de las arterias preacinarias e intraacinarias con trastorno grave del desarrollo alveolar.

Figura 7:



Displasia alveolar congénita con glucogenosis: Biopsia pulmonar que muestra detalle del ensanchamiento del intersticio con células mesenquimales que tiñen positivas para glucógeno.

Las anomalías del crecimiento pulmonar conforman un grupo de entidades que se asemejan por reflejar una alteración de la alveolarización prenatal o posnatal, en las que se incluyen la hipoplasia pulmonar, la enfermedad neonatal crónica pulmonar, los trastornos relacionados con anomalías cromosómicas y los relacionados con cardiopatías congénitas(9).

Recientemente se ha hipotetizado que las alteraciones del crecimiento y la maduración pulmonar forman parte de un mismo trastorno del desarrollo, en el que según las estructuras que estén afectadas (alvéolos, vías respiratorias, mesénquima, circulación pulmonar) darán lugar a una entidad u otra(59). Los autores de esta hipótesis engloban dentro de este "síndrome de dismaduración pulmonar" distintas entidades según la estructura anatómica con desarrollo alterado: hiperplasia de células neuroendocrinas (vías aéreas), glucogenosis intersticial pulmonar (Intersticio), displasia acinar y alveolar e hipoplasia alveolar (alvéolos), displasia alvéolo-capilar (alvéolos y vasos sanguíneos) e hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (vasos sanguíneos).

1.5.4. Déficit de proteínas del surfactante

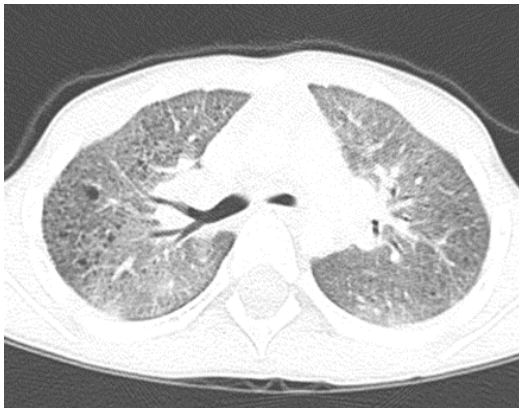
Las anomalías genéticas de las proteínas que intervienen en el metabolismo del surfactante(13,24,26,27,73) son:

- Déficit de proteína B del surfactante. Debuta con insuficiencia respiratoria al nacer sin respuesta al surfactante exógeno y de evolución fatal. La única opción terapéutica es el trasplante pulmonar. Se caracteriza por inflamación, edema y cambios proliferativos en el intersticio, con anomalías de los cuerpos lamelares al microscopio electrónico. La herencia es autosómica recesiva. Se han descrito formas heterocigotas con supervivencia más prolongada.

- Déficit de la proteína C del surfactante. Hay varias formas de presentación: síntomas graves de inicio desde el nacimiento hasta los 2 años, debut en edades posteriores o incluso en la edad adulta y casos

asintomáticos. La evolución varía desde favorable tras requerir oxígeno de forma prolongada, hasta insuficiencia respiratoria grave que precisa trasplante pulmonar. La anatomía patológica se describe como neumonitis crónica de la infancia, ocasionalmente como neumonía intersticial descamativa o neumonitis intersticial no específica, y en adultos como neumonía intersticial usual. En el TAC destaca patrón difuso en vidrio deslustrado y engrosamiento de septos (Figura 8). La herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta.

Figura 8:



Déficit de la proteína C del surfactante: TAC de alta resolución que muestra patrón en vidrio deslustrado bilateral y difuso, y engrosamiento septal bilateral.

- Mutaciones del gen de la proteína ABCA3 (ATP-binding cassette transporter A3). Pueden originar insuficiencia respiratoria hipoxémica neonatal con evolución fatal, o una neumopatía intersticial crónica en niños mayores. Los patrones histológicos incluyen proteinosis alveolar, neumonitis intersticial descamativa y neumonitis no específica. En el microscopio electrónico se observan los cuerpos lamelares densos. El TAC muestra patrón difuso en vidrio deslustrado y engrosamiento de septos (Figura 9). La herencia es autosómica recesiva.

Figura 9:



Mutación del gen de la proteína ABCA3: TAC de alta resolución que muestra patrón de engrosamiento septal reticular bilateral y discreto patrón en vidrio deslustrado difuso.

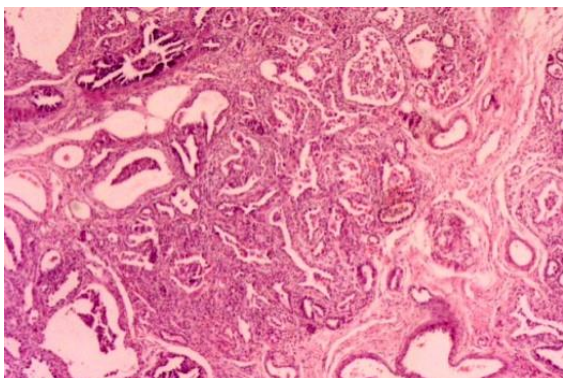
- Déficit de *NKX2-1*. Asocia neumopatía, alteraciones tiroideas y neurológicas. Pueden estar presentes las tres o una o dos de ellas. La herencia es autosómica dominante(74).

En el tratamiento de estas entidades se han utilizado: corticoides intravenosos 10 - 30 mg/kg/día 3 días al mes, asociando corticoides orales en casos graves (1-2 mg/kg/día); hidroxicloroquina (6,5 mg/kg/día); azitromicina (10 mg/kg/día tres días por semana). En el déficit de proteína C o de ABCA3 de presentación no neonatal se han descrito casos con evolución favorable. Muchos pacientes necesitan oxigenoterapia suplementaria, y algunos evolucionan a insuficiencia respiratoria crónica precisando ventilación mecánica. En casos graves y refractarios el trasplante pulmonar constituye la única alternativa.

1.5.5. Neumonitis crónica de la infancia

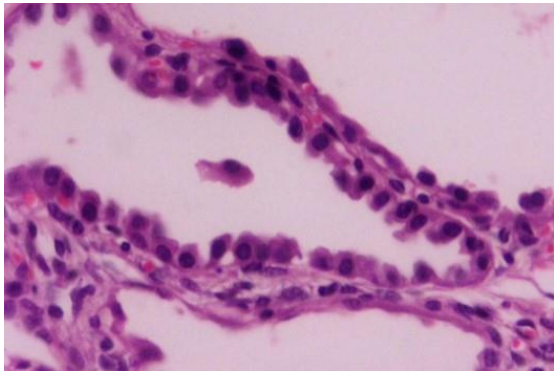
Constituye una forma de afectación anatomo-patológica intersticial típica de los lactantes(75). Algunos casos corresponden a déficit de proteínas del surfactante, pero en otros se desconoce la causa(9). Se presenta al nacer con distrés respiratorio e hipoxemia requiriendo ventilación mecánica, o bien en el periodo de lactante con clínica de taquipnea, rechazo del alimento, tos y cianosis. El TAC muestra engrosamiento de septos, patrón difuso en vidrio deslustrado, y en ocasiones quistes aéreos subpleurales. La biopsia pulmonar muestra hiperplasia de neumocitos tipo II, engrosamiento de septos alveolares y presencia de material lipoproteínáceo en los espacios alveolares (Figuras 10 y 11). El tratamiento es similar al de los déficits de proteínas del surfactante.

Figura 10:



Neumonitis crónica de la infancia: Biopsia pulmonar que muestra importante engrosamiento intersticial por la proliferación de células fibroblásticas y linfomonocitarias, tinción de hematoxilina-eosina.

Figura 11:

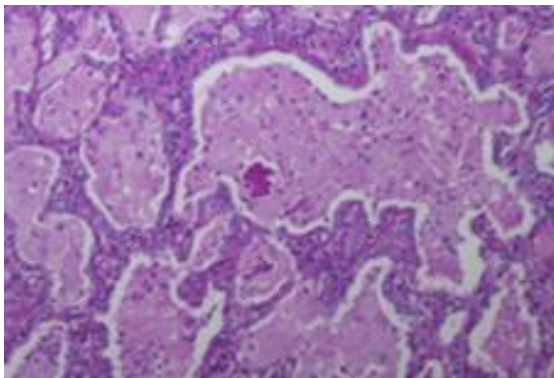


Neumonitis crónica de la infancia: Biopsia pulmonar que muestra detalle de la hiperplasia de neumocitos tipo 2, tinción de hematoxilina-eosina.

1.5.6. Proteinosis alveolar

La proteinosis alveolar pulmonar es un término genérico que engloba distintas enfermedades caracterizadas por el depósito alveolar de material lipoproteínico del surfactante (Figura 12), que origina hipoxemia e insuficiencia respiratoria(35). El TAC suele mostrar zonas parcheadas o difusas de vidrio deslustrado (Figura 13) y en ocasiones engrosamiento de los septos interlobulillares.

Figura 12:



Enfermedad Niemann-Pick: Biopsia pulmonar que muestra detalle del patrón de proteinosis alveolar con material lipoproteínico en los macrófagos intralveolares, tinción de hematoxilina-eosina.

Figura 13:



Proteinosis alveolar pulmonar: TAC de alta resolución que muestra patrón en vidrio deslustrado parcheado.

Clásicamente se han diferenciado tres cuadros: la forma primaria, de origen autoinmune en la que se detectan anticuerpos neutralizantes de la clase IgG anti GM-CSF, la forma secundaria, debido a la disminución de la función y/o número de macrófagos alveolares como en el síndrome mielodisplásico, leucemias o linfomas; y la forma congénita, causada por alteraciones en los genes relacionados con la producción de factores tensioactivos, en los que codifican las cadenas del receptor del GM-CSF o en otros genes. Recientemente se ha establecido una clasificación más adecuada para la edad pediátrica en la que predominan las causas genéticas (Tabla 4). Para la mayoría de los pacientes pediátricos con proteinosis alveolar, el tratamiento estándar es el lavado a través de instilación y eliminación de solución salina de todo el pulmón, que elimina el material acumulado(76). En los casos de origen autoinmune se ha utilizado GM-CSF recombinante nebulizado.

Tabla 4. Causas de proteinosis alveolar pulmonar (adaptado de Bush A, 2020)(35)

Categorías	Entidades
Alteraciones del metabolismo de las proteínas del surfactante	Mutaciones <i>SFTPB</i> , <i>STFPC</i> , <i>ABCA3</i> y <i>TTF1</i>
Mutaciones del receptor GM-CSF	Mutaciones de las cadenas α y β
Otras alteraciones genéticas	Mutaciones <i>MARS</i> , <i>STING</i> , <i>COPA</i> y <i>GATA2</i> , <i>OAS1</i>
Enfermedades metabólicas	Intolerancia proteína lisurínica (<i>SLC7A7</i>), Enfermedad Niemann-Pick
Asociado con inmunodeficiencias	Congénitas: Deficiencia de ADA, ICS Adquiridas: leucemia, VIH
Asociado con enfermedades del tejido conectivo	Artritis crónica idiopática juvenil
Miscelánea	Cardiopatías congénitas
Entidades de adultos	Autoimmune (también en adolescentes) Linfoma, bloqueo de macrófagos

GM-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; *SFTPB*: Proteína B del surfactante; *STFPC*: Proteína C del surfactante; *ABCA3*: ATP-binding cassette 3; *TTF1*: Factor de transcripción de tiroides 1; *MARS*: metionil-transfer RNA sintetasa; *STING*: estimulador de interferon; *COPA*: non-clathrin-coated vesicular coat protein A; *GATA2*: GATA-binding protein 2; *OAS1*: oligoadenilato sintetasa 1; *SLC7A7*: solute carrier family 7 member 7; ICS: Inmunodeficiencia combinada severa; ADA: adenosin deaminasa, VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

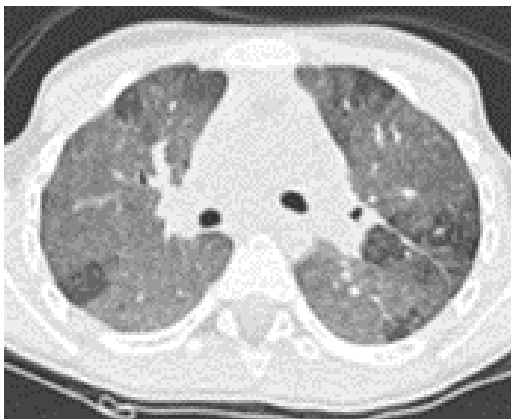
1.5.7. Neumonitis por hipersensibilidad

Es una entidad poco frecuente en niños. Se produce debido a la respuesta inflamatoria inmuno-mediada a la inhalación repetida de sustancias orgánicas o antígenos (aves, bovino, porcino, fúngicas, insectos, agentes químicos) capaces de producir una inflamación en los alveolos, bronquiolos e intersticio en individuos susceptibles. En los niños, los agentes más frecuentemente descritos son las proteínas aviares y los hongos. La presentación habitual es disnea en reposo o con el ejercicio, y ocasionalmente también existe tos, febrícula, astenia, hipoxemia y pérdida de peso(77). Ante un individuo expuesto, las siguientes exploraciones apoyan el diagnóstico:

- IgG específica frente al antígeno (indicador de exposición).
- Pruebas cutáneas intradérmicas, sólo positivas en el 30%.
- Función pulmonar con patrón restrictivo (puede ser mixto en fases evolucionadas) y disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono
- TAC pulmonar con patrón retículo-nodular, vidrio deslustrado o en panal de abeja, según la gravedad y cronicidad, de predominio en lóbulos superiores y medio (Figura 14).
- Lavado broncoalveolar con linfocitosis y disminución del cociente CD4/CD8(78).
- Biopsia pulmonar: reservada para casos con clínica compleja o mala respuesta al tratamiento, muestra infiltrados linfocitarios y pseudogranulomas.

El tratamiento se basa en evitar la exposición al antígeno causal. Pueden ser útiles los corticoides orales, que parecen acelerar la recuperación inicial si bien no está claro su papel en el pronóstico a largo plazo(77).

Figura 14:



Neumonitis por hipersensibilidad: TAC de alta resolución que muestra patrón difuso en vidrio deslustrado y retículo-nodular.

1.5.8. Hemosiderosis pulmonar idiopática

Es una causa rara de hemorragia alveolar difusa de origen desconocido. Ocurre con mayor frecuencia en niños menores de 10 años. Clínicamente se presenta con la triada clásica de síntomas respiratorios como tos, disnea o hemoptisis (sólo presente en el 50%), anemia ferropénica secundaria a las pérdidas de hemosiderina en los alvéolos (64-100% de los casos) e infiltrados alveolares difusos en la radiografía de tórax(79).

El diagnóstico es de exclusión tras confirmar la hemorragia pulmonar mediante la identificación de eritrocitos o macrófagos cargados de hemosiderina (siderófagos) en esputo, aspirado gástrico o lavado broncoalveolar (más sensible) y descartar otras posibles causas. La biopsia pulmonar muestra numerosos siderófagos intraalveolares, sin evidencia de inflamación o depósito de inmunoglobulinas. En caso de realizarse debe hacerse cercana al episodio de sangrado para poder analizar la presencia de capilaritis presente en otras entidades que cursan con hemorragia pulmonar.

Sin tratamiento puede evolucionar a fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar restrictiva. Los corticoides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores (azatioprina, micofenolato) pueden ser efectivos como tratamiento de mantenimiento y de las exacerbaciones, aunque como en otras muchas patologías intersticiales de los niños, no existen pautas estandarizadas sobre su uso(80).

1.5.9. Enfermedad pulmonar eosinofílica

La afectación respiratoria se acompaña de eosinofilia en sangre periférica ($> 0.02-0,5 \times 10^9/L$), en el lavado broncoalveolar y en el intersticio pulmonar. Se pueden diferenciar la forma aguda, también denominada neumonía eosinofílica aguda, y la forma crónica, cuya clínica puede presentarse desde 1-2 semanas hasta meses. En ambas formas la sintomatología incluye fiebre, mialgias, dolor torácico, dificultad respiratoria, y la radiología muestra infiltrados difusos bilaterales y ocasionalmente derrame pleural. La forma crónica puede estar causada por: tóxicos, parásitos, vasculitis de Churg-Strauss, aspergilosis broncopulmonar alérgica, síndrome de hipereosinofilia idiopático, neumonía crónica eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, sarcoidosis. El tratamiento es con corticoides orales. Los lactantes pueden presentar ambas formas, pero en ellos hay que investigar si existe una inmunodeficiencia primaria subyacente(81).

1.5.10. Nuevas enfermedades de origen genético

En los últimos años se han descrito distintas mutaciones en genes que asocian enfermedad pulmonar difusa y en ocasiones también afectación de otros órganos(24):

- La mutación del gen de la filamina A (*FLNA*) causa enfermedad pulmonar intersticial y un amplio espectro de enfermedades que incluyen displasia esquelética, anomalías en la migración neuronal, malformaciones cardiovasculares, discapacidad intelectual y obstrucción intestinal(30,31). La radiología muestra hiperinsuflación multilobar y atenuación vascular pulmonar, y los hallazgos patológicos son compatibles con cambios enfisematosos y arteriopatía pulmonar. Se han reportado casos de exitus y algunos han requerido trasplante pulmonar(29,82).

- Las mutaciones heterocigotas del gen *ACTA2* producen el síndrome de disfunción multisistémica del músculo liso. Se presenta con un conjunto de alteraciones que incluye: midriasis congénita, conducto arterioso persistente aneurismático, hipertensión arterial pulmonar, dilatación y aneurismas aórticos y de otras arterias, enfermedad cerebrovascular, hipoperistaltismo intestinal, malrotación y vejiga hipotónica(32,83).

- Las variantes del gen *TBX4* asocian un amplio espectro de fenotipos clínicos: hipertensión arterial pulmonar, y una variedad de enfermedades pulmonares parenquimatosas, que van desde enfermedades letales del desarrollo pulmonar neonatal, incluida la displasia acinar y la displasia alveolar congénita, hasta formas más leves de anomalías del crecimiento pulmonar(28).

- Las variaciones patogénicas en los genes que codifican la familia de enzimas aminoacil-tRNA sintetasas (ARS), que regulan la síntesis proteica, se asocian a distintos fenotipos con afectación multisistémica incluyendo enfermedad pulmonar difusa(34,40). Las mutaciones del gen *IARS* producen afectación pulmonar tipo proteinosis alveolar. Las mutaciones del gen *MARS* se asocian a proteinosis alveolar y alteraciones neurológicas y hepáticas. Las mutaciones del gen *FARSA* y *FARSB* incluyen alteración del neurodesarrollo, con afectación cerebral, pulmonar (Figura 15) y hepática(41,84).

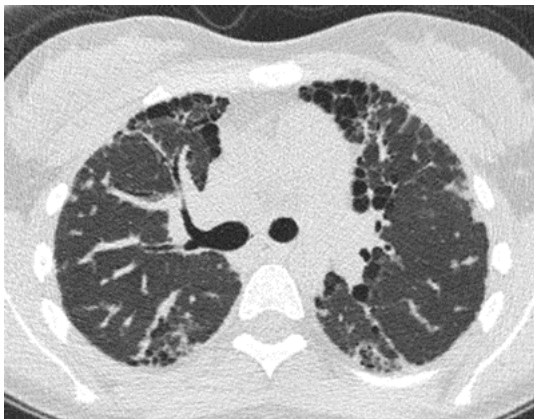
Figura 15:



Mutación del gen FARSB: TAC torácico de alta resolución con patrón en vidrio deslustrado bilateral difuso, engrosamiento septal y quistes subpleurales.

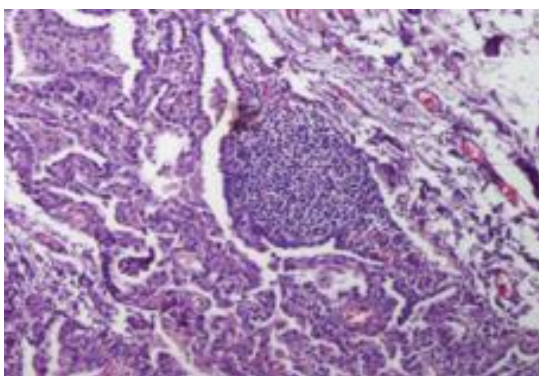
- Mutaciones en el gen *OAS1* recientemente se han asociado a proteinosis alveolar de inicio infantil junto con hipogammaglobulinemia(33).
- El síndrome COPA es un trastorno monogénico de disregulación inmunológica causado por mutaciones del gen *COPA*, que típicamente se presenta con enfermedad pulmonar intersticial con hemorragia pulmonar y posteriormente artritis(37,38,85).
- La mutación del gen *TMEM173* produce el *STING-associated vasculopathy with onset in infancy* (SAVI), caracterizado por un aumento de la actividad del interferon tipo 1, que se presenta con afectación difusa del parénquima pulmonar (Figuras 16 y 17), signos de inflamación sistémica y vasculopatía cutánea(36,86).

Figura 16:



STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). TAC pulmonar de alta resolución: patrón en panal de abeja, septos engrosados y distorsión arquitectural del parénquima pulmonar.

Figura 17:



STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). Biopsia pulmonar: patrón de neumonía intersticial linfocítica y bronquiolitis folicular con engrosamiento septal, agregados linfocíticos T y B en el intersticio y en las vías aéreas. Tinción hematoxilina-eosina.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los **objetivos** principales de este proyecto de investigación son los siguientes:

1. Establecer la prevalencia e incidencia de las enfermedades difusas del parénquima pulmonar en la edad pediátrica en una amplia muestra de la población española.
2. Describir la casuística de las enfermedades difusas del parénquima pulmonar pediátricas en España y las alteraciones genéticas asociadas a estas enfermedades.
3. Caracterizar la entidad “Glucogenosis intersticial pulmonar” desde el punto de vista clínico, genético, radiológico, patológico y funcional.

MÉTODOS

MÉTODOS

2.1 Objetivo 1

Establecer la prevalencia e incidencia de las enfermedades difusas del parénquima pulmonar en la edad pediátrica en una amplia muestra de la población española.

2.1.1 Diseño del estudio

Estudio prospectivo observacional multicéntrico en pacientes de 0 a 18 años afectos de chILD, para analizar su incidencia y prevalencia en España, a partir de los datos comunicados en 2018 y 2019.

Para el estudio de la prevalencia e incidencia se enviaron durante 2 años encuestas mensuales a todas las Unidades de Neumología pediátrica españolas en las que se les pedía información básica (edad, sexo, diagnóstico, fecha de diagnóstico) acerca del número de casos de enfermedades difusas del parénquima pulmonar que controlaban y los casos nuevos que se habían presentado en su hospital, incluyendo los detectados en los servicios de Neonatología. Se valoró la prevalencia mediante el recuento de todos los casos diagnosticados y controlados con menos de 18 años y la incidencia mediante el recuento de los casos nuevos diagnosticados durante un periodo de 2 años. Se compararon estos datos con los datos de población de las zonas de referencia de las Unidades de Neumología pediátrica extraídos del Instituto Nacional de Estadística.

2.1.2. Aspectos éticos y protección de datos personales

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona, España), y por los comités éticos locales que requirieron una aprobación adicional independiente.

2.2 Objetivo 2

Describir la casuística de las enfermedades difusas del parénquima pulmonar pediátricas en España y las alteraciones genéticas asociadas a estas enfermedades.

2.2.1. Diseño del estudio

Estudio multicéntrico, observacional, de cohortes, de pacientes afectos de enfermedades difusas del parénquima pulmonar en la edad pediátrica. Estudio retrospectivo de casos prevalentes diagnosticados en la edad pediátrica. Estudio prospectivo de casos nuevos.

2.2.2. Población de estudio

Pacientes diagnosticados en la edad pediátrica (0 a 18 años) de enfermedad difusas del parénquima pulmonar, diagnosticados en base a sintomatología clínica, imágenes radiológicas compatibles, con/sin biopsia pulmonar confirmatoria, con/sin alteración genética demostrada.

2.2.3. Criterios de inclusión

- Recién nacidos a término con alteraciones difusas persistentes (> de 2 semanas) en la radiografía de tórax e hipoxemia, no explicables por infección pulmonar
- Pacientes de 0 a 18 años con enfermedad pulmonar crónica de más de 6 semanas de duración que presentan al menos 3 de los siguientes criterios (síndrome ChILD): (1) síntomas respiratorios (dificultad respiratoria, tos, disnea de esfuerzo), (2) signos respiratorios (taquipnea en reposo, estertores, retracciones, acropaquias, fallo de medro, insuficiencia respiratoria), (3) hipoxemia, (4) alteraciones difusas en la radiografía simple de tórax o en el TAC torácico.
- Pacientes con un diagnóstico previo realizado por TAC torácico, lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar o estudio genético de enfermedad pulmonar difusa del parénquima pulmonar.

2.2.4. Criterios de exclusión

- Pacientes afectados de otras enfermedades pulmonares crónicas tales como fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, displasia broncopulmonar del prematuro, o bronquiolitis obliterante. - Pacientes trasplantados de médula ósea o de órganos sólidos
- Ausencia de consentimiento informado de los padres, tutores legales o de los pacientes mayores de 12 años.

2.2.5. Aspectos éticos y protección de datos personales

Este proyecto es un estudio observacional que incluye el análisis de datos demográficos, clínicos y genéticos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona, España), y por los comités éticos locales que requirieron una aprobación adicional independiente. Todos los pacientes a los que se les realizó un estudio genético, o sus tutores responsables, aceptaron la utilización de sus datos y muestras en estudios de investigación mediante un consentimiento informado, y se mantuvo la confidencialidad de estos mediante la asignación de una codificación. Se siguieron los requerimientos de la Ley Orgánica 15/1999 y 03/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal. La muestra de sangre fue utilizada únicamente para la búsqueda de mutaciones genéticas asociadas a las enfermedades difusas del parénquima pulmonar.

2.3. Objetivo 3

Caracterizar la entidad "Glucogenosis intersticial pulmonar" desde el punto de vista clínico, genético, radiológico, patológico y funcional.

2.3.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo multicéntrico descriptivo de una cohorte de 9 pacientes procedentes de 4 hospitales españoles diagnosticados de GIP entre 2002 y 2012. Se describió su forma de presentación clínica al inicio de la enfermedad y la histopatología encontrada, junto con la búsqueda de mutaciones genéticas asociadas. Y se analizó su evolución clínica, radiológica y de función pulmonar a largo plazo.

2.3.2. Biopsia pulmonar

En todos los pacientes se realizó una biopsia pulmonar mediante minitoracotomía. Se realizaron tinciones histoquímicas con hematoxilina – eosina, tricrómico de Masson, tinción de Verhoeff para fibras elásticas, cromogranina, bombesina, y tinción de PAS con y sin digestión previa con diastasa.

Todas las biopsias pulmonares fueron interpretadas por el Departamento de Patología del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona), y posteriormente, 7 de 9 biopsias disponibles fueron revisadas por un patólogo externo independiente del Departamento de Anatomía Patológica del *Children's Hospital Colorado* (Denver. USA).

2.3.3. Estudio genético

Para el estudio genético, se llevó a cabo el diagnóstico molecular de los pacientes con técnicas de secuenciación masiva, a través de un panel de genes relacionados con las enfermedades difusas del parénquima pulmonar en la edad pediátrica, incluyendo todos los genes conocidos hasta la fecha, utilizando la tecnología SeqCap EZ (Roche Nimblegen , Pleasanton, CA) secuenciado en la plataforma MiSeq (Illumina, San Diego, CA).

2.3.4. Aspectos éticos y protección de datos personales

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona, España), quien dio una excepción para la solicitud de consentimiento informado. El estudio genético se realizó en un proyecto previo para el estudio de las causas genéticas de las enfermedades difusas del parénquima pulmonar en niños, que fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Vall d'Hebron y los padres firmaron el consentimiento informado para su realización.

RESULTADOS

RESULTADOS

3. “Incidencia y prevalencia de las neumopatías intersticiales pediátricas en España”

Título original “Incidence and Prevalence of Children’s Diffuse Lung Disease in Spain”.

Este artículo del que soy primera autora fue publicado en Junio de 2021 en la revista Archivos de Bronconeumología (Factor de impacto: 4,872 del Journal Citation Reports -Clarivate Analytics- de 2020).

La referencia bibliográfica es la siguiente:

Alba Torrent-Vernetta, Mirella Gaboli, Silvia Castillo-Corullón, Pedro Mondéjar-López, Verónica Sanz Santiago, Jordi Costa-Colomer, Borja Osona, Javier Torres-Borrego, Olga de la Serna-Blázquez, Sara Bellón Alonso, Pilar Caro Aguilera, Álvaro Gimeno-Díaz de Atauri, Alfredo Valenzuela Soria, Roser Ayats, Carlos Martín de Vicente, Valle Velasco González, José Domingo Moure González, Elisa María Canino Calderín, María Dolores Pastor-Vivero, María Ángeles Villar Álvarez, Sandra Rovira-Amigo, Ignacio Iglesias Serrano, Ana Díez Izquierdo, Inés de Mir Messa, Silvia Gartner, Alexandra Navarro, Noelia Baz-Redón, Rosario Carmona, Núria Camats-Tarruella, Mónica Fernández-Cancio, Christina Rapp, Joaquin Dopazo, Matthias Griese, Antonio Moreno-Galdó. Incidence and Prevalence of Children's Diffuse Lung Disease in Spain. Arch Bronconeumol 2021. doi: 10.1016/j.arbres.2021.06.001

En dicho artículo consta la filiación tanto de la doctoranda como del director de la tesis como *“Department of Pediatrics, Obstetrics, Gynecology, Preventive Medicine and Public Health”* de la Universitat Autònoma de Barcelona y en la sección de agradecimientos se incluye el siguiente texto: *“This work has been carried out under the doctoral program of Pediatrics, Obstetrics, Gynecology, of the Universitat Autònoma de Barcelona”*.

A continuación, se resumen los principales aspectos del artículo en los apartados antecedentes, métodos, y resultados:

3.1 Antecedentes

Las enfermedades pulmonares difusas infantiles, también conocidas como enfermedades pulmonares intersticiales infantiles (chILD), son un grupo heterogéneo de enfermedades raras con una morbilidad y mortalidad relevantes, cuyo diagnóstico y clasificación son muy complejos(1,7). Los datos epidemiológicos son escasos. El objetivo de este estudio fue analizar la incidencia y prevalencia de las chILD en España.

Las enfermedades intersticiales pediátricas se manifiestan desde los recién nacidos hasta los adolescentes, y que se caracterizan por el deterioro respiratorio y las anomalías difusas en los estudios de imagen. Estos grupos de enfermedades pulmonares difusas se conocen con el acrónimo chILD (Children's Interstitial Lung Diseases), propuesto por el grupo norteamericano ChILD Research Network (chILDRN) en 2007(9,17), aunque muchos de estos trastornos afectan a la estructura pulmonar más allá del intersticio.

El diagnóstico y la categorización de las chILD son complejos, debido a su diversidad y a su escasa frecuencia. Los esfuerzos colaborativos han conducido a un sistema de clasificación más apropiado para los lactantes y niños con chILD, basado en los hallazgos histológicos, clínicos y de imagen. Se distinguen dos grupos de edad: los trastornos de los niños menores de 2 años, que son muy diferentes a los de los adultos, y los trastornos observados en niños mayores (2-18 años), que presentan un espectro de enfermedades más similar al de los adultos. No obstante, hay que tener en cuenta algunas particularidades debidas a la influencia del desarrollo pulmonar y al inicio temprano de la enfermedad(10–12). Desde la clasificación inicial, la categorización de las chILD ha evolucionado porque se han descrito nuevas entidades en recién nacidos, lactantes y niños mayores, y se han identificado nuevas mutaciones causantes de la enfermedad(13–15).

Algunos estudios han analizado la incidencia y prevalencia de las chILD en diferentes poblaciones, siendo inferior a la de los adultos(6). Los primeros datos publicados en 2002 estimaban una prevalencia de 3,6 casos por millón de niños en el Reino Unido e Irlanda(3). En 2009, se estimó una incidencia de 1,32 nuevos casos por millón de niños al año en Alemania(2) y de 108-162 casos por millón de niños menores de 14 años en un estudio realizado en Dinamarca en todo el rango de edades en 2008(5). Más recientemente, en 2017, la red “Australasian Registry Network for Orphan Lung Disease” publicó su experiencia durante la última década, estimando la prevalencia en 1,5 (0,8-2,1) casos por millón en niños(4). Sin embargo, estas medidas de frecuencia podrían estar subestimadas, debido a diferentes criterios diagnósticos y definiciones de la enfermedad, el acceso restringido a las pruebas genéticas, y la falta de notificación de dichas enfermedades. Además, desde entonces se han identificado nuevas entidades, y su detección ha aumentado a medida que su conocimiento se ha extendido junto con una mayor concienciación de los equipos médicos y un mejor uso de las herramientas de diagnóstico(1,7,8). También los registros nacionales e internacionales de casos de chILD han contribuido a mejorar nuestro conocimiento, pero como su implantación no es exhaustiva, no permiten conocer bien la incidencia y prevalencia de estas enfermedades. Se desconoce si la incidencia y la prevalencia son las mismas en diferentes poblaciones. La mayoría de los estudios se han realizado en el área anglosajona o centroeuropea, y no hay datos de la cuenca mediterránea. Por otro lado, los avances en la identificación de nuevas enfermedades en este grupo pueden sugerir que son más frecuentes de lo que se ha establecido hasta ahora(4,87–89).

Con estos antecedentes, nos propusimos calcular la incidencia y la prevalencia de las chILD en una amplia población pediátrica de un país mediterráneo, basándonos en los datos de la mayoría de las unidades de neumología pediátrica de España.

3.2 Métodos

Se trata de un estudio prospectivo observacional multicéntrico en pacientes de 0 a 18 años afectos de chILD, para analizar su incidencia y prevalencia en España, a partir de los datos comunicados en 2018 y 2019.

Se invitó a participar a unidades de neumología pediátrica de toda España. Las que aceptaron participar recibieron encuestas mensuales por correo electrónico desde el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2019, para identificar nuevos casos cada mes. Además, se realizaron dos estudios transversales en octubre de 2018 y octubre de 2019, en los que los participantes informaron de todos los pacientes prevalentes que estaban en seguimiento. Se enviaron cuestionarios anonimizados para recoger los datos de los casos nuevos y prevalentes, solicitando información sobre el diagnóstico específico y la edad a los primeros síntomas. Para minimizar el infradiagnóstico, se facilitaron a todos los participantes las definiciones de los casos y la lista de enfermedades utilizadas para la categorización. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona, España), y por los comités éticos locales que requirieron una aprobación adicional independiente. Se requirió el consentimiento informado de los padres y de los niños si eran mayores de 12 años en los casos en que se realizaron estudios genéticos.

Los casos se definieron basándose en los criterios del síndrome de chILD, cuando estaban presentes 3 de las siguientes condiciones, tras excluir las condiciones comunes que se presentaban de forma similar(17): (1) síntomas respiratorios (tos, respiración rápida y/o dificultosa, intolerancia al ejercicio); (2) signos respiratorios (taquipnea, ruidos adventicios, retracciones, dedos en palillo de tambor, retraso en el desarrollo, insuficiencia respiratoria); (3) hipoxemia; (4) anomalías difusas en una radiografía de tórax o una tomografía computarizada (TC). El diagnóstico final se realizó a partir de la información clínica, las anomalías de la TC y, en algunos casos, también a partir de la biopsia de pulmón o los estudios genéticos.

La clasificación diagnóstica se basó en la clasificación de la chILD Research Network (chILDRN) de 2007(9) y en la guía de práctica clínica de la American Thoracic Society de 2013(10), ampliada por Rice y cols. también en 2013(14), junto con las nuevas enfermedades identificadas posteriormente(29,32,34,36–38,41). Los casos que no pudieron clasificarse en un diagnóstico específico se notificaron como enfermedad pulmonar de causa desconocida. Los pacientes se clasificaron según el diagnóstico específico y su grupo de edad (< 1 mes, 1 mes-1 año, 1-2 años, 2-5 años, 5-10 años y > 10 años).

Se excluyeron de nuestro análisis las siguientes enfermedades pulmonares específicas: enfermedad pulmonar crónica del prematuro (displasia broncopulmonar), enfermedad pulmonar secundaria a neoplasias, trasplante y rechazo, aspiración, procesos infecciosos y postinfecciosos, así como enfermedades que podrían diagnosticarse erróneamente como chILD, como la enfermedad veno-oclusiva o los cambios congestivos pulmonares relacionados con la disfunción cardíaca. En el caso de los "Trastornos del huésped inmunocomprometido" sólo se incluyó la afectación pulmonar intersticial no infecciosa relacionada con la enfermedad subyacente. La categoría "Enfermedad pulmonar neonatal crónica (no relacionada con la prematuridad)" se refiere a los recién nacidos a término con anomalías del crecimiento alveolar(9).

La tasa de incidencia se calculó como la suma de los nuevos casos diagnosticados desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de cada año, expresada como número de casos por millón de niños al año. La tasa de prevalencia se calculó como la suma de todos los casos vivos que estaban en seguimiento en octubre de 2018 y octubre de 2019, expresada como número de casos por millón de niños. La población de referencia considerada para calcular la incidencia y la prevalencia fue la suma de los residentes menores de 18 años de cada región con un hospital participante en el estudio o cubierta por un hospital de referencia participante en el estudio. Estos datos se obtuvieron de los datos censales del Instituto Nacional de Estadística de España (<https://www.ine.es>). Se realizó un análisis estadístico descriptivo para obtener medianas, rangos e intervalo de confianza (IC) del 95% para las variables cuantitativas.

3.3 Resultados

Se solicitó la participación de 58 unidades de neumología pediátrica situadas en toda España, de las cuales 51 aceptaron. Esto supone un rendimiento global de los centros encuestados del 88% cubriendo una población pediátrica de 7.644.155 en 2018 y 7.636.093 en 2019, lo que representa el 91,7% de la población de hasta 18 años en España. No fue posible recuperar información de algunas regiones de España con una población pediátrica de 692.239 en 2018 y 687.862 en 2019.

En conjunto, se aportaron datos epidemiológicos y clínicos de 381 pacientes. En 2018 se notificaron 64 nuevos casos de chILD y se identificaron 330 en el estudio transversal, mientras que en 2019 hubo 61 casos nuevos y se identificaron 381 en el estudio transversal. Hubo 3 casos de pérdida de seguimiento entre 2018 y 2019. La mediana del número de casos prevalentes reportados por cada centro participante fue de 2 (rango 0-68). Los centros participantes, la población pediátrica de referencia de cada área y la recogida de datos de cada año del periodo de estudio se muestran en la [Tabla 5](#). La incidencia media de la enfermedad pulmonar difusa pediátrica fue de 8,18 (IC95% 6,28-10,48) casos nuevos/millón de niños al año. La prevalencia media de la enfermedad pulmonar difusa pediátrica fue de 46,53 (IC95% 41,81-51,62) casos/millón de niños.

Tabla 5. Centros participantes y datos recogidos.

Comunidad	Provincia	Población <18a (2018)	Población <18a (2019)	Hospital	Casos nuevos 2018	Casos nuevos 2019	Casos prevalentes 2018	Casos prevalentes 2019	
Andalucía	Almería	144.867	145.658	Hospital Universitario Torrecárdenas	2	0	4	4	
	Cádiz	242.914	240.335	Hospital Universitario de Jerez	0	0	0	0	
	Córdoba	139.888	138.412	Hospital Universitario Reina Sofía	0	0	14	14	
	Granada		171.049	170.133	Hospital Universitario Clínico San Cecilio	0	4	0	4
					Hospital Universitario Virgen de las Nieves	0	5	5	10
	Málaga		313.603	314.191	Hospital Regional Universitario de Málaga	3	0	11	11
	Sevilla		388.842	385.635	Hospital Universitario Virgen del Rocío	11	10	58	68
Hospital Universitario Virgen Macarena					0	0	2	2	
Aragón	Zaragoza Huesca, Teruel*	224.054	224.324	Hospital Universitario Miguel Servet	1	1	7	8	
Principado Asturias	Asturias	135.285	133.937	Hospital Universitario Central de Asturias	0	0	1	1	
Islas Baleares	Baleares	211.779	212.954	Hospital Universitari Son Espases	3	3	12	15	
Canarias	Las Palmas	190.301	187.775	Hospital Universitario Materno Infantil Canarias	2	2	3	5	
	Santa Cruz de Tenerife	168.567	168.023	Hospital Universitario de Canarias	3	1	6	7	
				Hospital Universitario Nuestra Sra. Candelaria	0	0	2	2	
Cantabria	Cantabria	93.079	92.344	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	0	0	1	1	
Castilla La Mancha	Toledo	134.863	135.878	Hospital Universitario de Toledo	0	0	0	0	
Castilla y León	León	60.037	59.189	Complejo Asistencial Universitario de León	0	0	0	0	
	Salamanca	47.115	46.619	Hospital Universitario de Salamanca	1	1	1	1	
	Valladolid	82.657	82.182	Hospital Clínico Universitario de Valladolid	0	0	0	0	
Cataluña	Barcelona	1.029.161	1.030.918	Hospital Universitari Vall d'Hebron	4	8	40	48	
				Hospital Sant Joan de Déu	4	2	15	17	
				Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí Sabadell	3	2	6	8	
				Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	0	0	2	2	
	Girona	147.321	147.996	Hospital del Mar	0	0	0	0	
				Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	0	0	0	0	
				Hospital Universitari Dr. Josep Trueta	0	0	0	0	
				Hospital Universitari Arnau de Vilanova	0	0	0	0	
Tarragona	153.097	154.254	Hospital Universitari Joan XXIII	0	0	0	0		
Extremadura	Badajoz	117.238	115.680	Hospital Universitario de Badajoz	0	1	1	2	
	Cáceres	60.224	59.236	Hospital Universitario de Cáceres	0	0	0	0	
Galicia	La Coruña	349.600	347.614	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	0	0	0	0	
	Lugo, Pontevedra*			Hospital Clínico Universitario de Santiago	2	3	6	7	
	Orense	36.516	36.435	Complejo Hospitalario Universitario de Ourense	0	0	2	2	
Comunidad de Madrid	Madrid	1.228.148	1.231.516	Hospital Universitario La Paz	8	1	12	13	
				Hospital General Universitario Gregorio Marañón	0	0	12	12	
				Hospital Universitario 12 de Octubre	0	1	10	11	
				Hospital Universitario Puerta De Hierro	1	1	1	1	
				Hospital Infantil Universitario Niño Jesús	2	2	23	21	
				Hospital Clínico San Carlos	0	0	0	0	
				Hospital Universitario Ramón y Cajal	0	1	0	1	
				Clínica Universidad de Navarra de Madrid	0	0	0	0	
Región de Murcia	Murcia	306.833	306.798	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	4	4	24	28	
Comunidad Navarra	Navarra	121.250	121.715	Complejo Hospitalario de Navarra	0	0	1	1	
País Vasco	Guipuzcoa	124.318	123.754	Hospital Universitario Donostia	1	0	4	4	
				Hospital de Zumárraga	0	0	0	0	
	Vizcaya	184.224	183.912	Hospital Universitario Cruces	3	1	4	5	
Comunidad Valenciana	Valencia Castellón, Albacete*	328.366	329.900	Hospital Universitario Basurto	1	2	3	5	
				Hospital General de Alicante	2	0	3	3	
				Hospital Clínico Universitario de Valencia	1	5	29	32	
				Hospital de Manises	1	0	1	1	
				Hospital Universitario y Politécnico de La Fe	1	0	4	4	
Total		7.644.155	7.636.093		64	61	330	381	

*Se ha añadido la población de zonas con un hospital de referencia en una provincia que no es su lugar de residencia. a: años

En cuanto a los casos prevalentes, las categorías más frecuentes entre los “Trastornos más prevalentes en la infancia” fueron: Condiciones específicas de etiología no definida de la infancia (73), Anomalías del crecimiento (47) y Mutaciones de la disfunción del surfactante (22); y las categorías más frecuentes entre los “Trastornos no específicos de la infancia” fueron: Trastornos relacionados con procesos de enfermedades sistémicas (67), Enfermedad pulmonar de causa desconocida (37) y Hemosiderosis pulmonar idiopática (24). En la [Tabla 6](#) se presenta la frecuencia y clasificación de los casos prevalentes de chILD notificados con diagnóstico específico.

Tabla 6. Frecuencia y clasificación de los casos de chILD prevalentes

Disorders identified	Number of Casos						
	All ages	<1M	1M -1Y	1-2 Y	2-5 Y	5-10 Y	>10 Y
Disorders more prevalent in infancy							
Diffuse developmental disorders							
Acinar dysplasia	0	0	0	0	0	0	0
Congenital alveolar dysplasia	0	0	0	0	0	0	0
Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins	0	0	0	0	0	0	0
Growth abnormalities							
Chronic neonatal lung disease (not prematurity-related)	11	4	7	0	0	0	0
Structural pulmonary changes with chromosomal abnormalities ¶¶	24	8	11	1	4	0	0
Associated with congenital heart disease in chromosomally normal children	12	2	5	1	0	2	2
Specific conditions of undefined aetiology							
Primary Pulmonary interstitial glycogenosis §	23	17	6	0	0	0	0
Pulmonary interstitial glycogenosis associated with other disorders §	5	4	1	0	0	0	0
Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy	45	1	44	0	0	0	0
Surfactant dysfunction mutations and related disorders							
Surfactant protein B mutations (<i>SFTPB</i> ; R)	2	0	2	0	0	0	0
Surfactant protein C mutations (<i>SFTPC</i> ; D)	9	2	6	1	0	0	0
ABCA3 mutations (<i>ABCA3</i> bi-allelic mutations)	5	1	4	0	0	0	0
Brain-lung-thyroid syndrome (<i>NKX2-1/TTF-1</i> mutations; D) ¶¶	1	0	0	0	0	1	0
Lysinuric protein intolerance (<i>SLC7A7</i> ; R) ¶¶	3	0	0	2	0	1	0
Surfactant protein A mutations (<i>SFTPA</i> ; D) ¶¶	0	0	0	0	0	0	0
Acquired pulmonary alveolar proteinosis / autoimmune ¶¶	2	0	1	1	0	0	0
Histology with surfactant dysfunction disorder without a recognised genetic aetiology							
Chronic pneumonitis of infancy	10	6	3	0	1	0	0
Desquamative interstitial pneumonitis	0	0	0	0	0	0	0
Nonspecific interstitial pneumonia	4	0	3	1	0	0	0
Pulmonary fibrosis ¶¶	1	0	0	0	0	0	1
Congenital multisystemic disorders and other genetic diseases							
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (<i>TMEM173-STING</i> ; D) ¶¶	1	0	1	0	0	0	0
ILD associated to dyskeratosis congenita (<i>DKC1</i> ; D) ¶¶	1	0	0	0	0	1	0
Filamin A mutations (<i>FLNA</i> ; D) ¶¶	1	0	1	0	0	0	0
Multisystemic Smooth Musle Dysfunction (<i>ACTA2</i> ; D) ¶¶	1	1	0	0	0	0	0
<i>FARSB</i> , <i>MARS</i> and other <i>ARS</i> mutations ¶ (a) (R and D)	1	0	0	1	0	0	0
Pulmonary alveolar proteinosis due to GMCSF receptor deficiency (<i>CSF2RA</i> , <i>CSF2RB</i> ; D) ¶¶	1	1	0	0	0	0	0
COPA syndrome (<i>COPA</i> ; D) ¶¶	0	0	0	0	0	0	0
ILD associated to Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome (<i>VPS33B</i> ; D) ¶¶(b)	1	0	0	0	0	1	0
Alveolar hemorrhage syndromes							
Acute idiopathic pulmonary hemorrhage of infancy ¶¶	4	0	4	0	0	0	0

Datos de 2019. Adaptado de Deutsch GH, et al. Pathology Cooperative Group; ChILD Research Co-operative. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1122. ¶¶ Esta categoría se refiere a la presencia de simplificación alveolar en enfermedades cromosómicas. § Adaptado de la clasificación original. ¶¶ entidad añadida, no incluida en la clasificación inicial. (a) el único caso de este grupo corresponde a un caso de mutación *FARSB*. (b) Caracterizado por artrogriposis, disfunción tubular renal, colestasis neonatal, y anomalías plaquetares y puede asociarse a hemorragia pulmonar (observación personal). (c) Niemann-Pick tipo B (*SMPD1*) 5, Niemann-Pick tipo A/B (*SMPD1*) 1, Niemann-Pick tipo C1 (*NPC1*) 2. (d) Sólo se han incluidos los casos de BOOP no relacionado con trasplante ni infección, otros tipos de bronquiolitis obliterante no se han incluido. Entidades excluidas de la clasificación original: hipoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar crónica del prematuro (displasia broncopulmonar), enfermedad pulmonar secundaria a neoplasias, trasplante y rechazo, aspiración, procesos infecciosos y postinfecciosos, enfermedad venooclusiva, cambios congestivos pulmonares relacionados con la disfunción cardíaca. R: mutación recesiva bialélica; D: mutación dominante; *SFTPB*: surfactant protein B; *SFTPC*: surfactant protein C; *ABCA3*: ATP-binding cassette 3; *TTF1*: thyroid transcription factor 1; *SLC7A7*: Solute Carrier Family 7 Member 7; *SFTPA*: surfactant protein A; *STING*: stimulator of interferon; *DKC1*: Dyskerin Pseudouridine Synthase 1; *FLNA*: Filamin A; *ACTA2*: Actin alpha 2; *FARSB*: Phenylalanine-tRNA synthetase Betachain; *MARS*: methionyl transfer RNA synthetase; *GMCSF*: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; *CSF2RA*: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Alpha; *CSF2RB*: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Beta; *COPA*: non-clathrin-coated vesicular coat protein A; *VPS33B*: Vacuolar protein sorting 33. *ILD*: Interstitial Lung Disease; *MPS*: Mucopolysaccharidosis; *SCID*: severe combined immunodeficiency; *ADA*: adenosine deaminase; *STAT1*: Signal transducer and activator of transcription 1; M: meses; Y: años.

Tabla 6 (continuación): Frecuencia y clasificación de los casos de chILD prevalentes

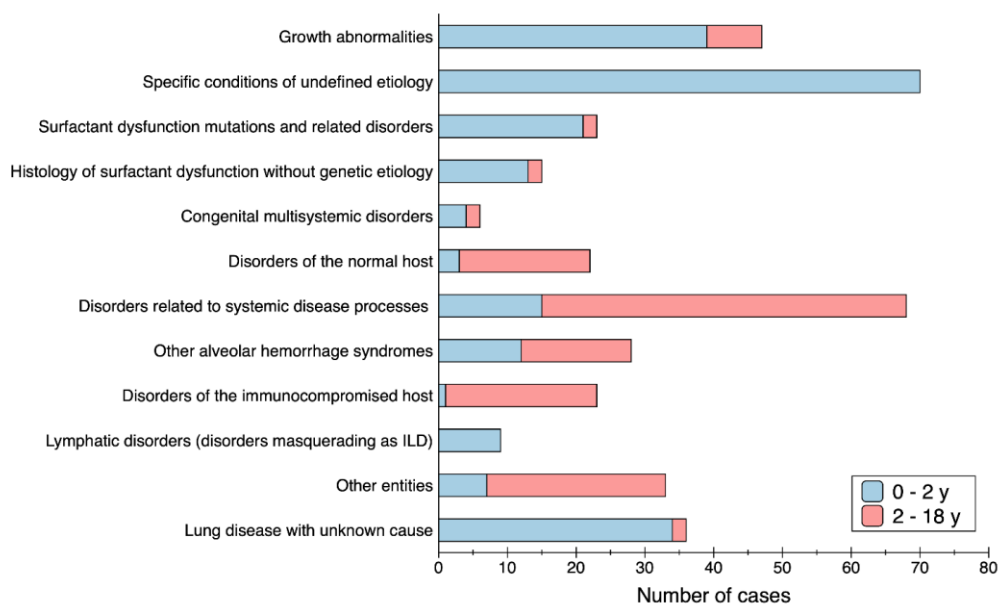
Disorders identified	Number of cases						
	All ages	<1M	1M - 1Y	1-2 Y	2-5 Y	5-10 Y	>10 Y
Disorders not specific to infancy							
Disorders of the normal host							
Hypersensitivity pneumonitis	16	0	1	1	1	9	4
Chronic eosinophilic pneumonia	4	0	0	1	1	1	1
Disorders related to systemic disease processes							
Rheumatoid arthritis	3	0	0	1	2	0	0
Mixed connective tissue disease	5	0	0	0	1	3	1
Scleroderma	11	0	0	1	1	1	8
Granulomatosis with polyangiitis	2	0	0	0	0	0	2
Systemic lupus erythematosus	4	0	1	0	0	0	3
Antiphospholipid antibody syndrome	1	0	0	0	0	1	0
Goodpasture Syndrome	1	0	0	0	0	1	0
ILD in inflammatory bowel disease (Crohn)	1	0	1	0	0	0	0
ILD in dermatomyositis	5	0	0	0	2	1	2
Behcet disease	1	0	0	0	0	1	0
Churg-Strauss syndrome	2	0	0	0	0	2	0
Chronic alveolar haemorrhage, microscopic polyangiitis ¶	1	0	0	0	1	0	0
ILD associated to leukocytoclastic vasculitis ¶	1	0	1	0	0	0	0
Pulmonary lymphomatoid granulomatosis ¶	2	0	1	0	0	1	0
Sarcoidosis	4	0	0	0	3	0	1
Langerhans cell histiocytosis	9	0	4	1	1	1	2
Tuberous sclerosis ¶	1	0	0	0	0	1	0
Storage diseases							
Niemann-Pick disease (c)	8	0	1	0	7	0	0
Hermansky-Pudlak syndrome	0	0	0	0	0	0	0
Gaucher disease	2	0	2	0	0	0	0
ILD associated to Mucopolipidosis type II ¶	1	0	0	1	0	0	0
Hurler syndrome (MPS I) ¶	1	0	0	0	1	0	0
Hunter syndrome (MPS II) ¶	1	0	0	0	1	0	0
Other alveolar haemorrhage syndromes							
Idiopathic pulmonary hemosiderosis ¶	24	1	3	4	9	5	2
Disorders of the immunocompromised host							
ILD associated to Chronic granulomatous disease ¶	1	0	0	0	0	1	0
Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease ¶	3	0	0	0	0	1	2
ILD associated to Severe combined immunodeficiency (SCID) due to ADA deficiency ¶	1	0	1	0	0	0	0
ILD associated to Medullary aplasia ¶	1	0	0	0	0	0	1
ILD in LRBA deficiency ¶	2	0	0	0	1	1	0
ILD associated to Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) ¶	1	0	0	0	1	0	0
ILD related to Gain-of-function mutation in <i>STAT1</i> ¶	2	0	0	0	2	0	0
Disorders related to therapeutic intervention: drugs	9	0	0	0	1	2	6
Disorders related to therapeutic intervention: radiotherapy	3	0	0	0	0	2	1
Lymphatic disorders (Disorders masquerading as ILD)							
Primary lymphangiectasia	7	1	4	2	0	0	0
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	2	1	0	1	0	0	0
Other entities							
Lymphocytic interstitial pneumonia ¶	8	1	1	0	3	2	1
Follicular bronchiolitis ¶	2	0	0	0	1	1	0
Bronchiolitis obliterans Organising pneumonia ¶ (d)	16	0	3	0	3	5	5
Alveolar microlithiasis ¶	6	1	1	0	2	1	1
Pleuroparenchymal fibroelastosis ¶	1	0	0	0	0	1	0
Lung disease with unknown cause	37	13	20	1	2	0	1
Total number of cases	381	65	144	22	52	51	47

Datos de 2019. Adaptado de Deutsch GH, et al. Pathology Cooperative Group; ChILD Research Co-operative. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1122. ¶ Esta categoría se refiere a la presencia de simplificación alveolar en enfermedades cromosómicas. § Adaptado de la clasificación original. ¶ entidad añadida, no incluida en la clasificación inicial. (a) el único caso de este grupo corresponde a un caso de mutación FARSB. (b) Caracterizado por artrogriposis, disfunción tubular renal, colestasis neonatal, y anomalías plaquetares y puede asociarse a hemorragia pulmonar (observación personal). (c) Niemann-Pick tipo B (*SMPD1*) 5, Niemann-Pick tipo A/B (*SMPD1*) 1, Niemann-Pick tipo C1 (*NPC1*) 2. (d) Sólo se han incluidos los casos de BOOP no relacionado con trasplante ni infección, otros tipos de bronquiolitis obliterante no se han incluido. Entidades excluidas de la clasificación original: hipoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar crónica del prematuro (displasia broncopulmonar), enfermedad pulmonar secundaria a neoplasias, trasplante y rechazo, aspiración, procesos infecciosos y postinfecciosos, enfermedad venooclusiva, cambios congestivos pulmonares relacionados con la disfunción cardíaca. R: mutación recesiva bialélica; D: mutación dominante; STFPB: surfactant protein B; STFPC: surfactant protein C; ABCA3: ATP-binding cassette 3; TTF1: thyroid transcription factor 1; SLC7A7: Solute Carrier Family 7 Member 7; STFPA: surfactant protein A; STING: stimulator of interferon; DKC1: Dyskerin Pseudouridine Synthase 1; FLNA: Filamin A; ACTA 2: Actin alpha 2; FARSB: Phenylalanine-tRNA synthetase Betachain; MARS: methionyl transfer RNA synthetase; GMCSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; CSF2RA: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Alpha; CSF2RB: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Beta; COPA: non-clathrin-coated vesicular coat protein A; VPS33B: Vacuolar protein sorting 33. ILD: Interstitial Lung Disease; MPS: Mucopolysaccharidosis; SCID: severe combined immunodeficiency; ADA: adenosine deaminase; STAT1: Signal transducer and activator of transcription 1; M: meses; Y: años.

Se observaron diferentes tipos de trastornos en los niños de 2 a 18 años en comparación con los niños de 0 a 2 años.

La [Figura 18](#) muestra la distribución asimétrica de las categorías de enfermedad según la edad de presentación. La distribución por edades al inicio de la enfermedad tampoco fue homogénea, y los pacientes más jóvenes estaban más afectados: los niños menores de 1 año eran el grupo de edad más frecuente, representando el 54,8% (209/381), entre ellos un tercio eran neonatos (65/209); los casos menores de 2 años predominaban en comparación con los niños mayores (231 frente a 150 casos); el 74% de los pacientes iniciaron los primeros síntomas antes de los 5 años.

Figura 18: Distribución de las categorías de chILD según la edad de presentación.



Datos de prevalencia de 2019; ILD: Neumopatía intersticial; Y: años.

Los casos más frecuentes estratificados por grupos de edad fueron glucogenosis intersticial pulmonar primaria (17/65) y enfermedad pulmonar de causa desconocida (13/65) en neonatos, hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia (44/144) en lactantes de 1 a 12 meses; hem siderosis pulmonar idiopática en niños de 1-5 años (13/74), neumonitis por hipersensibilidad en niños de 5-10 años (9/51); y esclerodermia en mayores de 10 años (8/47).

El 9,7% de los casos (37/381) tenían una mutación causante de la enfermedad ([Tabla 7](#)), y el mismo número de casos (37/381) no tenían una etiología clara y se notificaron como enfermedad pulmonar de causa desconocida.

Tabla 7. Trastornos con una mutación genética identificada que llevaron al diagnóstico de chILD.

Disorders	n
Surfactant dysfunction mutations and related disorders	20
Surfactant protein B mutations (<i>SFTPB</i>)	2
Surfactant protein C mutations (<i>SFTPC</i>)	9
<i>ABCA3</i> mutations (<i>ABCA3</i>)	5
Brain-lung-thyroid syndrome (<i>NKX2-1/TTF-1</i>)	1
Lysinuric protein intolerance (<i>SLC7A7</i>)	3
Congenital multisystemic disorders	7
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (<i>TMEM173-STING</i>)	1
ILD associated to dyskeratosis congenita (<i>DKC1</i>)	1
Filamin A mutations (<i>FLNA</i>)	1
Multisystemic Smooth Musle Dysfunction (<i>ACTA2</i>)	1
<i>FARSB</i> , <i>MARS</i> and other <i>ARS</i> mutations	1
Pulmonary alveolar proteinosis due to GMCSF receptor deficiency (<i>CSF2RA</i> , <i>CSF2RB</i>)	1
ILD associated to Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome (<i>VPS33B</i>)	1
Disorders related to systemic disease processes	10
Storage disease: Niemann-Pick disease (<i>SMPD1</i> , <i>NPC1</i>)	8
Storage disease: Gaucher disease	2
Total number of cases	37

Datos de 2019. *SFTPB*: surfactant protein B; *SFTPC*: surfactant protein C; *ABCA3*: ATP-binding cassette 3; *TTF1*: thyroid transcription factor 1; *SLC7A7*: Solute Carrier Family 7 Member 7; *STING*: stimulator of interferon; *DKC1*: Dyskerin Pseudouridine Synthase 1; *FLNA*: Filamin A; *ACTA 2*: Actin alpha 2; *FARSB*: Phenylalanine-tRNA synthetase Betachain; *MARS*: methionyl transfer RNA synthetase; *GMCSF*: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; *CSF2RA*: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Alpha; *CSF2RB*: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Beta; *VPS33B*: Vacuolar protein sorting 33.

Durante el período de estudio hubo dos muertes, dos neonatos. Uno con glucogenosis intersticial pulmonar asociada a hipertensión pulmonar y el otro con enfermedad pulmonar neonatal crónica e hipertensión pulmonar, que tenía una mutación en *SMAD9*. Un paciente con vasculopatía asociada a *STING* con inicio en la infancia (SAVI) recibió un trasplante de pulmón durante este periodo.

4. “Glucogenosis intersticial pulmonar aislada asociada a anomalías del crecimiento alveolar: Un estudio de seguimiento a largo plazo”

Título original: “Isolated pulmonary interstitial glycogenosis associated with alveolar growth abnormalities: A long-term follow-up study”.

Este artículo del que soy primera autora compartida junto con la Dra. Olaia Sardón, fue publicado en Junio de 2019 en la revista *Pediatric Pulmonology* (Factor de impacto: 3,039 del Journal Citation Reports -Clarivate Analytics- de 2020).

La referencia bibliográfica es la siguiente:

*Sardón O, Torrent-Vernetta A, Rovira-Amigo S, Dishop MK, Ferreres JC, Navarro A, Corcuera P, Kortá-Murua J, Peña PG, Pérez-Belmonte E, Villares A, Camats N, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A. Isolated pulmonary interstitial glycogenosis associated with alveolar growth abnormalities: A long-term follow-up study. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Jun;54(6):837-846. doi: 10.1002/ppul.24324.*

En dicho artículo consta la filiación tanto de la doctoranda como del director de la tesis como “Department of Pediatrics, Obstetrics, Gynecology, Preventive Medicine and Public Health” de la Universitat Autònoma de Barcelona y en la sección de agradecimientos se incluye el siguiente texto: “This work has been carried out under the doctoral program of Pediatrics, Obstetrics, Gynecology, of the Universitat Autònoma de Barcelona”.

A continuación, se resumen los principales aspectos del artículo en los apartados antecedentes, métodos y resultados.

4.1 Antecedentes

La glucogenosis intersticial pulmonar (GIP) es una rara enfermedad pulmonar intersticial infantil, que afecta a los lactantes. Su incidencia y prevalencia es desconocida. En la revisión de la Red colaborativa CHILD publicada en 2007, la GIP representaba el 3,2% de todos los casos analizados en niños de < 2 años (6 de 187 casos estudiados)(9). Su etiología sigue siendo en gran medida desconocida, y suele presentarse con dificultad respiratoria neonatal o taquipnea durante las primeras semanas de vida(9,10).

La GIP se describió por primera vez en 2002(51) y se caracteriza por un aumento del número de células mesenquimales intersticiales que se presentan como un aumento del glucógeno citoplasmático que puede visualizarse mediante tinción de ácido periódico-Schiff (PAS) (no siempre positiva) o microscopía electrónica. Estas células intersticiales no son inflamatorias, pero comparten

características con las células fibroblásticas, que se especula que son marcadores no específicos de pulmones inmaduros, y se considera que representan la expresión de un trastorno subyacente del desarrollo pulmonar(44,51,52).

En la bibliografía se ha identificado dos grupos de pacientes en los que se ha detectado glucogenosis intersticial mediante biopsia pulmonar:

- Pacientes con diferentes patologías pulmonares congénitas, como los trastornos difusos del desarrollo, las anomalías del crecimiento alveolar, incluidas las asociadas a la prematuridad, y las cardiopatías congénitas, la hipertensión pulmonar, las malformaciones congénitas de las vías respiratorias y el enfisema lobar congénito, la hiperplasia de las células neuroendocrinas pulmonares(57,58,62), y los casos de síndrome de Noonan o de mucopolisacaridosis, o la trisomía 21(57,69). En estos casos, la glucogenosis intersticial suele ser irregular y no constituye la principal anomalía patológica. Aunque la GIP contribuye a la presentación clínica, las alteraciones asociadas influyen en la evolución clínica y el pronóstico de la enfermedad, que puede llegar a ser mortal en algunos casos(57,62).

- Pacientes con GIP aislada no asociada a otros trastornos, en los que la GIP es la principal anomalía junto con la presencia de una simplificación alveolar más o menos intensa, en forma de espacios aéreos ampliados, redondos o alargados, con una septación alveolar deficiente, aunque puede ser difícil de detectar mediante biopsia y puede pasar desapercibida. Estos pacientes comparten las siguientes características: son niños menores de 1 año de edad que presentan taquipnea e hipoxemia, y suelen tener una evolución clínica favorable con algunas excepciones aisladas, pero hasta donde sabemos no hay una descripción detallada del resultado funcional y radiológico a largo plazo de estos niños(16).

En 2017 y 2018 se publicaron tres series de pacientes afectados de GIP de Canadá(57), Europa(58) y EE.UU.(62), pero incluían sobre todo a niños con GIP asociada a otras patologías pulmonares u orgánicas. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, radiológicas y funcionales y el resultado a largo plazo de una cohorte de niños diagnosticados de GIP aislada en los que se observó la presencia de varios grados de simplificación alveolar.

4.2 Métodos

Se trata de un estudio multicéntrico y descriptivo realizado en España, de una cohorte de nueve lactantes a los que se les diagnosticó GIP entre 2002 y 2012. Este estudio describe las características clínicas, radiológicas y funcionales y la evolución a largo plazo (mediana de 12 años) de nueve lactantes diagnosticados de GIP aislada asociada a simplificación alveolar en ausencia de otras enfermedades concomitantes.

Durante el período de estudio, se identificaron siete pacientes con GIP asociada a otras anomalías pulmonares (dos con displasia alveolar congénita, hipertensión pulmonar, transposición de grandes arterias bullas pulmonares, estenosis de las venas pulmonares, inmunodeficiencia primaria y inmunodeficiencia primaria y enfisema lobar congénito) pero no se incluyeron en este estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona), con una exención de consentimiento informado. Las pruebas genéticas se realizaron en un proyecto previo para estudiar las causas genéticas del ChILD, que fue aprobado por el Comité Ético Comité Ético del Hospital Universitari Vall d'Hebron, y los padres firmaron el consentimiento informado.

En todos los pacientes se realizaron biopsias pulmonares quirúrgicas mediante minitoracotomía en una única localización pulmonar afectada y se realizó una tinción histoquímica con hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson, tinción de Verhoeff para fibras de Verhoeff para fibras elásticas, cromogranina, bombesina y tinción PAS con y sin con y sin digestión previa con diastasa. Todas las biopsias fueron interpretadas por el Departamento de Patología del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona), y posteriormente, 7 de 9 biopsias disponibles fueron revisadas por un patólogo externo independiente (MKD) del Departamento de Anatomía Patológica del Children's Hospital Colorado (Denver). El diagnóstico final dependió de los hallazgos patológicos. El seguimiento de los pacientes se realizó en las Unidades de Neumología Infantil de los respectivos hospitales participantes. Durante este periodo, se realizaron pruebas seriadas de función pulmonar mediante espirometría forzada, pletismografía corporal, y la determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCOSB) de acuerdo con la American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)(90–93). La tomografía computarizada pulmonar de alta resolución (TCAR) se realizó en todos los pacientes en algún momento del seguimiento, que fueron revisados por un radiólogo pediátrico con gran experiencia en radiología torácica pediátrica y las enfermedades intersticiales pediátricas, quien clasificó anomalías radiológicas en cuatro grupos: mínima, leve-moderada y grave. Los *Z-scores* para el peso y la altura se calcularon de acuerdo con el estudio transversal de crecimiento de España 2008 y el Estudio Longitudinal de Crecimiento de Barcelona 2018(94,95).

Las pruebas genéticas se realizaron con un panel específico diseñado a medida. El panel incluía 27 genes relacionados con mutaciones de la disfunción del surfactante desarrollo pulmonar u otras enfermedades intersticiales, utilizando la tecnología SeqCap EZ (Roche Nimblegen , Pleasanton, CA) y secuenciado en la plataforma MiSeq (Illumina, San Diego, CA). El análisis de los datos se realizó con VariantStudio V2.2.1 (Illumina). Las variantes se evaluaron con Alamut v2.11 (Interactive Biosoftware, Rouen, Francia), que incluye Mutation Taster, PolyPhen, Aling GVGD y SIFT, y CADD V1.4 (<http://cadd.gs.washington.edu/>), la conservación se examinó con GerpN, y la base de datos de agregación del genoma (gnomAD, <http://gnomad.broadinstitute.org>) para las frecuencias alélicas.

Genes incluidos en el panel de genes estudiado: *SFPB*, *SFPC*, *ABCA3*, *TTF-1/NKX2*, *SFTPA1*, *SFTPA2*, *TBX4*, *FOXF1*, *STRA6*, *FLNA*, *ACTA2*, *CSF2RA*, *CSF2RB*, *MARS*, *SCL7A7*, *GATA-2*, *CCR2*, *COPA*, *CTLA-4*, *LRBA*, *ITGB-3*, *TMEM173*, *TERT*, *TERC*, *DKC1*, *RTEL1*, *MUC5B*.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para obtener las medianas y rangos de las variables cuantitativas.

4.3 Resultados

Se incluyeron 9 casos diagnosticados de GIP (5 niñas, 4 niños), tres de los cuales eran prematuros (edad gestacional media 38 semanas; rango, 32-41). Seis pacientes comenzaron a presentar síntomas durante los primeros días de vida, mientras que los tres restantes pacientes mostraron síntomas antes de los 4 meses de edad ([Tabla 8](#)). Todos los pacientes presentaron taquipnea. Además, siete pacientes tenían dificultad respiratoria e hipoxemia, y dos mostraron retraso en el de crecimiento. Siete pacientes necesitaron oxigenoterapia y tres necesitaron asistencia respiratoria con ventilación mecánica durante una media de 12 días. Ningún paciente mostró signos de hipertensión pulmonar en la ecocardiografía.

Tabla 8. Características clínicas, tratamiento y seguimiento de los pacientes

	Sexo	Peso al nacer (g)	Peso al nacer (z-score)	Edad gestacional (sem)	Edad de presentación Primeros síntomas Tratamiento de soporte, duración	Edad al diagnóstico (años)	Tratamiento (tiempo)	Edad de resolución clínica ^d	Tiempo de seguimiento Peso; z-score Altura; z-score
Caso 1	M	2420	+0,73	34	1 d, Distrés respiratorio, taquipnea, hipoxemia, VM 10 d, O ₂ 2 m	2 m (2002)	Corticoides ^b (3 m) Hidroxicloroquina ^b (24 m)	2 a	15 a 56,4 kg; -0,44 163 cm; -0,87
Caso 2	F	3000	-0,50	39	1 d, Distrés respiratorio, taquipnea neumotórax, hipoxemia, O ₂ 2 d	5 m (2003)	Corticoides ^b (12 m) Hidroxicloroquina ³ (48 m)	3 a	13 a 42,4 kg; -0,76 163,2 cm; +1,05
Caso 3	F	3015	+0,09	38	1 d, Distrés respiratorio, taquipnea neumotórax, hipoxemia, fallo de medro VM 12 d, O ₂ 11 m	6,5 m (2004)	Corticoides ^b (12 m) O ₂ (11 m)	2,5 a	13 a 49,3 kg; -0,32 163,2; +0,67
Caso 4	F	3410	+0,15	41	11 d, Distrés respiratorio, taquipnea, hipoxemia, O ₂ 30 d	3,5 m (2005)	Corticoides ^b (6 m)	0,8 a	12 a 60 kg; +1,88 155 cm; +0,84
Caso 5	M	2860	+0,63	36	3 d, Distrés respiratorio, taquipnea, neumotórax, hipoxemia, O ₂ 14 horas	6 m (2005)	Hidroxicloroquina ^c (6 m)	1,3 a	12 a 33,8 kg; -0,77 145 cm; -0,07
Caso 6	M	2920	-0,57	38	3,5 m, Distrés respiratorio, taquipnea, hipoxemia, fallo de medro, O ₂ 29 m	5 m (2007)	Corticoides ^b (12 m) Hidroxicloroquina ^c (6 m) O ₂ (29 m)	3,8 a	10 a 27 kg; -0,83 136 cm; +0,18
Caso 7	M	3000	-0,76	39	1 m, Taquipnea	9 m (2008)	Corticoides ^b (6 m)	1,5 a	9 a 25,7 kg; -1,23 131,5 cm; -1,03
Caso 8	F	3790	+1,63	39	2,5 m, Taquipnea	5 m (2010)	Corticoides ^b (6 m)	1,5 a	7 a 25,3 kg; +0,46 123cm; +0,72
Caso 9	F	1600	-0,12	32	1 d, Distrés respiratorio, hipoxemia VMAF 14 d, O ₂ 21 m	4 m (2012)	Corticoides (6 m) Hidroxicloroquina ^c (6 m) O ₂ (21 m)	3 a	5 a 17,1 kg; -0,86 110 cm; -0,66

M: masculino; F: femenino; ; d: día; m: mes; a: años; VM: ventilación mecánica; O₂: oxigenoterapia; VMAF: ventilación mecánica alta frecuencia. ^aLa edad de presentación también refleja la edad de inicio del tratamiento de soporte y con oxígeno.; ^bCorticoides: metilprednisolona i.v. pulsos (30 mg/kg 3 días/mes); ^cHidroxicloroquina oral 7.5 mg/kg/día. ^dLa resolución clínica se definió como la retirada del tratamiento de soporte y la ausencia de signos y síntomas de dificultad respiratoria.

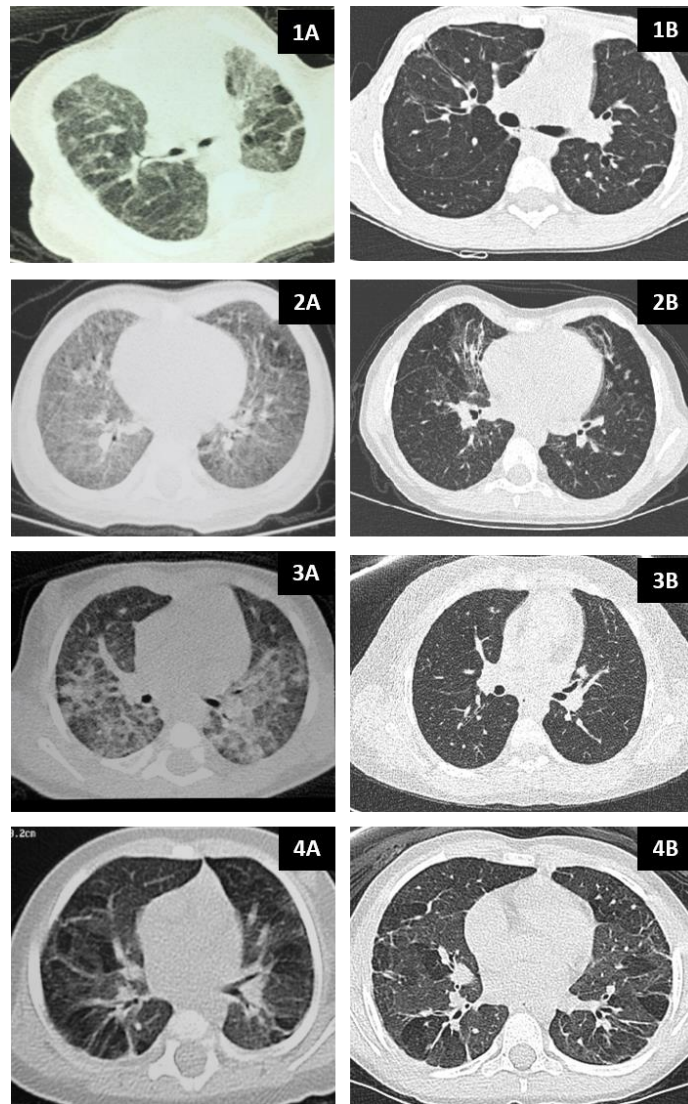
Se observaron anomalías en la tomografía computarizada de alta resolución pulmonar con un patrón de opacidad en vidrio esmerilado, engrosamiento septal y atrapamiento de aire en todos los individuos, con imágenes que sugerían un crecimiento alveolar anormal (bandas parenquimatosas y distorsión arquitectónica) (Tabla 9, Figura 19).

Tabla 9. Tomografía computarizada de alta resolución al diagnóstico y seguimiento

	Edad	Patrón vidrio deslustrado	Bandas parenquimatosas	Engrosamiento septal	Distorsión arquitectural	Atrapamiento aéreo	Opacidades periféricas triangulares
Caso 1	2 m ^a	+++	+	++	+	++	+
	12 a ^b	-	++	+/-	+++	+	+/-
Caso 2	4 m ^a	++	++	++	+++	+++	+
	8 a ^b	-	+++	++	+++	+++	++
Caso 3	5 m ^a	+++	+	+	-	+	-
	6,5 a ^b	++	+	++	+	+	+
Caso 4	2,5 m ^a	+++	-	++	-	+	+
	8 a ^b	-	+/-	-	-	+/-	-
Caso 5	4 m ^a	++	+++	+/-	+++	+	++
	6,5 a ^b	++	++	+/-	++	+++	++
Caso 6	3 m ^a	++	-	+	+	++	-
	4,5 a ^b	+/-	-	+	-	-	-
Caso 7	9 m ^a	++	-	-	-	++	-
	7,5 a ^b	-	-	-	-	-	-
Caso 8	5 m ^a	++	++	+	++	++	+
	6 a ^b	+	+++	++	+++	+++	+++
Caso 9	1 m ^a	++	+	++	++	++	-
	3 a ^b	+	++	+	+	-	-

m: meses; a: años; ^aTomografía computarizada realizada al diagnóstico cuando los pacientes se presentaron con los síntomas iniciales; ^bTomografía computarizada realizada en el seguimiento; - apariencia normal; +/-: mínimo; +: ligero; ++: moderado; +++ grave. En relación con el patrón en vidrio deslustrado: +: 1-2 lóbulos afectados, ++: 3 lóbulos afectados, +++: 4-5 lóbulos afectado

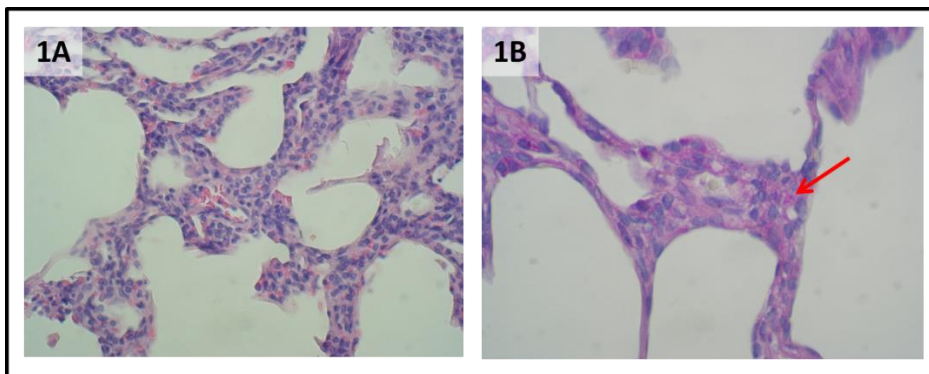
Figura 19: Hallazgos del TAC de alta resolución al diagnóstico inicial (A) y en el seguimiento (B).



1A. Caso 2 (4 meses): atenuación en vidrio deslustrado, engrosamiento septal y bandas parenquimatosas prominentes, opacidades triangulares periféricas. 1B. Caso 2 (8 años): bandas parenquimatosas y engrosamiento septal, distorsión arquitectónica, opacidades triangulares periféricas y atrapamiento de aire. 2A. Caso 3 (5 meses): atenuación difusa prominente en vidrio esmerilado, bandas parenquimatosas leves y engrosamiento septal. 2B. Caso 3 (6 años): atenuación en vidrio deslustrado, engrosamiento septal, atrapamiento de aire y distorsión arquitectónica. 3A. Caso 4 (2,5 meses de edad): engrosamiento septal prominente y atenuación del vidrio esmerilado en parches. 3B. Caso 4 (8 años): bandas parenquimatosas leves y atrapamiento de aire en parches. 4A. Caso 8 (5 meses de edad): atenuación del vidrio esmerilado en parches, engrosamiento septal, atrapamiento de aire parcheado y distorsión arquitectónica. 4B. Caso 8 (6 años): bandas parenquimatosas prominentes, atrapamiento de aire, distorsión arquitectónica y opacidades triangulares periféricas.

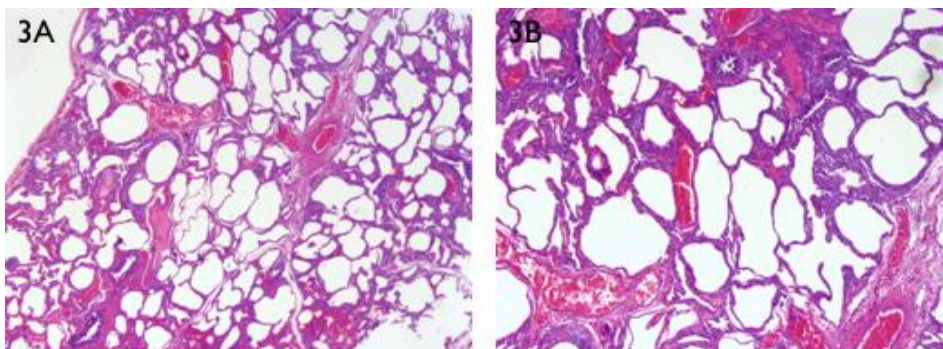
En todos los casos, la biopsia pulmonar quirúrgica estableció el diagnóstico de GIP en base a un aumento del número de células intersticiales que presentaban un aumento del glucógeno citoplasmático (tinción PAS positiva, sensible a la diastasa) asociado a algunas zonas difusamente afectadas y otras zonas más conservadas, junto con un mayor o menor grado de simplificación alveolar: leve en siete casos, moderada en un caso, y moderada a severa en un caso (Figuras 20 y 21, Tabla 10).

Figura 20:



Biopsia pulmonar del caso 4. 1A: Tinción de hematoxilina y eosina. Engrosamiento difuso de la pared alveolar con hiper celularidad mesenquimatos a. 1B. Tinción de ácido periódico-Schiff positiva de los gránulos de glucógeno intracelulares (flecha).

Figura 21:



Biopsia de pulmón del caso 2. Tinción de hematoxilina y eosina. Ensanchamiento y simplificación alveolar con engrosamiento septal parcheado. 3A: aumento x 2. 3B: aumento x 4.

Tabla 10. Hallazgos histológicos en la biopsia pulmonar

	Edad en la biopsia (meses)	Engrosamiento y celularidad intersticial. Tinción de PAS (+) en el intersticio	Simplificación y agrandamiento alveolar	Vía aérea	Arterias y venas pulmonares	Otros hallazgos
Caso 1	2	Sí	Moderada	NA	NA	-
Caso 2	5	Sí	Leve	NA	NA	Leve infiltrado linfocitario
Caso 3	6,5	Sí	Moderada – grave	NA	NA	Algunos macrófagos espumosos. Leve infiltrado linfocitario
Caso 4	3,5	Sí	Leve	NA	NA	Dilatación focal linfática en septos y pleura
Caso 5	6	Sí	Leve	Bronquiolitis y estasis mucoso	NA	-
Caso 6	5	Sí	Leve	Bronquiolitis constrictiva focal leve	NA	-
Caso 7	9	Sí	Leve	NA	NA	Leve incremento de agregados linfocitarios
Caso 8	5	Sí	Leve	NA	NA	-
Caso 9	4	Sí	Moderada	NA	NA	Hemorragia alveolar focal

NA: Nada anormal; PAS: period acid-Schiff.

La inmunohistoquímica para marcadores neuroendocrinos fue negativa. La biopsia se realizó a la edad de 2 a 6,5 meses, excepto un paciente que fue evaluado a los 9 meses. Todos los pacientes estaban sintomáticos, y 4/9 eran dependientes de oxígeno en el momento de la biopsia. Se realizaron estudios genéticos en todos los casos, excepto en un paciente, en busca de mutaciones relacionadas con disfunción del surfactante, desarrollo pulmonar y otras enfermedades intersticiales, y fueron todos negativos.

Ocho de los nueve pacientes recibieron tratamiento con corticoides (metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg/dosis durante 3 días consecutivos al mes), mientras que cinco pacientes recibieron hidroxicloroquina (7,5 mg/kg/24 horas por vía oral).

Durante el periodo de seguimiento, todos los casos mostraron una notable mejoría clínica, con desaparición de la polipnea entre los 9 meses y los 3,8 años, pero 3 pacientes necesitaron oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo (entre 11 y 29 meses) y todos presentaron episodios recurrentes de sibilancias hasta los 4 años. Al final del periodo de seguimiento, todos los pacientes estaban asintomáticos, no presentaban retrasos en el desarrollo, asistían a la escuela con regularidad y realizaban actividades físicas adecuadas a su edad, aunque 4 de ellos presentaban una disnea leve mientras realizaban ejercicios intensos.

Durante el periodo de seguimiento, todos los pacientes se sometieron a un segundo TCAR pulmonar tras una media de 6,5 años desde la investigación inicial. Las imágenes radiológicas mostraron una mejora parcial del patrón de opacidad en vidrio deslustrado, sin embargo, persistieron alteraciones relevantes. También todos los pacientes realizaron espirometrías y en 5 se estudió el volumen pulmonar mediante pletismografía, y se investigó la difusión del monóxido de carbono (DLCO). Las pruebas de función respiratoria fueron normales sólo en 2 pacientes. Cinco niños mostraron un patrón obstructivo y dos un patrón restrictivo. La medición de difusión del monóxido de carbono mostró una disminución de la capacidad de difusión en cuatro de los cinco pacientes ([Tabla 11](#)).

Tabla 11. Pruebas de función pulmonar incluyendo la espirometría, pletismografía y difusión

	Edad (años)	FVC z-score	FEV ₁ z-score	FEV ₁ /FVC z-score	FEF25%-75% z-score	TLC z-score	Patrón	DLCOS _B z-score	DLCO/VA z-score
Caso 1	15	-0,34	-2,54	-3,13	-3,89	+2,8	Obstructivo	+0,24	-1,8
Caso 2	13,7	-3,45	-4,73	-3,5	-5,13	-1,48	Mixto	-2,62	-0,95
Caso 3	12,6	-2,32	-2,15	0,17	-0,64	-1,47	Restrictivo	-4,34	-3,81
Caso 4	11,5	-1,34	-1,41	0,25	-1,41	-0,48	Normal	-2,15	-3,14
Caso 5	11,1	-1,66	-3,64	-3,22	-4,27	-1,18	Mixto	-0,49	-2,27
Caso 6	9,2	-2,89	-2,9	-0,06	-1,74		Restrictivo		
Caso 7	7,1	-0,81	-0,48	0,57	-0,05		Normal		
Caso 8	6,2	-3,60	-3,47	-0,23	-3,34		Restrictivo		
Caso 9	4,8	-2,52	-3,59	-2,63	-3,42		Obstructivo		
Mediana	11,1	-2,32	-2,90	-0,23	-3,34	-1,18	-	-2,15	-2,39

Resultados expresados como z-scores según los valores de referencia GLI-2012 (espirometría) and Rosenthal (pletismografía y difusión). FVC: Capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer Segundo; FEF 25–75%: Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC; TLC: Capacidad pulmonar total; DLCOS_B: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; (DLCO/VA): DLCO corregida por el volumen alveolar.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

5. “Incidencia y prevalencia de las neumopatías intersticiales pediátricas en España”

Este es el primer estudio que describe la incidencia y prevalencia de chILD en una población mediterránea, proporcionando una tasa de incidencia media de 8,18 casos nuevos/millón de niños al año, y una tasa de prevalencia media de 46,53 casos/millón de niños durante el periodo de estudio 2018-2019.

A pesar de que estas enfermedades siguen estando infradiagnosticadas, debido a las manifestaciones clínicas inespecíficas y a su baja frecuencia, hemos podido recoger un número relevante de casos, lo que pone de manifiesto el avance en su identificación y categorización en los últimos años.

Encontramos un mayor número de casos nuevos y prevalentes en comparación con las series publicadas algunos años antes en otros lugares. Nuestra incidencia fue entre 5 y 6 veces mayor que la encontrada anteriormente en Alemania en 2009(2) y Australia en 2017(4), y 13 veces mayor que la prevalencia encontrada en el Reino Unido e Irlanda en 2002(3). Creemos que nuestro hallazgo de una incidencia y prevalencia mucho más altas podría deberse a una mayor notificación y comprensión de estas afecciones en los últimos años, a la identificación nuevas entidades, y a que ha habido una mayor concienciación de los equipos médicos, ya que hemos estado en contacto con todos mensualmente para recoger los casos de forma prospectiva. Por último, los proyectos europeos de investigación clínica en esta área especializada, como Child-EU (*European Management Platform for Childhood Interstitial Lung Disease*), COST (*European Cooperation in Science and Technology*) y CRC-ERS (*European Respiratory Society Clinical Research Collaboration*), podrían haber contribuido. No obstante, no se pueden descartar las diferencias etnográficas.

Las principales características de las enfermedades pulmonares difusas en los niños son su gran heterogeneidad entre todas las entidades que engloban y su baja prevalencia. Esta heterogeneidad y la escasa frecuencia estuvieron muy representadas en nuestra cohorte, con 65 trastornos diferentes notificados, y 24 entidades con un solo paciente incluido en cada una de ellas.

En cuanto a la categorización, adaptamos la clasificación publicada por primera vez por Deutsch y cols. en 2007(9), para incluir más entidades, algunas descritas posteriormente. De forma

similar a lo publicado anteriormente, se observaron diferentes tipos de trastornos en los niños de 2 a 18 años en comparación con los niños de 0 a 2 años(11,14,18,49,55). En los niños menores de 2 años, las afecciones específicas de etiología no definida y las anomalías del crecimiento fueron las categorías más numerosas, mientras que, en los niños mayores, los trastornos más comunes en la infancia constituyeron un grupo pequeño, y la categoría predominante fue la de trastornos asociados a enfermedades sistémicas. Junto con los distintos tipos de afecciones, la distribución de los casos por edad de inicio de la enfermedad no fue homogénea, con un predominio de los casos en las edades más tempranas, como se ha establecido en la literatura previamente(2-4).

Cuando nos enfrentamos a entidades raras, recibir un diagnóstico adecuado puede ser uno de los mayores retos. En nuestra cohorte, casi el 10% de los pacientes no pudieron ser categorizados, y fueron reportados como enfermedad pulmonar de causa desconocida (37/381). Además, hubo 15 casos (4%) clasificados en la categoría "Histología con disfunción del surfactante sin una etiología genética reconocida" que fueron diagnosticados sólo por el patrón histológico. Por lo tanto, resulta en un mayor número de casos no del todo bien definidos. Este elevado número de casos no diagnosticados o no completamente identificados indica que todavía es necesario mejorar la identificación de las chILD.

Las directrices actuales proponen un algoritmo escalonado para el enfoque del diagnóstico que incluye la TC de tórax, las pruebas de función pulmonar, las pruebas genéticas, la broncoscopia con lavado broncoalveolar y la biopsia pulmonar(10,20). Dada la invasividad de la biopsia pulmonar y a pesar de que es el estándar de oro para algunos diagnósticos, actualmente se sugiere que algunas enfermedades pueden no requerir confirmación histopatológica, dando más relevancia al enfoque basado en pruebas genéticas(13,55). Nuestro estudio destaca el uso de las pruebas genéticas como una herramienta diagnóstica relevante, ya que en casi el 10% de los casos (la mayoría de ellos lactantes) se identificaron mutaciones causantes de la enfermedad, lo que condujo al diagnóstico. Creemos que el porcentaje de casos con diagnóstico genético aumentará a medida que se describan nuevos genes. En este sentido, la colaboración entre centros especializados en estudios genéticos puede contribuir a mejorar la confirmación del diagnóstico.

Una de las limitaciones de este estudio es que se centró en los datos epidemiológicos, y no recogimos información relacionada con el algoritmo diagnóstico de toda la cohorte. No pudimos analizar el porcentaje de casos confirmados por biopsia pulmonar o sólo por los síntomas clínicos y las anomalías de la TC. Debido a la naturaleza epidemiológica de nuestro estudio, no tuvimos una confirmación independiente del diagnóstico realizado en los diferentes centros.

A lo largo de los dos años que duró el estudio, sólo se notificaron dos muertes, ambas de neonatos, lo que arrojó una tasa de mortalidad del 0,95% en lactantes (2/209). Estas cifras contrastan con publicaciones anteriores en las que se encontró una mayor mortalidad en el grupo de lactantes: 5 muertes de 21 lactantes (24%), 5 muertes de 63 casos menores de 2 años (8%)(4). Nuestra baja tasa de mortalidad podría explicarse por la casualidad de la ausencia de algunas enfermedades letales coincidiendo con el periodo de estudio, pero también porque quizá estos pacientes fallecieron en los servicios de neonatología sin interacción con las unidades de neumología pediátrica o podrían no haber sido diagnosticados y por tanto no registrados.

Otra limitación del estudio fue la necesidad de colaboración voluntaria, sin fondos ni incentivos adicionales para los centros, que podría llevar a un infraregistro de todos los casos reales.

La población de referencia utilizada para el análisis estadístico se extrajo de los datos censales del Instituto Nacional de Estadística de España, que representan una medida cuantitativa de la población residente en cada región de España, desagregada según la edad. Como el estudio se realizó con la colaboración de 51 unidades de neumología pediátrica situadas en todo el país, la población de referencia considerada fue la suma de los residentes en cada región con un hospital participante en el estudio. Para aquellos hospitales que cubrían la población de su área local y eran también centro de referencia para otras regiones, se consideró a todos los residentes de esas regiones como población de referencia también. De esta forma, la población pediátrica de referencia del estudio fue de 7.644.155 en 2018 y 7.636.093 en 2019, el 91,7% de la población global de hasta 18 años en España para ambos años, lo que supone una población amplia para considerar significativos los resultados de nuestro estudio.

En las dos últimas décadas se han logrado avances relevantes en la clasificación, el manejo clínico y la investigación en el campo de las chILD, así como en el desarrollo de estructuras organizativas internacionales para mejorar la atención a los niños afectados. En este sentido, los resultados obtenidos en nuestro estudio multicéntrico contribuyen a esta mejora continua. Es probable que el conocimiento de los trastornos específicos evolucione progresivamente y se espera que estudios internacionales más amplios con una base de datos centralizada como el registro chILD-UE(87), utilizando los mismos criterios diagnósticos, arrojen resultados más precisos en el futuro.

6. “Glucogenosis intersticial pulmonar aislada asociada a anomalías del crecimiento alveolar: Un estudio de seguimiento a largo plazo”

En esta serie de nueve pacientes diagnosticados de GIP, comprobamos una buena evolución clínica a largo plazo que culminó con la resolución de los síntomas, pero se siguieron observando alteraciones radiográficas significativas y secuelas en la función pulmonar tras una mediana de seguimiento de 12 años.

Muchos de los casos de este estudio mostraban una celularidad intersticial difusa y prominente con un aumento de la acumulación de glucógeno en el citoplasma, lo que corresponde a GIP aislada no asociada a otros trastornos. Sin embargo, el análisis detallado de los hallazgos de la biopsia mostró que estos pacientes también presentaban una simplificación alveolar leve (6/9) o moderada/moderada-grave (3/9), lo que indica que la GIP no era realmente un hallazgo aislado, sino que el patrón difuso de la PIG también estaba asociado a un desarrollo alveolar anormal representado por la simplificación alveolar. Estos hallazgos histológicos apoyan la hipótesis de que la GIP es un fenómeno debido a un crecimiento alveolar anormal o a una remodelación pulmonar.

La etiología de la GIP sigue siendo desconocida y no hemos encontrado ninguna alteración genética en estos niños utilizando un panel que incluye los genes conocidos relacionados con ChILD.

La presencia de células ricas en glucógeno puede significar la existencia de un trastorno del desarrollo pulmonar con un amplio espectro, desde casos leves (simplificación alveolar leve) hasta casos muy graves (displasia alveolar congénita o displasia capilar alveolar). Un estudio de Deutsch y cols. en 2016 describió la presencia de contenido lipídico en las células cargadas de glucógeno, lo que las hace similares a los lipofibroblastos(56). Estas células desempeñan un papel crucial en la maduración del pulmón, y los autores señalan que sus hallazgos confirman que la GIP es un fenómeno relacionado con el desarrollo del pulmón.

En los casos de GIP difusa, como en la presente cohorte, las manifestaciones clínicas iniciales de hipoxemia o taquipnea podrían estar relacionadas con el engrosamiento intersticial, causado por un aumento del número de células mesenquimales. Así, la mejora de los síntomas podría deberse a la desaparición de estas células con el tiempo, y la normalización de la celularidad intersticial, como se ha reportado en algún caso previamente(64,65).

De acuerdo con informes anteriores, los hallazgos de la TCAR en el presente estudio sugieren la presencia de enfermedad pulmonar intersticial: patrón de opacidad en vidrio deslustrado,

engrosamiento septal y atrapamiento de aire. Sin embargo, en todos los casos, también observamos imágenes que posiblemente sugieren un desarrollo alveolar alterado, como bandas parenquimatosas, opacidades triangulares periféricas y distorsión arquitectónica(20,21).

Hasta la fecha, no se han realizado ensayos controlados sobre el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial infantil. Por lo tanto, el manejo terapéutico se basa en la experiencia clínica y en las pequeñas series de casos comunicadas. En la GIP aislada, se han comunicado buenos resultados en pacientes tratados con corticosteroides, aunque se han publicado malos resultados especialmente en niños con desarrollo alveolar anormal y vasculopatía(52,57,64,66,68–70). Aunque no está claro el papel que desempeñan los corticoides en la fisiopatología de esta enfermedad, se postula que sus efectos se deben a la aceleración del desarrollo pulmonar más que a la supresión de los procesos inflamatorios(52,57,64). La mayoría de los pacientes de este estudio fueron tratados con pulsos mensuales de corticoides intravenosos a altas dosis (8/9), mientras que cinco recibieron también hidroxiquina oral. Utilizamos enfoques de tratamiento diferentes y no estandarizados debido, en parte, a que los primeros casos notificados se diagnosticaron en 2002 y 2003, cuando la serie de Canakis (que describió esta entidad) acababa de publicarse(51). Posteriormente, se continuó utilizando tanto el tratamiento con glucocorticoides como con hidroxiquina, basándose en el buen resultado clínico de estos primeros pacientes. A pesar de que los pacientes evolucionaron favorablemente, los tratamientos que utilizamos no evitaron la aparición de secuelas a largo plazo. También se han publicado algunos casos en los que la evolución clínica fue favorable sin tratamiento(68). Esta situación puede ser similar a la de los prematuros con displasia broncopulmonar, que también se caracteriza por la simplificación alveolar como alteración histopatológica subyacente, en los que su estado tiende a seguir un curso positivo sin tratamiento específico. Por ello, algunos autores proponen que no se realice ningún tratamiento, sobre todo en los casos leves con sólo taquipnea o mínimo requerimiento de oxígeno, o que se emplee un tratamiento con corticoides a corto plazo (5 días)(62,64), que es ahora nuestro enfoque inicial preferido.

A pesar de la buena evolución clínica de los pacientes de este estudio, estando completamente asintomáticos, la mayoría de los pacientes seguían presentando anomalías radiológicas de moderadas a graves. Se ha planteado la hipótesis de que la mejora del patrón de vidrio esmerilado sugiere que la GIP mejora con el tiempo, mientras que los cambios consistentes con la simplificación alveolar pueden persistir(54,62). A largo plazo, también la mayoría de los pacientes presentaron alteraciones funcionales asociadas a su enfermedad. Es posible que estas alteraciones estén relacionadas con la simplificación alveolar y que la glucogenosis aislada no

sea necesariamente siempre "benigna" como se pensaba, ya que podría tener consecuencias radiológicas y funcionales importantes. Una limitación de nuestro estudio es que no se realizó ninguna prueba de esfuerzo formal.

Al examinar el resultado global de los pacientes de esta serie, observamos que los pacientes que inicialmente presentaban un cuadro más grave requerían un tratamiento de apoyo más prolongado. En cambio, hubo un paciente que se presentó con una forma clínica y radiológica más leve y que posteriormente experimentó una mejor evolución clínica que los demás pacientes, sin consecuencias funcionales ni alteraciones radiológicas. Cabe destacar que los casos más graves presentaron un mayor grado de simplificación alveolar. Por el contrario, los pacientes con una presentación clínica más leve mostraron formas más discretas de simplificación alveolar. En 2010, Deutsch y cols. sugirieron que la presencia de anomalías de crecimiento alveolar es más relevante que el diagnóstico de GIP en el pronóstico de estos pacientes(72). Tras analizar la evolución clínica de los pacientes de esta cohorte, estamos de acuerdo con esta afirmación. Creemos que la presencia de simplificación alveolar, observada en todos los pacientes estudiados en ausencia de otra patología asociada, apoya la hipótesis de que la GIP es un fenómeno causado por un desarrollo alveolar anormal intrauterino o postnatal, que es el principal factor que determina las anomalías estructurales y funcionales a largo plazo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Este es el primer estudio que describe la incidencia y prevalencia de chILD en una población mediterránea tras haber recogido un total de 381 casos procedentes de 51 unidades de neumología pediátrica de toda España, cubriendo el 91,7% de la población pediátrica. Este número relevante de casos registrados pone de manifiesto el avance en su identificación y categorización en los últimos años, a pesar de que estas enfermedades siguen estando infradiagnosticadas, debido a sus manifestaciones clínicas inespecíficas y a su baja frecuencia.
- La tasa de incidencia media de las enfermedades difusas del parénquima pulmonar en la edad pediátrica fue de 8,18 casos nuevos/millón de niños al año y la tasa de prevalencia media fue de 46,53 casos/millón de niños durante el periodo de estudio 2018-2019. Esto representa un mayor número de casos nuevos y prevalentes registrados en comparación con las series publicadas previamente, probablemente debido a un mayor conocimiento y una mayor consideración de estas enfermedades raras durante los últimos años.
- De forma similar a lo publicado anteriormente, se observaron diferentes tipos de trastornos en los niños de 2 a 18 años en comparación con los niños de 0 a 2 años. Del mismo modo, la gran heterogeneidad y escasa frecuencia que caracterizan estas enfermedades estuvieron muy representadas en nuestra cohorte, con 65 trastornos diferentes notificados y 24 entidades con un solo paciente incluido en cada una de ellas.
- El grupo de edad con mayor prevalencia fueron los menores de 1 año, y las entidades más frecuentes fueron: glucogenosis intersticial pulmonar primaria en neonatos (17/65), hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia en niños de 1 a 12 meses (44/144), hemosiderosis pulmonar idiopática en niños de 1 a 5 años (13/74), neumonitis por hipersensibilidad en niños de 5 a 10 años (9/51) y esclerodermia en mayores de 10 años (8/47).
- Nuestro estudio destaca el uso de las pruebas genéticas como una herramienta diagnóstica relevante, ya que en casi el 10% de los casos se identificaron mutaciones causantes de la enfermedad que llevaron al diagnóstico. En contraposición otro 10% de pacientes no pudieron ser categorizados, lo que indica que todavía es necesario mejorar la identificación de las chILD.

- Los pacientes de la cohorte con glucogenosis intersticial pulmonar presentaron una buena evolución clínica a largo plazo, quedando asintomáticos y realizando una vida normal, independientemente de la gravedad de la sintomatología respiratoria inicial.
- Además del ensanchamiento intersticial por células ricas en glucógeno, todas las biopsias pulmonares de la cohorte con glucogenosis intersticial pulmonar mostraron una simplificación alveolar, destacando que los casos más graves presentaron un mayor grado de simplificación alveolar. La presencia de simplificación alveolar en todos los pacientes apoya la hipótesis de que la glucogenosis intersticial pulmonar es un fenómeno asociado a un desarrollo alveolar anormal.
- En los pacientes afectados de glucogenosis intersticial pulmonar el TAC pulmonar de alta resolución inicial mostró un patrón de opacidad en vidrio esmerilado, engrosamiento septal y atrapamiento de aire en todos los individuos, con imágenes que sugerían un crecimiento alveolar anormal como las bandas parenquimatosas y la distorsión arquitectónica. No se encontraron mutaciones relacionadas con neumopatías intersticiales.
- A pesar de que los pacientes con glucogenosis intersticial pulmonar evolucionaron favorablemente, los tratamientos utilizados no evitaron la aparición de secuelas a largo plazo: el TAC pulmonar reveló una mejoría parcial del patrón de opacidad en vidrio deslustrado, pero con persistencia de alteraciones relevantes en todos los pacientes. Y las pruebas de función pulmonar mostraron afectación importante en cinco pacientes con un patrón obstructivo y en dos con un patrón restrictivo.
- Estos hallazgos sugieren que la glucogenosis intersticial pulmonar es un marcador de una anomalía persistente del desarrollo pulmonar que tiene efectos más allá del periodo sintomático, con alteraciones estructurales y funcionales a largo plazo.

APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS Y APORTACIONES DE LA TESIS

La principal aportación del primer artículo publicado “Incidencia y prevalencia de las neumopatías intersticiales pediátricas en España”, basado en el estudio multicéntrico incluyendo 51 Unidades de Neumología Pediátrica de España con colaboración del equipo líder del registro europeo de enfermedades pulmonares intersticiales pediátricas, es que establece por primera vez la incidencia y prevalencia de estas enfermedades pulmonares raras en España. En este trabajo se encuentra además una incidencia y prevalencia superior a la previamente descrita en estudios en otros países, lo que representa una contribución novedosa, reflejando una mejor caracterización de estas enfermedades.

La aplicabilidad de los resultados del este trabajo de investigación es inmediata, ya que el mejor conocimiento de las enfermedades intersticiales pediátricas que se desprende del presente estudio permitirá mejorar y profundizar en su diagnóstico, a veces difícil de realizar, y en sus causas genéticas.

La tesis realizada permite abrir nuevas vías de trabajo, ya que sienta las bases para seguir avanzando en la caracterización de estas enfermedades respiratorias tanto clínicas como genéticas, facilitado por el establecimiento de grupos multicéntricos españoles e internacionales encabezado por los autores de los estudios.

La principal aportación del segundo artículo publicado “Glucogenosis intersticial pulmonar aislada asociada a anomalías del crecimiento alveolar: Un estudio de seguimiento a largo plazo”, basado en un estudio multicéntrico realizado en España que analiza 9 casos de glucogenosis intersticial pulmonar, es la caracterización de una enfermedad pulmonar rara y exclusiva de la edad pediátrica como es la glucogenosis pulmonar intersticial, reflejando su presentación clínica inicial junto con la evolución funcional respiratoria y de pruebas de imagen a largo plazo, lo que representa una contribución novedosa que permite comprender mejor la historia natural de esta enfermedad minoritaria.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham S, Jaffe A, Young LR. Children's interstitial and diffuse lung disease. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2019;3(8):568–77.
2. Griese M, Haug M, Brasch F, Freiherst A, Lohse P, Von Kries R, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4(1):26.
3. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: A national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(1):23–9.
4. Saddi V, Beggs S, Bennetts B, Harrison J, Hime N, Kapur N, et al. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: A decade's experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–9.
5. Kornum JB, Christensen S, Grijota M, Pedersen L, Wogelius P, Beiderbeck A, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: A Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*. 2008;8:1–7.
6. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):1–24.
7. Deterding RR. Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):25–31.
8. Kuo CS, Young LR. Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):320–7.
9. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children: Application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1120–8.
10. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, 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(3):376–94.
11. Fan LL, Dishop MK, Galambos C, Askin FB, White F V., Langston C, et al. Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age application of the chILD classification scheme. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(10):1498–505.
12. Griese M, Irnstetter A, Hengst M, Burmester H, Nagel F, Ripper J, et al. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children Rare pulmonary diseases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015;10(1):1–6.
13. Noguee LM. Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*.

- 2017;22(4):227–33.
14. Rice A, Tran-Dang MA, Bush A, Nicholson AG. Diffuse lung disease in infancy and childhood: Expanding the chILD classification. *Histopathology*. 2013;63(6):743–55.
 15. Nathan N, Berdah L, Borensztajn K, Clement A. Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(12):1051–60.
 16. Deterding RR. Children’s interstitial and diffuse lung disease: Progress and future horizons. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(10):1451–7.
 17. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(5):369–78.
 18. Spagnolo P, Bush A. Interstitial lung disease in children younger than 2 years. *Pediatrics*. 2016;137(6).
 19. Bush A, Gilbert C, Gregory J, Nicholson AG, Semple T, Pabary R. Interstitial lung disease in infancy. *Early Hum Dev*. 2020;150(1):47–52.
 20. Bush A, Cunningham S, De Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70(11):1078–84.
 21. Lee EY. Interstitial lung disease in infants: New classification system, imaging technique, clinical presentation and imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2013;43(1):3–13.
 22. Thacker PG, Vargas SO, Fishman MP, Casey AM, Lee EY. Current Update on Interstitial Lung Disease of Infancy: New Classification System, Diagnostic Evaluation, Imaging Algorithms, Imaging Findings, and Prognosis. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(6):1065–76.
 23. Vece TJ, Fan LL. Diagnosis and management of diffuse lung disease in children. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(4):238–42.
 24. Kitazawa H, Kure S. Interstitial lung disease in childhood: Clinical and genetic aspects. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;2015:57–68.
 25. Nogee LM, Ryan RM. Genetic Testing for Neonatal Respiratory Disease. *Children*. 2021;8(3):216.
 26. Gower WA, Nogee LM. Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(4):223–9.
 27. Griese M, Lorenz E, Hengst M, Schams A, Wesselak T, Rauch D, et al. Surfactant proteins in pediatric interstitial lung disease. *Pediatr Res*. 2016;79(1):34–41.
 28. Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Berger RMF. TBX4 variants and pulmonary diseases: Getting out of the “Box.” *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(3):277–84.
 29. Lord A, Shapiro AJ, Saint-Martin C, Claveau M, Melançon S, Wintermark P. Filamin a mutation may be associated with diffuse lung disease mimicking bronchopulmonary dysplasia in premature Newborns. *Respir Care*. 2014;59(11):e171–7.

30. Shelmerdine SC, Semple T, Wallis C, Aurora P, Moledina S, Ashworth MT, et al. Filamin A (FLNA) mutation—A newcomer to the childhood interstitial lung disease (ChILD) classification. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(10):1306–15.
31. Sasaki E, Byrne AT, Phelan E, Cox DW, Reardon W. A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease. *Eur J Pediatr.* 2019;178(2):121–9.
32. Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, Khan N, Grange DK, Mendoza-Londono R, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet Part A.* 2010;152 A(10):2437–43.
33. Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, et al. Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):480–6.
34. Hadchouel A, Drummond D, Taam RA, Lebourgeois M, Delacourt C, de Blic J. Alveolar proteinosis of genetic origins. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):1–11.
35. Bush A, Pabary R. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Breathe.* 2020;16(2):1–15.
36. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA, et al. Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(6):507–18.
37. Kumrah R, Mathew B, Vignesh P, Singh S, Rawat A. Genetics of COPA syndrome. *Appl Clin Genet.* 2019;12:11–8.
38. Cecilia Poli M. New autoinflammatory diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(6):837–47.
39. Krone KA, Winant AJ, Vargas SO, Platt CD, Bartnikas LM, Janssen E, et al. Pulmonary manifestations of immune dysregulation in CTLA-4 haploinsufficiency and LRBA deficiency. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(7):2232–41.
40. Fuchs SA, Schene IF, Kok G, Jansen JM, Nikkels PGJ, van Gassen KLI, et al. Aminoacyl-tRNA synthetase deficiencies in search of common themes. *Genet Med.* 2019;21(2):319–30.
41. Xu Z, Lo WS, Beck DB, Schuch LA, Oláhová M, Kopajtich R, et al. Bi-allelic Mutations in Phe-tRNA Synthetase Associated with a Multi-system Pulmonary Disease Support Non-translational Function. *Am J Hum Genet.* 2018;103(1):100–14.
42. Jönsson ÅLM, Bendstrup E, Mogensen S, Koprass EJ, McCormack FX, Campo I, et al. Eight novel variants in the SLC34A2 gene in pulmonary alveolar microlithiasis. *Eur Respir J.* 2020;55(2):1–11.
43. Dishop MK. Diagnostic pathology of diffuse lung disease in children. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol.* 2010;23(1):69–85.
44. Langston C, Dishop MK. Diffuse lung disease in infancy: A proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12(6):421–37.
45. Interstitial C, Ferraro VA, Zanconato S, Zamunaro A, Carraro S. children. 2020;

46. Brody AS, Crotty EJ. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI). *Pediatr Radiol*. 2006;36(12):1328.
47. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(2):157–65.
48. Liptzin DR, Pickett K, Brinton JT, Agarwal A, Fishman MP, Casey A, et al. Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy Clinical Score and Comorbidities. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(6):724–8.
49. Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, et al. Childhood interstitial lung diseases: An 18-year retrospective analysis. *Pediatrics*. 2013;132(4):684–91.
50. O'Reilly R, Kilner D, Ashworth M, Aurora P. Diffuse lung disease in infants less than 1 year of age: Histopathological diagnoses and clinical outcome. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(10):1000–8.
51. Canakis AM, Cutz E, Manson D, O'Brodivich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: A new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(11):1557–65.
52. Schroeder SA, Shannon DC, Mark EJ. Cellular interstitial pneumonitis in infants; A clinicopathologic study. *Chest*. 1992;101(4):1065–9.
53. Dishop MK. Paediatric interstitial lung disease: Classification and definitions. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(4):230–7.
54. Castillo M, Vade A, Lim-Dunham JE, Masuda E, Massarani-Wafai R. Pulmonary interstitial glycogenosis in the setting of lung growth abnormality: Radiographic and pathologic correlation. *Pediatr Radiol*. 2010;40(9):1562–5.
55. Bush A, Griese M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev*. 2019;30(2019):65–71.
56. Deutsch GH YL. Lipofibroblast phenotype in pulmonary interstitial glycogenosis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2016;193(6):694–7.
57. Cutz E, Chami R, Dell S, Langer J, Manson D. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with a spectrum of neonatal pulmonary disorders. *Hum Pathol*. 2017;68:154–65.
58. Seidl E, Carlens J, Reu S, Wetzke M, Ley-Zaporozhan J, Brasch F, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis – A systematic analysis of new cases. *Respir Med*. 2018;140:11–20.
59. Bush A, Griese M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children's interstitial

- lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev.* 2019;30:65–71.
60. Galambos C, Wartchow E, Weinman JP, Abman SH. Pulmonary interstitial glycogenosis cells express mesenchymal stem cell markers. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2–5.
 61. Mallory GB, Spielberg DR, Silva-Carmona M. Pulmonary growth abnormalities as etiologies for pediatric pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(3):678–85.
 62. Liptzin DR, Baker CD, Darst JR, Weinman JP, Dishop MK, Galambos C, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis: Diagnostic evaluation and clinical course. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(12):1651–8.
 63. Rauch D, Wetzke M, Reu S, Wesselak W, Schams A, Hengst M, et al. Persistent tachypnea of infancy: Usual and aberrant. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(4):438–47.
 64. Deutsch GH, Young LR. Histologic resolution of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12(6):475–80.
 65. Ehsan Z, Montgomery GS, Tiller C, Kisling J, Chang D V., Tepper RS. An infant with pulmonary interstitial glycogenosis: Clinical improvement is associated with improvement in the pulmonary diffusion capacity. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(3):17–20.
 66. Lanfranchi M, Allbery SM, Wheelock L, Perry D. Pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Radiol.* 2010;40(3):361–5.
 67. Weinman JP, White CJ, Liptzin DR, Deterding RR, Galambos C, Browne LP. High-resolution CT findings of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Radiol.* 2018;48(8):1066–72.
 68. Radman MR, Goldhoff P, Jones KD, Azakie A, Datar S, Adatia I, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis: An unrecognized etiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn in congenital heart disease? *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1254–7.
 69. Ross MK, Ellis LS, Bird LM, Hagood JS. Pulmonary interstitial glycogenosis in a patient ultimately diagnosed with Noonan syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(5):508–11.
 70. Onland W, Molenaar JJ, Leguit RJ, Van Nierop JC, Noorduyn LA, Van Rijn RR, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis in identical twins. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(4):362–6.
 71. Cutz E, Chami R, Dell S, Langer J, Manson D. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with a spectrum of neonatal pulmonary disorders. *Hum Pathol.* 2017;68(2017):154–65.
 72. Deutsch GH, Young LR. Pulmonary interstitial glycogenosis: Words of caution. *Pediatr Radiol.* 2010;40(9):1471–5.
 73. Singh J, Jaffe A, Schultz A, Selvadurai H. Surfactant protein disorders in childhood interstitial lung disease. *Eur J Pediatr.* 2021;180(9):2711–21.

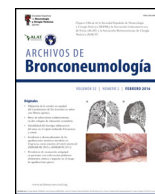
74. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, White F V., Dishop MK, Alfano DN, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest*. 2013;144(3):794–804.
75. Abe K, Kamata N, Okazaki E, Moriyama S, Funata N, Takita J, et al. Chronic pneumonitis of infancy. *Eur Radiol*. 2002;12(SUPPL. 3):155–7.
76. Reiter K, Schoen C, Griese M, Nicolai T. Whole-lung lavage in infants and children with pulmonary alveolar proteinosis. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(12):1118–23.
77. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Paladini I, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity pneumonitis: A comprehensive review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):237–50.
78. Wanin S, Malka-Ruimy C, Deschildre A, Nathan N, Reboux G, Reix P, et al. Usefulness of bronchoalveolar lavage in a French pediatric cohort with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(1):136–40.
79. Zhang Y, Luo F, Wang N, Song Y, Tao Y. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *J Int Med Res*. 2019;47(1):293–302.
80. Yang CT, Chiang BL, Wang LC. Aggressive corticosteroid treatment in childhood idiopathic pulmonary hemosiderosis with better outcome. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(2):838–46.
81. Giovannini-Chami L, Blanc S, Hadchouel A, Baruchel A, Boukari R, Dubus JC, et al. Eosinophilic pneumonias in children: A review of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):203–16.
82. Pelizzo G, Collura M, Puglisi A, Pappalardo MP, Agolini E, Novelli A, et al. Congenital emphysematous lung disease associated with a novel Filamin A mutation. Case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):1–10.
83. Regalado ES, Mellor-Crummey L, De Backer J, Braverman AC, Ades L, Benedict S, et al. Clinical history and management recommendations of the smooth muscle dysfunction syndrome due to ACTA2 arginine 179 alterations. *Genet Med*. 2018;20(10):1206–15.
84. Zadjali F, Al-Yahyaee A, Al-Nabhani M, Al-Mubaihsi S, Gujjar A, Raniga S, et al. Homozygosity for FARSB mutation leads to Phe-tRNA synthetase-related disease of growth restriction, brain calcification, and interstitial lung disease. *Hum Mutat*. 2018;39(10):1355–9.
85. Vece TJ, Levi BW, Nicholas S, Canter D et al. Copa Syndrome: A novel autosomal Dominant Immune Dysregulatory Disease. *J Clin Immunol*. 2016;36(4):377–87.
86. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, Dubus JC, Jeremiah N, Rieux-Laucat F, et al. Severe Pulmonary Fibrosis as the First Manifestation of Interferonopathy (TMEM173

- Mutation). *Chest*. 2016;150(3):e65–71.
87. Griese M, Seidl E, Hengst M, Reu S, Rock H, Anthony G, et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax*. 2018;73(3):231–9.
 88. Nathan N, Taam RA, Epaud R, Delacourt C, Deschildre A, Reix P, et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: The French network. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):1–11.
 89. Young LR, Nevel R, Casey A, Fishman M, Welsh S, Liptzin D, et al. A national registry for childhood interstitial and diffuse lung diseases in the United States. *Eur Respir J*. 2018;52:OA3786.
 90. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
 91. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304–45.
 92. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–22.
 93. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720–35.
 94. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: Valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr*. 2008;68(6):544–51.
 95. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, Gussinyé M, Ferrández Á, Clemente M, et al. Pubertal growth of 1,453 healthy children according to age at pubertal growth spurt onset. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatr*. 2018;89(3):144–52.

ANEXOS

PUBLICACIÓN 1:

Torrent-Vernetta A, Gaboli M, et al. Incidence and Prevalence of Children's Diffuse Lung Disease in Spain. Arch Bronconeumol 2021. doi: 10.1016/j.arbres.2021.06.001



Original Article

Incidence and Prevalence of Children's Diffuse Lung Disease in Spain

Alba Torrent-Vernetta^{a,b,c,d}, Mirella Gaboli^e, Silvia Castillo-Corullón^f, Pedro Mondéjar-López^g, Verónica Sanz Santiago^h, Jordi Costa-Colomerⁱ, Borja Osona^j, Javier Torres-Borrego^k, Olga de la Serna-Blázquez^l, Sara Bellón Alonso^m, Pilar Caro Aguileraⁿ, Álvaro Gimeno-Díaz de Atauri^o, Alfredo Valenzuela Soria^p, Roser Ayats^q, Carlos Martín de Vicente^r, Valle Velasco González^s, José Domingo Moure González^t, Elisa María Canino Calderín^u, María Dolores Pastor-Vivero^v, María Ángeles Villar Álvarez^w, Sandra Rovira-Amigo^{a,b,c,d}, Ignacio Iglesias Serrano^{a,b,c}, Ana Díez Izquierdo^{a,b,c}, Inés de Mir Messa^{a,b,c}, Silvia Gartner^{a,b,c}, Alexandra Navarro^x, Noelia Baz-Redón^{b,c}, Rosario Carmona^y, Núria Camats-Tarruella^{b,c,d}, Mónica Fernández-Cancio^{b,c,d}, Christina Rapp^z, Joaquin Dopazo^{y,aa}, Matthias Griese^z, Antonio Moreno-Galdó^{a,b,c,d,*},¹, on behalf of ChILD-Spain Group²

^a Paediatric Allergy and Pulmonology Section, Department of Paediatrics, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

^b Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^c Department of Paediatrics, Obstetrics, Gynecology, Preventative Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, Spain

^d Center for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Spain

^e Paediatric Allergy and Pulmonology Section, Department of Paediatrics, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

^f Paediatric Pulmonology and Cystic Fibrosis Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Spain

^g Paediatric Pulmonology and Cystic Fibrosis Unit, University Clinic Virgen de la Arrixaca Hospital, University of Murcia, Spain

^h Paediatric Pulmonology and Cystic Fibrosis Department, Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, Madrid, Spain

ⁱ Paediatric Pulmonology and Cystic Fibrosis Department, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

^j Paediatric Pulmonology and Allergology Department, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain

^k Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

^l Paediatric Pulmonology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

^m Paediatric Pulmonology Department, Paediatrics Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

ⁿ Paediatric Pulmonology Department, Hospital Regional Universitario de Málaga, IBIMA, Spain

^o Paediatric Pulmonology and Allergology Department, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain

^p Paediatric Pulmonology Department, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

^q Paediatric Pulmonology and Allergology Department, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^r Paediatric Pulmonology Department, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

^s Paediatric Pulmonology Department, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain

^t Paediatric Pulmonology and Allergology Department, Paediatrics Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Spain

^u Paediatric Pulmonology Department, Hospital Universitario Materno Infantil Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

^v Paediatric Pulmonology Department, Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, Barakaldo, Bizkaia, Spain

^w Paediatric Pulmonology Department, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Spain

^x Pathology Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

^y Clinical Bioinformatics Area, Fundación Progreso y Salud (FPS), CDCA, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

^z Division of Pediatric Pneumology, Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital Munich, Germany

^{aa} Computational Systems Medicine, Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), Bioinformatics in Rare Diseases (BiER), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), FPS, Functional Genomics Node (INB), FPS, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 March 2021

Accepted 2 June 2021

Available online xxx

ABSTRACT

Background: Children's diffuse lung disease, also known as children's Interstitial Lung Diseases (chILD), are a heterogeneous group of rare diseases with relevant morbidity and mortality, which diagnosis and classification are very complex. Epidemiological data are scarce. The aim of this study was to analyse incidence and prevalence of chILD in Spain.

* Corresponding author.

E-mail address: amorenov@vhebron.net (A. Moreno-Galdó).

¹ <https://twitter.com/vallhebron>.

² A list of the ChILD-Spain Group members is provided in [Appendix A](#).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.06.001>

0300-2896/© 2021 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:
Children's Interstitial Lung disease
Diffuse lung disease
chILD
Paediatrics
Children
Childhood interstitial lung disease

Methods: Multicentre observational prospective study in patients from 0 to 18 years of age with chILD to analyse its incidence and prevalence in Spain, based on data reported in 2018 and 2019.

Results: A total of 381 cases with chILD were notified from 51 paediatric pulmonology units all over Spain, covering the 91.7% of the paediatric population. The average incidence of chILD was 8.18 (CI 95% 6.28–10.48) new cases/million of children per year. The average prevalence of chILD was 46.53 (CI 95% 41.81–51.62) cases/million of children. The age group with the highest prevalence were children under 1 year of age. Different types of disorders were seen in children 2–18 years of age compared with children 0–2 years of age. Most frequent cases were: primary pulmonary interstitial glycogenosis in neonates (17/65), neuroendocrine cell hyperplasia of infancy in infants from 1 to 12 months (44/144), idiopathic pulmonary haemosiderosis in children from 1 to 5 years old (13/74), hypersensitivity pneumonitis in children from 5 to 10 years old (9/51), and scleroderma in older than 10 years old (8/47).

Conclusions: We found a higher incidence and prevalence of chILD than previously described probably due to greater understanding and increased clinician awareness of these rare diseases.

© 2021 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Incidencia y prevalencia de las neumopatías intersticiales pediátricas en España

R E S U M E N

Palabras clave:
Neumopatías intersticiales en pediatría
Enfermedades difusas del parénquima pulmonar en pediatría
chILD
Pediatría
Niños
Enfermedad pulmonar intersticial infantil

Antecedentes: Las neumopatías intersticiales pediátricas, también conocidas con el acrónimo chILD (del inglés *children's Interstitial Lung Diseases*), es un grupo heterogéneo de enfermedades raras con morbilidad relevante, cuyo diagnóstico y clasificación son complejos. Los estudios epidemiológicos son escasos. El objetivo de este trabajo fue analizar la incidencia y la prevalencia de chILD en España.

Métodos: Estudio prospectivo observacional multicéntrico en pacientes de 0 a 18 años afectados de chILD para analizar la incidencia y la prevalencia en España, a partir de datos recogidos en 2018 y 2019.

Resultados: Se recogieron 381 casos de chILD entre 51 unidades de neumología pediátrica de toda España, que cubrían el 91,7% de la población pediátrica. La incidencia promedio fue 8,18 (IC 95%: 6,28-10,48) casos nuevos/millón de niños por año. La prevalencia promedio fue de 46,53 (IC 95%: 41,81-51,62) casos/millón de niños. El grupo de edad con mayor prevalencia fue el de niños menores de un año. Se observaron diferentes entidades en niños de 2 a 18 años en comparación con niños de 0 a 2 años. Los diagnósticos más frecuentes fueron: glucogenosis intersticial pulmonar primaria en neonatos (17/65), hiperplasia de células neuroendocrinas en lactantes de uno a 12 meses (44/144), hemosisiderosis pulmonar idiopática en niños de uno a 5 años (13/74), neumonía por hipersensibilidad en niños de 5 a 10 años (9/51) y esclerodermia en mayores de 10 años (8/47).

Conclusiones: Encontramos una mayor incidencia y prevalencia de chILD que las descritas previamente, probablemente debido a un mayor conocimiento y detección de estas enfermedades raras.

© 2021 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Paediatric diffuse lung diseases are a heterogeneous group of rare diseases with significant morbidity and mortality which manifest from newborns to adolescents, characterised by respiratory impairment and diffuse abnormalities on imaging studies.¹ These groups of diffuse lung diseases are known by the acronym chILD (*Children's Interstitial Lung Diseases*), proposed by the North American group ChILD Research Network (chILDRN),² although many of these disorders affect the lung structure beyond the interstitium.

Diagnosis and categorisation of chILD is complex, due to their diversity and very low frequency. Collaborative efforts have led to a classification system more appropriate for infants and children with chILD, based on histological, clinical and imaging findings. Two age groups are distinguished: disorders of children under 2 years old, which are very different from adults, and disorders seen in older children (2–18 years old), who present a more similar spectrum of diseases compared to adults. Nevertheless, some particularities due to the influence of lung development and the early onset of the disease must be considered.^{3–5} Since the initial classification, categorisation of chILD has evolved because new entities have been described in newborns, infants and older children, and new disease causing mutations have been identified.^{6–8}

Some studies have analysed chILD incidence and prevalence in different populations, being several times lower than in adults.⁹ First data published estimated a prevalence of 3.6 cases per million of children in United Kingdom and Ireland.¹⁰ Incidence has been

estimated ranging from 1.32 new cases per million of children per year in Germany¹¹ to 108–162 cases per million of children under 14 years old in a study carried out in Denmark in all range of ages.¹² More recently, the Australasian Registry Network for Orphan Lung Disease published their experience over the last decade, estimating the prevalence at 1.5 (0.8–2.1) cases per million for children.¹³ Nevertheless, these reported measures of chILD frequency might be underestimated, due to different diagnostic criteria and disease definitions, restricted access to genetic testing, under-recognition and under-reporting. Moreover, new entities have been identified since then, and chILD detection has been increasing as its understanding has spread over together with greater clinician awareness and improved use of diagnostic tools.^{1,14,15} National and international registries of chILD cases have contributed to improve our knowledge, but since their implementation is not exhaustive, they do not allow us to know well the incidence and prevalence of these diseases. It is unknown whether incidence and prevalence are the same in different populations. Most of the studies have been carried out in the Anglo-Saxon or Central European area, and there are no data from the Mediterranean basin. On the other hand, advances in identification of new diseases in this group may suggest that they are more frequent than has been established so far.^{13,16–18}

With this background, we aimed to calculate incidence and prevalence of chILD in a large paediatric population of a Mediterranean country, based on data from most of the paediatric pulmonology units in Spain.

Methods

This is a multicentre observational prospective study in patients from 0 to 18 years of age with chILD, to analyse their incidence and prevalence. Paediatric pulmonology units all over Spain were invited to participate. Those who agreed to participate received monthly email surveys from 1st January 2018 to 31st December 2019, to identify new cases each month. Besides, two transversal studies were done in October 2018 and October 2019, when participants reported all prevalent patients that were being followed-up. Anonymised questionnaires were sent to collect data from new and prevalent cases, requesting information about specific diagnosis and the age at first symptoms. Small centres that shared their patients with referral centres were asked to give notice in all cases, so we could track them and avoid duplicates. In order to minimise under-diagnosis, all participants were given case definitions and the list of diseases used for categorisation. This list was the same we subsequently used to analyse the results. In addition, there was a continuous and permanent contact with all the centres in order to collect all missing data. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona, Spain), and by local ethics committees that required additional independent approval. Informed consent was required from parents and children if older than 12 years when indicating results of genetic studies.

Cases were defined based on chILD Syndrome criteria,¹⁹ when 3 of the following conditions were present, after excluding common conditions presenting similarly: (1) respiratory symptoms (cough, rapid and/or difficult breathing, exercise intolerance); (2) respiratory signs (tachypnoea, adventitious sounds, retractions, digital clubbing, failure to thrive, respiratory failure); (3) hypoxemia; (4) diffuse abnormalities on a chest radiograph or computed tomography (CT) scan. Final diagnosis was made based on clinical information, CT scan abnormalities and in some cases also based on lung biopsy or genetic studies.

Diagnostic classification (Supplemental Table 1) was based on the classification of the chILD Research Network (chILDRN)² and the clinical practice guideline of the American Thoracic Society,³ expanded by Rice et al.,⁷ and with new diseases identified afterwards.^{20–26} Cases that could not be categorised in a specific diagnosis were reported as lung disease with unknown cause. Patients were classified by the specific diagnosis and their age group (<1 month old, 1 month–1 year old, 1–2 years old, 2–5 years old, 5–10 years old and >10 years old).

The following specific lung diseases were excluded from our analysis: chronic lung disease of the preterm infant (bronchopulmonary dysplasia), lung disease secondary to malignancy, transplantation and rejection, aspiration, infectious and postinfectious processes, as well as diseases that could be misdiagnosed as chILD, like veno-occlusive disease or pulmonary congestive changes related to cardiac dysfunction. In the case of “Disorders of the immunocompromised host” only non-infectious interstitial lung involvement related to the underlying disease was included. The category “Chronic neonatal lung disease (not prematurity-related)” refers to term infants with alveolar growth abnormalities.²

Table 1
Incidence and Prevalence Each Year of the Study Period.

Period of Study	2018	2019	Two Year Period ^a
New cases	64	61	62.5
Prevalent cases	330	381	355.5
Population of reference (<18 y)	7,644,155	7,636,093	7,640,124
Incidence per million of children (CI 95%)	8.37 (6.45–10.69)	7.98 (6.10–10.25)	8.18 (6.28–10.48)
Prevalence per million of children (CI 95%)	43.17 (38.63–48.08)	49.89 (45.00–55.16)	46.53 (41.81–51.62)

^a Mean incidence and prevalence of the two years' period; CI: confidence interval; y: years.

The study of incidence and prevalence was based on data from two consecutive years, 2018 and 2019, to enable better tracking and analysis. Incidence rate was calculated as the sum of new cases diagnosed from 1st January to 31st December each year, expressed as number of cases per million of children per year. Prevalence rate was calculated as the sum of all alive cases that were currently followed-up in October 2018 and October 2019, expressed as number of cases per million of children. The reference population considered to calculate incidence and prevalence was the sum of residents under 18 years of each region with a hospital participating in the study or covered by a referral hospital participating in the study. These data were obtained from census data of the National Statistics Institute of Spain (<https://www.ine.es>). Descriptive statistical analysis was performed to yield medians, ranges and 95% confidence interval (CI) for quantitative variables.

Results

Fifty-eight paediatric pulmonology units situated all over Spain were asked to participate, from which 51 accepted. That means an overall return of surveyed centres of 88% covering a paediatric population of 7,644,155 in 2018 and 7,636,093 in 2019, representing 91.7% of population up to 18 years old in Spain. It was not possible to retrieve information from some regions of Spain with a paediatric population of 692,239 in 2018 and 687,862 in 2019. On the whole, epidemiological and clinical data was provided for 381 patients.

In 2018, 64 new cases of chILD were reported, and 330 were identified in the transversal study, whereas in 2019, there were 61 new cases and 381 were identified in the transversal study. There were 3 cases loss to follow-up between 2018 and 2019. Seven incident cases diagnosed in November–December 2019 were not included in the October 2019 prevalence calculation.

The median number of prevalent cases reported by each participating centre was 2 (range 0–68). Participant centres, paediatric reference population of each area, and data collection each year of the study period are shown in Supplemental Table 2.

The average incidence of paediatric diffuse lung disease was 8.18 (CI 95% 6.28–10.48) new cases/million of children per year. The average prevalence of paediatric diffuse lung disease was 46.53 (CI 95% 41.81–51.62) cases/million of children. Incidence and prevalence per year of the study period is shown in Table 1. Prevalence data stratified by age of patients at initial symptoms is provided in Table 2.

Regarding prevalent cases, the most frequent categories among Disorders more prevalent in infancy were: specific conditions of undefined aetiology of infancy (73), growth abnormalities (47) and surfactant dysfunction mutations (22); and the most frequent categories among disorders not specific to infancy were: disorders related to systemic disease processes (67), lung disease with unknown cause (37) and idiopathic pulmonary haemosiderosis (24). Frequency and classification of reported prevalent chILD cases with specific diagnosis are presented in Table 3.

There were different types of disorders seen in children 2–18 years of age compared with children 0 to 2 years of age. Fig. 1 shows the asymmetric distribution of disease categories according to age at presentation. Age distribution at the onset of the disease was not

Table 2
Prevalence Data of the Transversal Study in October 2019, Stratified by Age of Patients at Initial Symptoms.

Age Group	<1 y	1–2 y	2–5 y	5–10 y	>10 y
Prevalent cases	209	22	52	51	47
Population of reference	329,092	719,503	1,207,312	2,184,274	3,195,912
Prevalence per million of children (CI 95%)	635.08 (551.91–727.23)	30.58 (19.16–46.30)	43.07 (32.17–56.48)	23.35 (17.38–30.70)	14.70 (10.80–19.54)

CI: confidence interval; y: years.

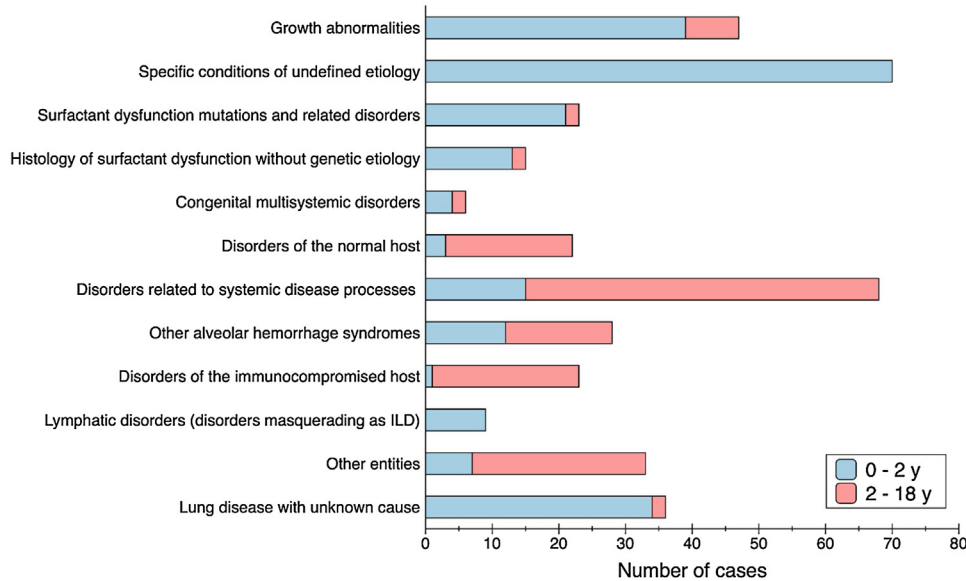


Fig. 1. Distribution of disease categories according to chILD classification and age at presentation. Data from prevalent cases of 2019; ILD: interstitial lung disease; y: years.

homogeneous as well, and younger patients were more affected: children under 1 year old were the most common age group representing the 54.8% (209/381), among them a third were neonates (65/209); cases under 2 years of age predominate compared with older children (231 vs 150 cases); 74% of patients started their first symptoms before 5 years of age. Most frequent cases stratified by age group were: primary pulmonary interstitial glycogenosis (17/65) and lung disease of unknown cause (13/65) in neonates, neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (44/144) in infants from 1 to 12 months old; idiopathic pulmonary haemosiderosis in children from 1 to 5 years old (13/74), hypersensitivity pneumonitis in children from 5 to 10 years old (9/51); and scleroderma in older than 10 years old (8/47).

The 9.7% of cases (37/381) had a disease-causing mutation (Table 4), and the same number of cases (37/381) had no clear aetiology and were reported as lung disease with unknown cause (Table 3).

During the study period there were two deaths, 2 neonates. One with pulmonary interstitial glycogenosis associated to pulmonary hypertension and the other with chronic neonatal lung disease and pulmonary hypertension, who had a *SMAD9* mutation. One patient with STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI) received a lung transplant during this period.

Discussion

This is the first study to describe incidence and prevalence of chILD in a Mediterranean population, providing an average incidence rate of 8.18 new cases/million of children per year, and an average prevalence rate of 46.53 cases/million of children during the study period 2018–2019.

Despite these diseases are still under-diagnosed, due to nonspecific clinical manifestations and their low frequency, we have been

able to collect a relevant number of cases, which emphasises the progress made in identifying and categorising them over the last years.

We found a higher number of new and prevalent cases compared with series published some years before in other locations. Our incidence was between 5 and 6 times higher than the previously found in Germany¹¹ and Australia,¹³ and 13 times higher than the prevalence found in the UK and Ireland.¹⁰ As it has been stated before, these reported frequencies might be underestimated.^{1,5,27} Even though some of the reasons rely on misdiagnosis, lack of common registers at the time these data were analysed, and outdated diagnostic criteria, as some neonatal disorders were not considered, and new entities have been identified since then.

We think that our finding of much higher incidence and prevalence might be due to greater notice and understanding of these conditions over the last years, and because there has been an increased clinician awareness as we have been in contact with all the clinicians monthly to prospectively collect cases. Lastly, European clinical research projects in this specialised area, such as child-EU (European Management Platform for Childhood Interstitial Lung Disease), COST (European Cooperation in Science and Technology), and CRC-ERS (European Respiratory Society Clinical Research Collaboration), might have contributed. Nevertheless, ethnographic differences cannot be ruled out.

The main characteristics of diffuse pulmonary diseases in children are their great heterogeneity among all the entities they encompass and their low prevalence. This heterogeneity and uncommon frequency were highly represented in our cohort, with 65 different disorders reported, and 24 entities with only one patient listed in each of them.

Regarding categorisation, we adapted the classification first published by Deutsch et al. in 2007,² to include more entities, some described afterwards (Supplemental Table 1). In a similar way to

Table 3
Frequency and Classification of Prevalent chILD Cases.

Disorders Identified	Number of Cases						
	All Ages	<1 m	1 m–1 y	1–2 y	2–5 y	5–10 y	>10 y
Disorders more prevalent in infancy							
<i>Diffuse developmental disorders</i>							
Acinar dysplasia	0	0	0	0	0	0	0
Congenital alveolar dysplasia	0	0	0	0	0	0	0
Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins	0	0	0	0	0	0	0
<i>Growth abnormalities</i>							
Chronic neonatal lung disease (not prematurity-related)	11	4	7	0	0	0	0
Structural pulmonary changes with chromosomal abnormalities ^a	24	8	11	1	4	0	0
Associated with congenital heart disease in chromosomally normal children	12	2	5	1	0	2	2
<i>Specific conditions of undefined aetiology</i>							
Primary pulmonary interstitial glycosgenosis ^b	23	17	6	0	0	0	0
Pulmonary interstitial glycosgenosis associated with other disorders ^b	5	4	1	0	0	0	0
Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy	45	1	44	0	0	0	0
<i>Surfactant dysfunction mutations and related disorders</i>							
Surfactant protein B mutations (<i>SFTPB</i> ; R)	2	0	2	0	0	0	0
Surfactant protein C mutations (<i>SFTPC</i> ; D)	9	2	6	1	0	0	0
ABCA3 mutations (<i>ABCA3</i> bi-allelic mutations)	5	1	4	0	0	0	0
Brain–lung–thyroid syndrome (<i>NKX2-1/TTF-1</i> mutations; D) ^c	1	0	0	0	0	1	0
Lysinuric protein intolerance (<i>SLC7A7</i> ; R) ^c	3	0	0	2	0	1	0
Surfactant protein A mutations (<i>SFTPA</i> ; D) ^c	0	0	0	0	0	0	0
Acquired pulmonary alveolar proteinosis/autoimmune ^c	2	0	1	1	0	0	0
<i>Histology with surfactant dysfunction disorder without a recognised genetic aetiology</i>							
Chronic pneumonitis of infancy	10	6	3	0	1	0	0
Desquamative interstitial pneumonitis	0	0	0	0	0	0	0
Nonspecific interstitial pneumonia	4	0	3	1	0	0	0
Pulmonary fibrosis ^c	1	0	0	0	0	0	1
<i>Congenital multisystemic disorders and other genetic diseases</i>							
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (<i>TMEM173-STING</i> ; D) ^c	1	0	1	0	0	0	0
ILD associated to dyskeratosis congenita (<i>DKC1</i> ; D) ^c	1	0	0	0	0	1	0
Filamin A mutations (<i>FLNA</i> ; D) ^c	1	0	1	0	0	0	0
Multisystemic smooth muscle dysfunction (<i>ACTA2</i> ; D) ^c	1	1	0	0	0	0	0
<i>FARSB</i> , <i>MARS</i> and other <i>ARS</i> mutations ^c (a) (R and D)	1	0	0	1	0	0	0
Pulmonary alveolar proteinosis due to GMCSF receptor deficiency (<i>CSF2RA</i> , <i>CSF2RB</i> ; D) ^c	1	1	0	0	0	0	0
COPA syndrome (<i>COPA</i> ; D) ^c	0	0	0	0	0	0	0
ILD associated to Arthrogryposis–renal dysfunction–cholestasis syndrome (<i>VPS33B</i> ; D) ^c (b)	1	0	0	0	0	1	0
<i>Alveolar haemorrhage syndromes</i>							
Acute idiopathic pulmonary haemorrhage of infancy ^c	4	0	4	0	0	0	0
Disorders not specific to infancy							
<i>Disorders of the normal host</i>							
Hypersensitivity pneumonitis	16	0	1	1	1	9	4
Chronic eosinophilic pneumonia	4	0	0	1	1	1	1
<i>Disorders related to systemic disease processes</i>							
Rheumatoid arthritis	3	0	0	1	2	0	0
Mixed connective tissue disease	5	0	0	0	1	3	1
Scleroderma	11	0	0	1	1	1	8
Granulomatosis with polyangiitis	2	0	0	0	0	0	2
Systemic lupus erythematosus	4	0	1	0	0	0	3
Antiphospholipid antibody syndrome	1	0	0	0	0	1	0
Goodpasture Syndrome	1	0	0	0	0	1	0
ILD in inflammatory bowel disease (Crohn)	1	0	1	0	0	0	0
ILD in dermatomyositis	5	0	0	0	2	1	2
Behcet disease	1	0	0	0	0	1	0
Churg–Strauss syndrome	2	0	0	0	0	2	0
Chronic alveolar haemorrhage, microscopic polyangiitis ^c	1	0	0	0	1	0	0
ILD associated to leukocytoclastic vasculitis ^c	1	0	1	0	0	0	0
Pulmonary lymphomatoid granulomatosis ^c	2	0	1	0	0	1	0
Sarcoidosis	4	0	0	0	3	0	1
Langerhans cell histiocytosis	9	0	4	1	1	1	2
Tuberous sclerosis ^c	1	0	0	0	0	1	0
<i>Storage diseases</i>							
Niemann–Pick disease (c)	8	0	1	0	7	0	0
Hermansky–Pudlak syndrome	0	0	0	0	0	0	0
Gaucher disease	2	0	2	0	0	0	0
ILD associated to Mucopolipidosis type II ^c	1	0	0	1	0	0	0
Hurler syndrome (MPS I) ^c	1	0	0	0	1	0	0
Hunter syndrome (MPS II) ^c	1	0	0	0	1	0	0

Table 3 (Continued)

Disorders Identified	Number of Cases						
	All Ages	<1 m	1 m–1 y	1–2 y	2–5 y	5–10 y	>10 y
<i>Other alveolar haemorrhage syndromes</i>							
Idiopathic pulmonary haemosiderosis ^c	24	1	3	4	9	5	2
<i>Disorders of the immunocompromised host</i>							
ILD associated to Chronic granulomatous disease ^c	1	0	0	0	0	1	0
Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease ^c	3	0	0	0	0	1	2
ILD associated to Severe combined immunodeficiency (SCID) due to ADA deficiency ^c	1	0	1	0	0	0	0
ILD associated to Medullary aplasia ^c	1	0	0	0	0	0	1
ILD in LRBA deficiency ^c	2	0	0	0	1	1	0
ILD associated to Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) ^c	1	0	0	0	1	0	0
ILD related to Gain-of-function mutation in <i>STAT1</i> ^c	2	0	0	0	2	0	0
Disorders related to therapeutic intervention: drugs	9	0	0	0	1	2	6
Disorders related to therapeutic intervention: radiotherapy	3	0	0	0	0	2	1
<i>Lymphatic disorders (Disorders masquerading as ILD)</i>							
Primary lymphangiectasia	7	1	4	2	0	0	0
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	2	1	0	1	0	0	0
<i>Other entities</i>							
Lymphocytic interstitial pneumonia ^c	8	1	1	0	3	2	1
Follicular bronchiolitis ^c	2	0	0	0	1	1	0
Bronchiolitis obliterans Organising pneumonia ^c (d)	16	0	3	0	3	5	5
Alveolar microlithiasis ^c	6	1	1	0	2	1	1
Pleuroparenchymal fibroelastosis ^c	1	0	0	0	0	1	0
<i>Lung disease with unknown cause</i>	37	13	20	1	2	0	1
Total number of cases	381	65	144	22	52	51	47

Data from 2019. Adapted from Deutsch GH, et al. Pathology Cooperative Group; ChILD Research Co-operative. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1122.

^a This category refers to the presence of alveolar simplification in chromosomal diseases.

^b Adapted from the original classification.

^c Added entity not included in the original classification. (a) The only case in this group corresponds to a FARSB mutation. (b) Characterised by arthrogyrposis, renal tubular dysfunction and neonatal cholestasis, and platelet abnormalities and may be associated to pulmonary haemorrhage (personal observation). (c) Niemann–Pick type B (*SMPD1*) 5, Niemann–Pick type A/B (*SMPD1*) 1, Niemann–Pick type C1 (*NPC1*) 2. (d) Only cases of BOOP non-related to transplantation or infection are included, other types of obliterans bronchiolitis are not included. Excluded entities from the original classification: pulmonary hypoplasia, prematurity-related chronic lung disease, infectious and postinfectious processes, aspiration syndromes, malignant infiltrates, opportunistic infections, disorders related to transplantation and rejection syndromes, veno-occlusive disease, congestive changes related to cardiac dysfunction. R: recessive biallelic mutation; D: dominant mutation; STFPB: surfactant protein B; STFPC: surfactant protein C; ABCA3: ATP-binding cassette 3; TTF1: thyroid transcription factor 1; SLC7A7: Solute Carrier Family 7 Member 7; STFPA: surfactant protein A; STING: stimulator of interferon; DKC1: Dyskerin Pseudouridine Synthase 1; FLNA: Filamin A; ACTA 2: Actin alpha 2; FARSB: Phenylalanine-tRNA synthetase Betachain; MARS: methionyl transfer RNA synthetase; GMCSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; CSF2RA: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Alpha; CSF2RB: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Beta; COPA: non-clathrin-coated vesicular coat protein A; VPS33B: Vacuolar protein sorting 33. ILD: Interstitial Lung Disease; MPS: Mucopolysarcharidosis; SCID: severe combined immunodeficiency; ADA: adenosine deaminase; STAT1: Signal transducer and activator of transcription 1; m: months; y: years.

Table 4
Disorders With an Identified Gene Mutation Which Lead to the Diagnosis of chILD.

Disorders	n
<i>Surfactant dysfunction mutations and related disorders</i>	20
Surfactant protein B mutations (<i>SFTPB</i>)	2
Surfactant protein C mutations (<i>SFTPC</i>)	9
<i>ABCA3</i> mutations (<i>ABCA3</i>)	5
Brain-lung-thyroid syndrome (<i>NKX2-1/TTF-1</i>)	1
Lysinuric protein intolerance (<i>SLC7A7</i>)	3
<i>Congenital multisystemic disorders</i>	7
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (<i>TMEM173-STING</i>)	1
ILD associated to dyskeratosis congenita (<i>DKC1</i>)	1
Filamin A mutations (<i>FLNA</i>)	1
Multisystemic Smooth Muscle Dysfunction (<i>ACTA2</i>)	1
<i>FARSB, MARS</i> and other <i>ARS</i> mutations	1
Pulmonary alveolar proteinosis due to GMCSF receptor deficiency (<i>CSF2RA, CSF2RB</i>)	1
ILD associated to Arthrogyrposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome (<i>VPS33B</i>)	1
<i>Disorders related to systemic disease processes</i>	10
Storage disease: Niemann–Pick disease (<i>SMPD1, NPC1</i>)	8
Storage disease: Gaucher disease	2
<i>Total number of cases</i>	37

Data from 2019. STFPB: surfactant protein B; STFPC: surfactant protein C; ABCA3: ATP-binding cassette 3; TTF1: thyroid transcription factor 1; SLC7A7: Solute Carrier Family 7 Member 7; STING: stimulator of interferon; DKC1: Dyskerin Pseudouridine Synthase 1; FLNA: Filamin A; ACTA 2: Actin alpha 2; FARSB: Phenylalanine-tRNA synthetase Betachain; MARS: methionyl transfer RNA synthetase; GMCSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; CSF2RA: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Alpha; CSF2RB: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Beta; VPS33B: Vacuolar protein sorting 33.

what has been described previously, different types of disorders were seen in children 2–18 years of age compared with children 0–2 years of age.^{4,7,28–30} In infants less than 2 years of age, specific conditions of undefined aetiology and growth abnormalities were the largest categories, while for older children, disorders more common in infancy constituted a small group, and the predominant category was disorders associated to systemic diseases. Along with the distinct type of conditions, the distribution of cases by age at the onset of the disease was not homogeneous, with a predominance of cases at younger ages, as it was also reported before in the previous epidemiological studies mentioned.^{10,11,13} When analysing frequencies by age group, we found a great difference between the group less than 2 years of age (231 cases) with a prevalence rate of 220.29 cases/million (CI 95% 192.8–250.6), compared to the group 2–18 years old (150 cases) which rate was 22.77 cases/million (CI 95% 19.27–26.71). Children under 1 year of age were the most common group representing more than half of total cases (54.5%).

When facing with rare entities, receiving a proper diagnosis can be one of the greatest challenges. In our cohort, almost 10% of patients could not be categorised, and were reported as lung disease with unknown cause (37/381). Besides, there were 15 cases (4%) classified in the category “Histology with surfactant dysfunction without a recognised genetic aetiology” which were diagnosed only by the pathology pattern. Therefore, it results in a greater number of cases not completely well defined. This high number of undiagnosed or not fully identified cases indicates that it is still necessary to improve chILD identification. Current guidelines propose a stepped algorithm for the diagnosis approach including chest CT scan, lung function tests, genetic tests, bronchoscopy with bronchoalveolar lavage, and lung biopsy.^{3,31} Given the invasiveness of lung biopsy and despite it is the gold standard for some diagnoses, it is currently suggested that some diseases may not require histopathological confirmation,^{6,29} giving more relevance to the approach based upon genetic tests. Our study highlights the use of genetic tests as a relevant diagnostic tool, since almost 10% of cases (most of them infants) had disease causing mutations identified, leading to the diagnosis. We believe that the percentage of cases with a genetic diagnosis will increase as new genes are described. In this sense, collaboration between centres specialised in genetic studies can contribute to improve diagnosis confirmation.

One limitation of this study was that the focus was mainly on epidemiological data, and we did not collect information related to diagnostic workup of the whole cohort. We could not analyse the percentage of cases confirmed by lung biopsy or only by clinical symptoms and CT scan abnormalities. Due to the epidemiologic nature of our study, we had no independent confirmation of the diagnosis made in the different centres.

Over the two years period of the study, only two deaths were reported, both were neonates, which yielded a mortality rate of 0.95% in infants (2/209). These figures contrast with previous publications where they found higher mortality in the group of infants: 5 deaths out of 21 infants (24%),¹¹ 5 deaths out of 63 cases less than 2 years old (8%).¹³ Our low mortality rate could be explained by the serendipity absence of some lethal diseases concurring with the study period, but also because maybe these patients died in neonatology services without interaction with paediatric pulmonology units or might not have been diagnosed and therefore not registered.

Another limitation of the study was the need for volunteering collaboration, which could lead to under-reporting of all true cases. There were no additional funds or incentives available for the centres.

The reference population used for the statistical analysis was extracted from census data of the National Statistics Institute of Spain, which represents a quantitative measurement of the resident population in each region of Spain, disaggregated according

to age. As the study was conducted with the collaboration of 51 paediatric pulmonology units situated all over the country, the reference population considered was the sum of residents in each region with a participating hospital in the study. For those hospitals that covered the population of its local area and were also centre of reference for other regions, we considered all residents in those regions as the reference population as well. In this way, the reference paediatric population of the study was 7,644,155 in 2018 and 7,636,093 in 2019, the 91.7% of the global population up to 18 years old in Spain for both years, which is a broad population to consider the results of our study significant.

Relevant progress has been accomplished over the last two decades in classification, clinical management and research in the field of chILD, as well as in developing international organisational structures to enhance the care of affected children. In this regard, the results obtained in our multicentre study contribute to this ongoing improvement. Understanding of the specific disorders is likely to evolve progressively and larger international studies with a central database as the chILD-EU registry¹⁶ using the same diagnostic criteria are expected to yield more accurate results in the future.

Grant Support

ATV was supported by a grant from the Spanish Society of Paediatric Pulmonology and a Short Term Scientific Mission of the Cost CA 16125 ENTeR-chILD. This work was supported by a grant from the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR 2017/492). AMG was supported by a grant from the project HCQ4Surfdefect, in E-Rare-3, the ERA-Net for Research on Rare Diseases (Acciones complementarias en Salud, Instituto Carlos III, Madrid, Spain, AC16/00027) and Cost CA 16125 ENTeR-chILD.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

We want to thank the collaboration of all members of the ChILD-Spain Group and all physicians who participated in the clinical care of these patients. We want to thank Dr. Vicente Plaza for the review within the framework of the SEPAR Mentor program. This work has been carried out under the doctoral program of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology of the Universitat Autònoma de Barcelona. MG, AMG and ATV are partners of ERN-LUNG.

Appendix A. ChILD-Spain Group

Anselmo Andrés, Verisima Barajas, Monserrat Berrocal Castañeda, M^a Araceli Caballero Rabasco, María Chine, Fernando Echávarri Olavarría, María Ofelia Fernández de la Cruz, Gemma García del Cerro, Yolanda González Jiménez, David Gómez Pastrana, Ramón Gutiérrez, Elena Hierro Delgado, Javier Korta, Alejandro López Neira, Orlando Mesa, Marianela Marcos Temprano, M^a del Mar Martínez Colls, Luís Moral, Laura Moreno-Galarraga, David Naranjo Vivas, M^a Jesús Navarro, Andreu Peñas Aguilera, Elena Pérez Belmonte, Santiago Pérez Tarazona, Pilar Robles, Teresa Romero Rubio, Santiago Rueda Esteban, María Teresa Rubí Ruiz, José Sirvent, Amalú Vázquez Pérez, Carlos Zabaleta Camino.

Appendix B. Supplementary Data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.arbres.2021.06.001](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.06.001).



References

- Cunningham S, Jaffe A, Young LR. Children's interstitial and diffuse lung disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3:568–77, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30117-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30117-8).
- Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1120–8, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200703-393OC>.
- Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, 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;188:376–94, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201305-0923ST>.
- Fan LL, Dishop MK, Galambos C, Askin FB, White FV, Langston C, et al. Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age application of the chILD classification scheme. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1498–505, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-064OC>.
- Griese M, Irnstetter A, Hengst M, Burmester H, Nagel F, Ripper J, et al. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children rare pulmonary diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:122, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0339-1>.
- Nogee LM. Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22:227–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.03.003>.
- Rice A, Tran-Dang MA, Bush A, Nicholson AG. Diffuse lung disease in infancy and childhood: expanding the chILD classification. *Histopathology*. 2013;63:743–55, <http://dx.doi.org/10.1111/his.12118>.
- Nathan N, Berdah L, Borensztajn K, Clement A. Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12:1051–60, <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2018.1538795>.
- Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:1–24, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-22>.
- Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:23–9, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10125>.
- Griese M, Haug M, Brasch F, Freihorst A, Lohse P, Von Kries R, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:26, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-4-26>.
- Kornum JB, Christensen S, Grijota M, Pedersen L, Wogelius P, Beiderbeck A, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995–2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*. 2008;8:24, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-8-24>.
- Saddi V, Beggs S, Bennetts B, Harrison J, Hime N, Kapur N, 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, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0637-x>.
- Deterding RR. Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23:25–31, <http://dx.doi.org/10.1089/ped.2010.0011>.
- Kuo CS, Young LR. Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:320–7, <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.000000000000094>.
- Griese M, Seidl E, Hengst M, Reu S, Rock H, Anthony G, et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax*. 2018;73:231–9, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210519>.
- Nathan N, Taam RA, Epaud R, Delacourt C, Deschildre A, Reix P, et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:40, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-40>.
- Young LR, Nevel R, Casey A, Fishman M, Welsh S, Liptzin D, et al. A national registry for childhood interstitial and diffuse lung diseases in the United States. *Eur Respir J*. 2018;52:OA3786, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.OA3786>.
- Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:369–78, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20114>.
- Lord A, Shapiro AJ, Saint-Martin C, Claveau M, Melançon S, Wintermark P. Filamin a mutation may be associated with diffuse lung disease mimicking bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *Respir Care*. 2014;59:e171–7, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02847>.
- Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, Khan N, Grange DK, Mendoza-Londono R, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152A:2437–43, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33657>.
- Kumrah R, Mathew B, Vignesh P, Singh S, Rawat A. Genetics of COPA syndrome. *Appl Clin Genet*. 2019;12:11–8, <http://dx.doi.org/10.2147/TACG.S153600>.
- Hadchouel A, Drummond D, Taam RA, Lebourgeois M, Delacourt C, de Blic J. Alveolar proteinosis of genetic origins. *Eur Respir Rev*. 2020;29:1–11, <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0187-2019>.
- Xu Z, Lo WS, Beck DB, Schuch LA, Oláhová M, Kopajtich R, et al. Bi-allelic mutations in Phe-tRNA synthetase associated with a multi-system pulmonary disease support non-translational function. *Am J Hum Genet*. 2018;103:100–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.06.006>.
- Cecilia Poli M. New autoinflammatory diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:837–47, <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000696>.
- Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA, et al. Activated sting in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:507–18, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1312625>.
- Deterding RR. Children's interstitial and diffuse lung disease: progress and future horizons. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1451–7, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201508-558PS>.
- Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, et al. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics*. 2013;131:684–91, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-1780>.
- Bush A, Griese M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children's interstitial lung diseases: discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:65–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2018.09.004>.
- Spagnolo P, Bush A. Interstitial lung disease in children younger than 2 years. *Pediatrics*. 2016;137:e20152725, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-2725>.
- Bush A, Cunningham S, De Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70:1078–84, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207349>.

PUBLICACIÓN 2:

Sardón O, Torrent-Vernetta A, et al. Isolated pulmonary interstitial glycogenosis associated with alveolar growth abnormalities: A long-term follow-up study. Pediatr Pulmonol. 2019 Jun;54(6):837-846. doi: 10.1002/ppul.24324.

Isolated pulmonary interstitial glycogenosis associated with alveolar growth abnormalities: A long-term follow-up study

Olaia Sardón^{1,2} | Alba Torrent-Vernetta^{3,4}  | Sandra Rovira-Amigo^{3,4} | Megan K. Dishop^{5,6} | Joan Carles Ferreres⁷ | Alexandra Navarro⁷ | Paula Corcuera^{1,2} | Javier Korta-Murua^{1,2} | Pilar García Peña⁸ | Elena Pérez-Belmonte⁹ | Ana Villares¹⁰ | Núria Camats^{11,12} | Mónica Fernández-Cancio^{11,12} | Antonio Carrascosa^{4,11,12,13} | Eduardo G. Pérez-Yarza^{1,2,14} | Antonio Moreno-Galdó^{3,4,11,12} 

¹Division of Pediatric Respiratory Medicine, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain

²Department of Pediatrics, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián, Spain

³Pediatric Allergy, Pulmonary and Cystic Fibrosis Section, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁴Department of Pediatrics, Obstetrics, Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Pathology and Laboratory Medicine, Children's Hospitals and Clinics of Minnesota, Minneapolis-St. Paul, Minnesota

⁶Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Colorado,

⁷Pathology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁸Pediatric Radiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁹Department of Pediatrics, Hospital Marqués de Valdecillas, Santander, Spain

¹⁰Department of Pediatrics, Hospital de Ourense, Ourense, Spain

¹¹Growth and Development Research Unit, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain

¹²Center for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Spain

¹³Department of Pediatrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

¹⁴Biomedical Research Centre Network for Respiratory Diseases (CIBERES), San Sebastián, Spain

Correspondence

Antonio Moreno-Galdó, Pediatric Allergy, Pulmonary and Cystic Fibrosis Section, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Email: amoreno@vhebron.net

Present address

Joan Carles Ferreres, Pathology Department, Parc Taulí Hospital Universitari, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain

Funding information

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Grant/Award Number: project 492/SEPAR 2017; Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: AC16/00027; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery, Grant/Award Number: 492/SEPAR 2017

Abstract

Introduction: Pulmonary interstitial glycogenosis (PIG) is a rare infant interstitial lung disease characterized by an increase in the number of interstitial mesenchymal cells, presenting as enhanced cytoplasmic glycogen, and is considered to represent the expression of an underlying lung development disorder.

Methods: This study describes the clinical, radiological, and functional characteristics and long-term outcomes (median 12 years) of nine infants diagnosed with isolated PIG associated with alveolar simplification in the absence of other diseases.

Results: All patients presented with tachypnea. Additionally, seven patients had breathing difficulties and hypoxemia. Abnormalities in chest-computerized tomography (CT) with a pattern of ground-glass opacity, septal thickening, and air trapping were observed in all individuals, with images suggesting abnormal alveolar growth (parenchymal bands and architectural distortion). All lung biopsies showed alveolar simplification associated with an increased number of interstitial cells, which

appeared as accumulated cytoplasmic glycogen. In the follow-up, all patients were asymptomatic. The respiratory function test was normal in only two patients. Five children showed an obstructive pattern, and two children showed a restrictive pattern. Chest-CT, performed after an average of 6.5 years since the initial investigation, revealed a partial improvement of the ground-glass opacity pattern; however, relevant alterations persisted.

Conclusion: Although the patients with PIG in the absence of other associated pathologies had a good clinical outcome, significant radiographic alterations and sequelae in lung function were still observed after a median follow-up of 12 years, suggesting that PIG is a marker of some other persistent abnormalities in lung growth, which have effects beyond the symptomatic period.

KEYWORDS

abnormal alveolar growth, interstitial lung disease, pulmonary interstitial glycogenosis

1 | INTRODUCTION

Pulmonary interstitial glycogenosis (PIG) belongs to a broad family of children's interstitial lung diseases (ChILDs) affecting infants. The incidence and etiology of PIG are still largely unknown, and the disease usually presents with neonatal respiratory distress or tachypnea during the first weeks of life.^{1,2}

PIG was first described in 2002³ and considered to be the same disorder reported in previously published cases of cellular interstitial pneumonitis.⁴ PIG is characterized by an increased number of interstitial mesenchymal cells presenting as increased cytoplasmic glycogen that can be visualized by periodic acid-Schiff (PAS) staining (not always positive) or electron microscopy. These interstitial cells are not inflammatory but share features with fibroblastic cells, which are speculated to be nonspecific markers of immature lungs.^{3,5}

Below are two groups in which interstitial glycogenosis has been identified by pulmonary biopsy:

- Patients with different congenital lung pathologies, such as diffuse developmental disorders, alveolar growth abnormalities, including prematurity, congenital heart disease, pulmonary hypertension, congenital pulmonary airway malformations and congenital lobar emphysema, hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells,⁶⁻⁸ and cases of Noonan syndrome^{6,9} or mucopolysaccharidoses,⁷ or trisomy 21.¹⁰ In these cases, interstitial glycogenosis is usually patchy and does not constitute the main pathological abnormality. Although PIG contributes to the clinical presentation, the associated alterations influence the clinical evolution and prognosis of the disease, which might become fatal in some cases.^{6,8}
- Patients with isolated PIG not associated with other disorders, in which PIG is the main abnormality. In some of these cases, glycogenosis is described as the only abnormality. In other cases, the presence of more or less intense alveolar simplification is also described as enlarged air spaces, round or elongated, with

deficient alveolar septation which can be difficult to detect by biopsy and might pass unnoticed. These patients share the following features: children <1 year of age presenting with tachypnea and hypoxemia.¹¹

Isolated PIG is a rare cause of interstitial lung disease. In a review of the ChILD Network, published in 2007, PIG represented 3.2% of all cases analyzed in children aged <2 years (6 of 187 cases studied).¹ According to the first published case series³ and to case reports, most children with isolated PIG experienced a favorable clinical evolution with a few isolated exceptions, but to our knowledge, there is no detailed description of the long-term functional and radiological outcome of these children. Recently, the outcome of children with PIG has been reported in three series of children from Canada,⁶ Europe,⁷ and USA,⁸ but the studies included mostly children with PIG associated with other lung or organ pathologies.

The objective of this study was to describe the clinical, radiological, and functional characteristics and long-term outcomes of a cohort of infants diagnosed with isolated PIG in whom the presence of several degrees of alveolar simplification was observed.

2 | METHODS

This study was a multicenter, descriptive study of a cohort of nine infants who were diagnosed with PIG between 2002 and 2012. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona), with an exemption for informed consent. Genetic testing was performed in a previous project to study the genetic causes of ChILD, which was approved by the Ethics Committee of Hospital Universitari Vall d'Hebron, and parents signed informed consent.

During the study period, seven patients with PIG associated with other lung abnormalities (two with congenital alveolar dysplasia,

TABLE 1 Clinical characteristics, treatment, and follow-up of patients

Sex	Birth weight (g)	Gestational age (wk; z-score)	Gestational age, wk	Age at presentation ^a first symptoms support treatment duration	Age at diagnosis, mo (y)	Treatment (time, mo)	Age at clinical resolution, y ^d	Follow-up time Weight; z-score Height; z-score	
Case 1	Male	2420	34; +0.73	34	1 d Respiratory distress, tachypnea, hypoxemia MV 10 d, O ₂ 2 m	2 (2002)	Corticosteroids ^a (3) Hydroxychloroquine ^b (24)	2	15 y 56.4 kg; -0.44 163 cm; -0.87
Case 2	Female	3000	39; -0.50	39	1 d Respiratory distress, tachypnea pneumothorax, hypoxemia O ₂ 2 d	5 (2003)	Corticosteroids ^b (12) Hydroxychloroquine ^c (48)	3	13 y 42.4 kg; -0.76 163.2 cm; +1.05
Case 3	Female	3015	38; +0.09	38	1 d Respiratory distress, tachypnea pneumothorax, hypoxemia, failure to thrive MV 12 d, O ₂ 11 m	6.5 (2004)	Corticosteroids ^b (12) O ₂ (11)	2.5	13 y 49.3 kg; -0.32 163.2; +0.67
Case 4	Female	3410	41; +0.15	41	11 d Respiratory distress, tachypnea, hypoxemia O ₂ 30 d	3.5 (2005)	Corticosteroids ^b (6)	0.8	12 y 60 kg; +1.88 155 cm; +0.84
Case 5	Male	2860	36; +0.63	36	3 d Respiratory distress, tachypnea, pneumothorax, hypoxemia O ₂ 14 h	6 (2005)	Hydroxychloroquine ^c (6)	1.3	12 y 33.8 kg; -0.77 145 cm; -0.07
Case 6	Male	2920	38; -0.57	38	3.5 m Respiratory distress, tachypnea, hypoxemia, failure to thrive O ₂ 29 m	5 (2007)	Corticosteroids ^b (12) Hydroxychloroquine ^c (6) O ₂ (29)	3.8	10 y 27 kg; -0.83 136 cm; +0.18
Case 7	Male	3000	39; -0.76	39	1 m Tachypnea	9 (2008)	Corticosteroids ^b (6)	1.5	9 y 25.7 kg; -1.23 131.5 cm; -1.03
Case 8	Female	3790	39; +1.63	39	2.5 m Tachypnea	5 (2010)	Corticosteroids ^b (6)	1.5	7 y 25.3 kg; +0.46 123 cm; +0.72
Case 9	Female	1600	32; -0.12	32	1 d Respiratory distress, hypoxemia HF MV 14 d, O ₂ 21 m	4 (2012)	Corticosteroids ^b (6) Hydroxychloroquine ^c (6) O ₂ (21)	3	5 y 17.1 kg; -0.86 110 cm; -0.66

Abbreviations: HF MV, high frequency mechanical ventilation; MV, mechanical ventilation; O₂, oxygen therapy.^aAge at presentation also reflects age at start of support and oxygen treatment.^bCorticosteroids, iv methylprednisolone pulses (30 mg/kg 3 d monthly).^cOral hydroxychloroquine 7.5 mg/kg per day.^dClinical resolution was defined as withdrawal of support therapy and absence of symptoms and signs of breathing difficulties.

pulmonary hypertension, transposition of large arteries, and pulmonary bullae, pulmonary vein stenosis, primary immunodeficiency, and congenital lobar emphysema) were treated at participating centers and were not included in this study.

In all patients, surgical lung biopsies were performed by minithoracotomy in a single affected lung location and histochemical staining with hematoxylin and eosin, Masson's trichrome, Verhoeff's stain for elastic fibers, chromogranin, bombesin, and PAS staining with and without prior digestion with diastase were performed. All biopsies were interpreted by the Pathology Department of Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona). Subsequently, 7 of 9 biopsies, which were available, were also reviewed by an independent external pathologist (MKD) from the Department of Pathological Anatomy at the Children's Hospital Colorado (Denver). The final diagnosis depended on pathological findings.

Follow-up was performed at the Children's Pulmonology Units of the respective participating hospitals. During this period, serial pulmonary function tests were performed using forced spirometry, body plethysmography, and the determination of the diffusion capacity of carbon monoxide (DLCO_{SB}) according to American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) recommendations.^{12–15} Pulmonary high-resolution computed tomography (HRCT) was performed in all patients at some time during follow-up. A pediatric radiologist (PGP), well experienced in pediatric chest radiology and ChILDs, reviewed all HRCT data and classified radiological abnormalities into four groups, as follows: minimal, mild, moderate, and severe. Z-scores for weight and height were

calculated according to the Spanish cross-sectional growth study 2008 and the Barcelona Longitudinal Growth Study 2018.^{16,17}

Genetic testing was performed with a custom-designed targeted panel including 27 genes related to surfactant dysfunction mutations, lung development or other interstitial diseases (see Appendix A), using SeqCap EZ technology (Roche Nimblegen, Pleasanton, CA) and sequenced on the MiSeq (Illumina, San Diego, CA) platform. Data analyses were performed using VariantStudio V2.2.1 (Illumina). Variants were evaluated with Alamut v2.11 (Interactive Biosoftware, Rouen, France), which includes Mutation Taster, PolyPhen, Aling GVDG and SIFT, and CADD V1.4 (<http://cadd.gs.washington.edu/>), conservation was examined using GerpN, and the Genome Aggregation Database (gnomAD, <http://gnomad.broadinstitute.org>) was consulted for allelic frequencies.

Descriptive statistical analysis was performed to yield medians and ranges for quantitative variables.

3 | RESULTS

Nine diagnosed cases of PIG were included in the present study, involving five girls and four boys. Six of the children were term infants, and three were preterm, with a median gestational age of 38 weeks (range, 32–41) and a median birth weight of 3000 g (range, 1600–3790 g). The clinical characteristics of the study population are shown in Table 1. Six patients started to present symptoms during

TABLE 2 High-resolution computed tomography at diagnosis and follow-up

	Age	Ground glass pattern	Parenchymal bands	Septal thickening	Architectural distortion	Air trapping	Peripheral triangular opacities
Case 1	2 mo ^a	+++	+	++	+	++	+
	12 y ^b	-	++	+/-	+++	+	+/-
Case 2	4 mo ^a	++	++	++	+++	+++	+
	8 y ^b	-	+++	++	+++	+++	++
Case 3	5 mo ^a	+++	+	+	-	+	-
	6.5 y ^b	++	+	++	+	+	+
Case 4	2.5 mo ^a	+++	-	++	-	+	+
	8 y ^b	-	+/-	-	-	+/-	-
Case 5	4 mo ^a	++	+++	+/-	+++	+	++
	6.5 y ^b	++	++	+/-	++	+++	++
Case 6	3 mo ^a	++	-	+	+	++	-
	4.5 y ^b	+/-	-	+	-	-	-
Case 7	9 mo ^a	++	-	-	-	++	-
	7.5 y ^b	-	-	-	-	-	-
Case 8	5 mo ^a	++	++	+	++	++	+
	6 y ^b	+	+++	++	+++	+++	+++
Case 9	1 mo ^a	++	+	++	++	++	-
	3 y ^b	+	++	+	+	-	-

^aComputed tomography performed at diagnosis when patients presented with initial symptoms.

^bComputed tomography performed at follow-up; - normal appearance; +/-: minimal; +: mild; ++, moderate; +++, severe. Regarding the ground glass pattern: +, 1–2 lobes affected; ++, 3 lobes affected, +++, 4–5 lobes affected.

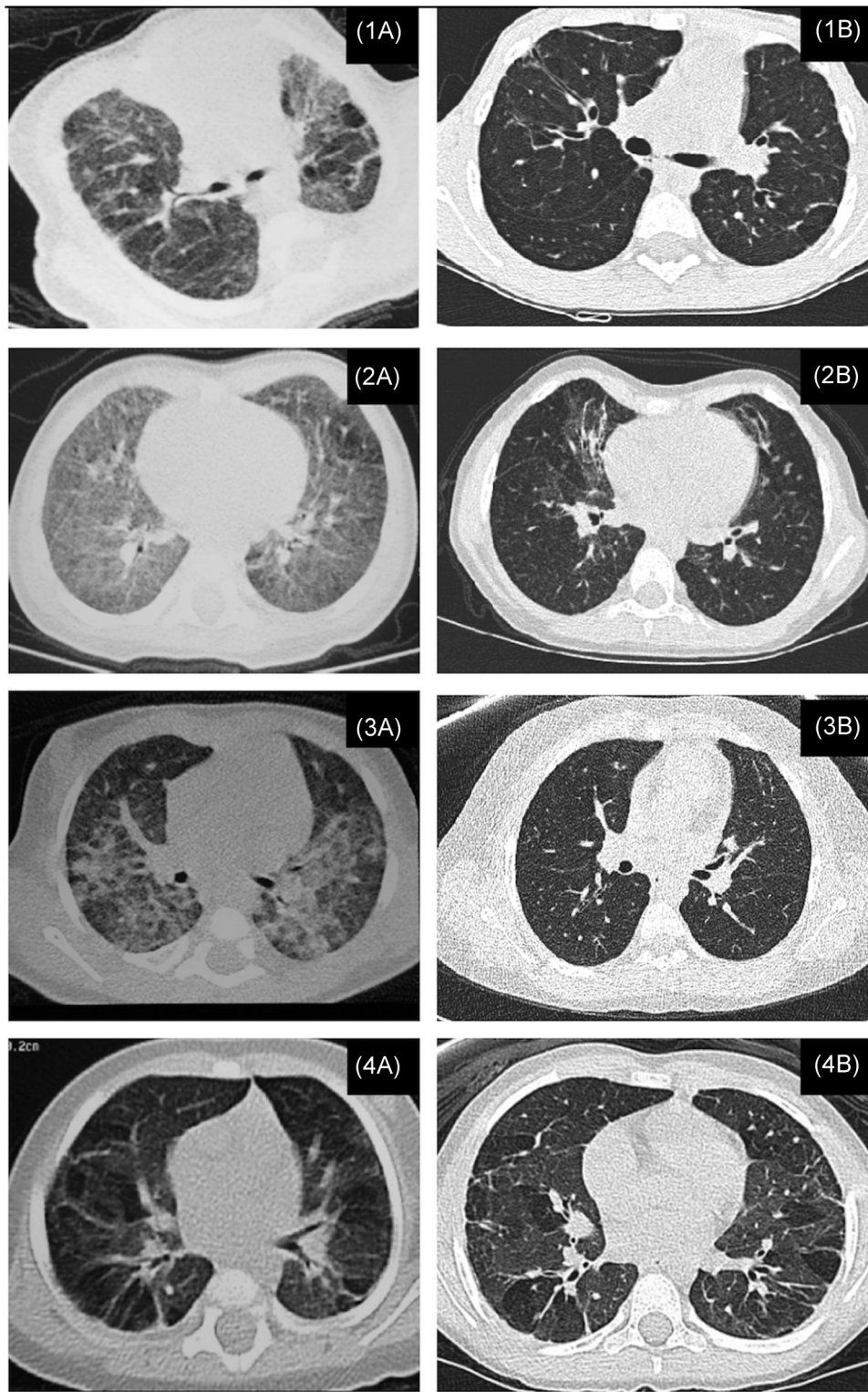


FIGURE 1 High-resolution computed tomography (CT) findings at initial diagnosis (A) and follow-up (B). (1A) Case 2 (4 months old): ground glass attenuation, septal thickening and prominent parenchymal bands, peripheral triangular opacities. (1B) Case 2 (8 years old): parenchymal bands and septal thickening, architectural distortion, peripheral triangular opacities, and air trapping. (2A) Case 3 (5 months old): prominent diffuse ground-glass attenuation, mild parenchymal bands, and septal thickening. (2B) Case 3 (6 years old): patchy ground-glass attenuation, septal thickening, air trapping, and architectural distortion. (3A) Case 4 (2.5 months old): prominent septal thickening and patchy ground-glass attenuation. (3B) Case 4 (8 years old): mild parenchymal bands and patchy air trapping. (4A) Case 8 (5 months old): patchy ground-glass attenuation, septal thickening, patchy air trapping, and architectural distortion. (4B) Case 8 (6 years old): prominent parenchymal bands, air trapping, architectural distortion, and peripheral triangular opacities

the first days of life (range, 1-11 days), while the remaining three patients showed symptoms before 4 months of age (range, 1-3.5 months).

All patients presented with tachypnea (median breathing rate of 57 breaths/min; range 45-70), seven presented with breathing difficulties (increased respiratory effort) and hypoxemia, and two showed failure to thrive (a decrease in weight percentile of more than two major percentile lines on the growth chart). Auscultation was normal in all cases. Seven patients required oxygen therapy, while three patients required respiratory support with mechanical ventilation for a median of 12 days. Three patients had pneumothorax, one patient was under ventilatory support and two patients were on spontaneous breathing.

No patient showed signs of pulmonary hypertension on echocardiography study.

The characteristics of the pulmonary HRCT results observed at diagnosis are shown in Table 2. The most frequent findings were a ground-glass opacity pattern, air trapping, parenchymal bands, septal thickening, and architectural distortion of the lung parenchyma. Although these alterations were present to a greater or lesser extent in most patients at diagnosis, two main patterns could usually be distinguished: One in which a homogeneous ground-glass opacity pattern prevailed and another in which parenchymal bands prevailed (Figure 1). In some patients, some triangular peripheral opacity patterns were also observed. (Figure 1A, 1B, 4B).

In all cases, surgical lung biopsy established the PIG diagnosis based on an increase in the number of interstitial cells presenting an increase in cytoplasmic glycogen (positive PAS staining, diastase sensitive) associated with some diffusely affected areas and other more preserved areas, along with a greater or lesser degree of alveolar simplification: mild in seven cases, moderate in one case, and moderate to severe in one case (Table 3, Figures 2 and 3). There was good concordance between the local site and the reviewing pathologist in the seven cases that were available for review. Immunohistochemistry for neuroendocrine markers was negative. The biopsy was performed in individuals aged 2 to 6.5 months, apart from one patient who was assessed at 9 months. All of these individuals were symptomatic, and 4/9 patients were oxygen dependent at the time of biopsy (Table 1).

Genetic testing for genes related to surfactant dysfunction mutations, lung development or other interstitial diseases (see Appendix A) was performed in all cases, but patient 4 and was negative in all cases.

Eight of the nine patients received corticosteroid treatment (methylprednisolone iv at 30 mg/kg/dose for 3 consecutive days per month), while five patients received hydroxychloroquine (7.5 mg/kg/24 hours orally): four associated with corticosteroids and one administered as a monotherapy (Table 1). All patients underwent ophthalmologic, anthropometric, blood pressure, and glycemic profile follow-ups. No side effects were noted in any patients.

The average follow-up was 12 years (range, 5-15). Four patients required oxygen therapy during the neonatal period, ie, between days 1 and 2. Three patients required long-term home oxygen therapy (between 11 and 29 months) (Table 1). All cases showed a marked clinical improvement, with the disappearance of polypnea between 9 months and 3.8 years of age (Table 1).

Until 4 years of age, all children presented with recurrent wheezing episodes that were treated with inhaled bronchodilators and oral corticosteroids. The average number of episodes/year was three, and hospitalization was required in one case. Two patients had an episode of pneumonia. Seven patients received inhaled glucocorticoid therapy for an average of 1.5 years (range, 2 months-5 years). At the end of the follow-up period, all patients were asymptomatic, had no developmental delays, attended school regularly and performed age-adequate physical activities, with four patients having mild dyspnea while performing intense exercise. None of the patients developed obesity or malnutrition (weight median Z-score -0.76), and their height was within the normal range (median Z-score 0.18) (Table 1).

All patients underwent spirometry during the follow-up period. In five individuals, lung volume was studied using plethysmography, and the diffusion of carbon monoxide was investigated. The results of tests performed to assess lung function are detailed in Table 4. A decrease in the forced vital capacity (FVC) and the forced expiratory volume measured during the first second (FEV_1) to below the lower limits of normality (Z-score <-1.64) was observed in five and seven cases, respectively. Five patients presented with an obstructive

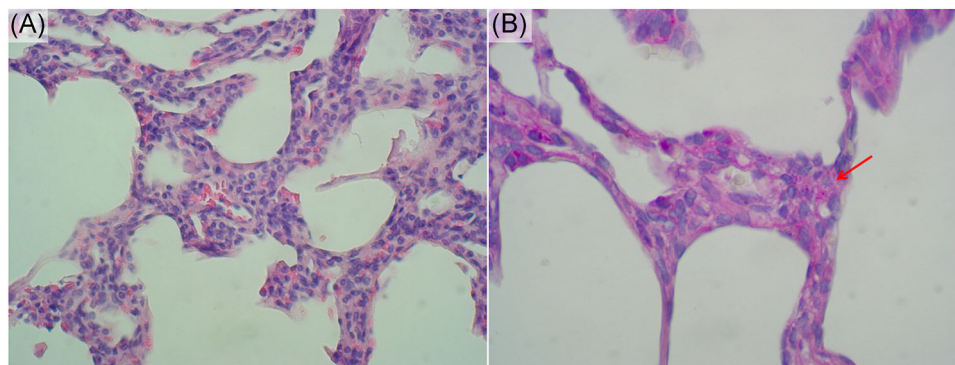


FIGURE 2 Lung biopsy of case 4. A, Hematoxylin and eosin staining. Diffuse alveolar wall thickening with mesenchymal hypercellularity. B, Positive periodic acid-Schiff staining of intracellular glycogen granules (arrow) [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

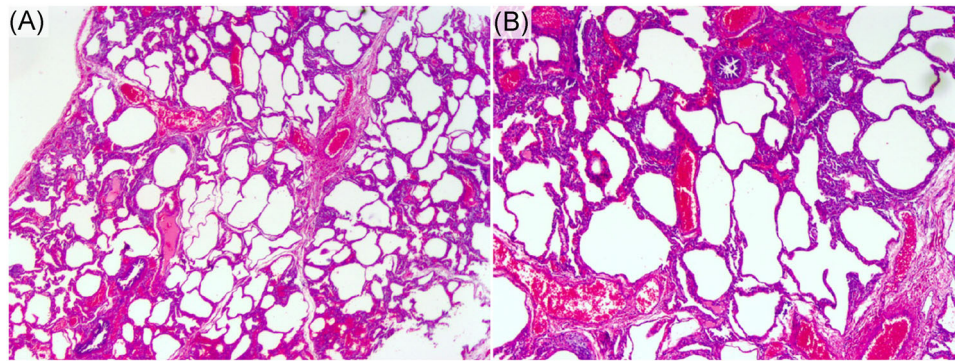


FIGURE 3 Lung biopsy of case 2. Hematoxylin and eosin stain. Alveolar enlargement and simplification with patchy septal thickening. A, magnification $\times 2$. B, magnification $\times 4$ [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

pattern according to the FEV_1/FVC ratio, morphology of the flow-volume curve, and total lung capacity (TLC). In two cases, spirometry suggested a restrictive pattern that could not be confirmed by plethysmography. In the other two cases, lung function was normal. The measurement of lung diffusion showed a decrease in the diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO)/alveolar volume (VA) in four of five patients.

During the follow-up period, all patients underwent a second pulmonary HRCT scan at an average age of 6.5 years (range, 3-8). The radiological images showed an improvement in the ground-glass opacity compared to that in the initial HRCT, although relevant alterations persisted in most cases (Table 2). We did not find a clear relationship between the extent of growth abnormality and the imaging appearance and outcomes.

4 | DISCUSSION

In this series of nine patients diagnosed with PIG, we verified good long-term clinical evolution culminating in the resolution of symptoms. Significant radiographic alterations and sequelae in lung function were still observed after a median follow-up of 12 years.

The cases in this study showed diffuse and prominent interstitial cellularity with the presence of cytoplasmic glycogen granules. A detailed pathological review of the biopsy findings showed that these patients also had mild (6 of 9) or moderate/moderate-to-severe alveolar simplification (3 of 9), indicating that PIG was not an isolated finding, but rather the diffuse pattern of PIG was also associated with abnormal alveolar development. Cases of PIG associated with lung growth disorders or diffuse developmental abnormalities usually show a patchy pattern and are associated with other pathological abnormalities.^{1,6}

The literature also reported cases in which PIG is associated with other pathologies, particularly those related to major disorders in lung development. These associations sometimes predict an unfavorable clinical course.^{1,6,8}

In this study, the histological findings of patients who presented with alveolar simplification associated with an increased number of interstitial cells and the accumulation of cytoplasmic glycogen

without other associated pathologies supported the hypothesis that PIG is a phenomenon due to abnormal alveolar growth or lung remodeling. The etiology of PIG remains unknown, and we have not found any genetic alterations in these children using a panel including known genes related to ChILD. The presence of cells rich in glycogen may signify the existence of a lung development disorder with a wide spectrum, from mild cases (mild alveolar simplification) to very severe cases (congenital alveolar dysplasia or alveolar capillary dysplasia). A study by Deutsch et al¹⁸ described the presence of lipid content in glycogen-loaded cells, making these cells similar to lipofibroblasts. These cells play a crucial role in lung maturation, and the authors note that their findings confirm that PIG is a phenomenon related to lung development.

In cases of diffuse PIG, as in the present cohort, the initial clinical manifestations of hypoxemia or tachypnea could be related to interstitial thickening, which is caused by an increased number of mesenchymal cells. Thus, the improvement of symptoms could be due to the disappearance of these cells with time. A case has been published¹⁹ in which a second biopsy showed that cells rich in glycogen disappeared. Ehsan et al²⁰ reported a case showing a restrictive pattern with decreased DLCO 1 month after the diagnosis of PIG. Both improved with the clinical course, suggesting that this alteration could represent an increased number of interstitial cells that are characteristic of PIG. Therefore, these observations support the hypothesis that these clinical and functional improvements may be due to the normalization of interstitial cellularity.

In accordance with previous reports, the HRCT findings in the present study suggest the presence of interstitial lung disease: ground-glass opacity pattern, septal thickening, and air trapping.^{21,22} However, in all cases, we also observed images that possibly suggest altered alveolar development, such as parenchymal bands, peripheral triangular opacities, and architectural distortion.

In all our cases, the diagnosis was confirmed by lung biopsy according to the diagnostic algorithm proposed in international guidelines^{2,21} after assessing the risk of lung biopsy vs the benefits of obtaining an accurate diagnosis of the specific entity and proposing a therapeutic strategy. Currently, whether it is necessary to perform a lung biopsy in some cases of interstitial lung diseases affecting infants is debated, and genetic testing plays a very important role

TABLE 3 Histologic findings at lung biopsy

Case	Age at biopsy, mo	Interstitial widening and cellularity. Positive PAS stain in the interstitium	Alveolar enlargement and simplification	Airways	Pulmonary veins and arteries	Other findings
Case 1	2	Yes	Moderate	NA	NA	...
Case 2	5	Yes	Mild	NA	NA	Mild lymphocytic infiltration
Case 3	6.5	Yes	Moderate-severe	NA	NA	Few foamy macrophages Mild lymphocytic infiltration
Case 4	3.5	Yes	Mild	NA	NA	Focal lymphatic dilation in septa and pleura
Case 5	6	Yes	Mild	Bronchiolitis and mucus stasis	NA	...
Case 6	5	Yes	Mild	Focal mild constrictive bronchiolitis	NA	...
Case 7	9	Yes	Mild	NA	NA	Mild increase in lymphoid aggregates
Case 8	5	Yes	Mild	NA	NA	...
Case 9	4	Yes	Moderate	NA	NA	Focal alveolar hemorrhage

Abbreviations: NA, Nothing abnormal; PAS, period acid-Schiff.

before considering biopsy in the average patient, although genetic testing was not helpful in this cohort of children. Investigators from the Kids Lung Register²³ propose reserving lung biopsy for the most severe cases, which present with some of the following warning signs: a very early onset (age <4 weeks), a CT pattern with atypical findings, failure to thrive despite oxygen therapy, additional signs or symptoms in other organ systems, a family history of interstitial lung disease, and a deteriorating clinical course other than respiratory tract infections during long-term follow-up. The good clinical outcomes of the patients in this study seem to suggest that in milder cases with polypnea as the only manifestation, such as those included in previous studies, a biopsy may not be necessary. However, in cases with more intense symptoms, such as hypoxemia or low weight gain, a lung biopsy can establish a diagnosis that facilitates prognostic assessment. However, biopsy is the gold standard for PIG diagnosis,⁸ as there is no specific clinical, radiological or genetic marker, and milder forms of the disease, which might not warrant a lung biopsy, remain undiagnosed.²⁴

To date, no controlled trials on the treatment of childhood interstitial lung disease have been conducted. Therefore, therapeutic management relies on clinical experience and the few reported case series. In isolated PIG, good results have been reported in patients treated with corticosteroids (oral or iv at monthly pulses),^{4,9,19,25–28} although poor outcomes have been published, especially in children with abnormal alveolar development and vasculopathy.⁶ A positive response to hydroxychloroquine was observed in one initial case⁴ in conjunction with steroids, but not in some recent series.⁷ Although the role played by corticosteroids in the pathophysiology of this disease is unclear, it is postulated that their effects are due to the acceleration of lung development rather than the suppression of inflammatory processes.^{4,6,19} Most of the patients in this study were treated with monthly pulses of high-dose i.v. corticosteroids (8 of 9), while five patients also received oral hydroxychloroquine. We used different, nonstandardized treatment approaches due, in part, to the fact that the first reported cases were diagnosed in 2002 and 2003, when the series of Canakis⁴ had just been published and there was still some confusion surrounding this clinical entity. Subsequently, we continued using both glucocorticoid and hydroxychloroquine therapy based on the good clinical outcome of these first patients. Despite patients evolving favorably, the treatments we used did not prevent the appearance of long-term sequelae. Some cases in which the clinical progression was favorable without treatment have also been published.²⁶ This situation may be similar to that of premature infants with bronchopulmonary dysplasia, which is also characterized by alveolar simplification as the underlying histopathological alteration, where their condition tends to follow a positive course without specific treatment. Therefore, some authors propose that no treatment should be performed, especially in mild cases with only tachypnea or minimal oxygen requirement,⁸ or that short-term (5 days) corticosteroid treatment should be used,¹⁹ which is now our preferred initial approach.

We used hydroxychloroquine doses that were slightly higher than those currently recommended to reduce the risk of retinal toxicity,

TABLE 4 Lung function tests including spirometry, plethysmography, and diffusion

	Age, y	FVC z-score	FEV ₁ z-score	FEV ₁ /FVC z-score	FEF _{25%-75%} z-score	TLC z-score	Pattern	DLCO _{SB} z-score	DLCO/VA z-score
Case 1	15	-0.34	-2.54	-3.13	-3.89	+2.8	Obstr	+0.24	-1.8
Case 2	13.7	-3.45	-4.73	-3.5	-5.13	-1.48	Mixed	-2.62	-0.95
Case 3	12.6	-2.32	-2.15	0.17	-0.64	-1.47	Restr	-4.34	-3.81
Case 4	11.5	-1.34	-1.41	0.25	-1.41	-0.48	Normal	-2.15	-3.14
Case 5	11.1	-1.66	-3.64	-3.22	-4.27	-1.18	Mixed	-0.49	-2.27
Case 6	9.2	-2.89	-2.9	-0.06	-1.74		Restr		
Case 7	7.1	-0.81	-0.48	0.57	-0.05		Normal		
Case 8	6.2	-3.60	-3.47	-0.23	-3.34		Restr		
Case 9	4.8	-2.52	-3.59	-2.63	-3.42		Obstr		
Median	11.1	-2.32	-2.90	-0.23	-3.34	-1.18	...	-2.15	-2.39

Results expressed as z-scores according to the GLI-2012 (spirometry) and Rosenthal (plethysmography and diffusion).

Abbreviations: DLCO_{SB}, Carbon monoxide diffusion capacity; (DLCO/VA), Alveolar volume corrected DLCO; FEF 25-75%, forced expiratory flow between 25% and 75% of the FVC; FEV₁, forced expiratory volume at the first second; Obstr, obstructive pattern; Restr, restrictive pattern not confirmed by plethysmography FVC, forced vital capacity; TLC, Total lung capacity.

but no side effect was noticed. Retinal toxicity has only been described after many years of treatment.²⁹

Despite the good clinical outcome of the patients in this study, being completely asymptomatic, a majority of patients still had moderate to severe radiological abnormalities and functional alterations associated with the disease. Radiological evaluation by thoracic HRCT, performed after an average of 6.5 years since the initial investigation, revealed a partial improvement of the ground-glass opacity pattern. Some decreases in air trapping, septal thickening, lower architectural distortion, parenchymal bands, and peripheral triangular images were observed. However, relevant alterations persisted, similar to the cases reported in the literature.^{8,27,30} It has been hypothesized that the improvement in the ground-glass pattern suggests that PIG improves over time, while changes consistent with alveolar simplification might persist.⁸

The most frequent functional alterations in our cohort (5 of 9 cases) showed obstructive patterns. The restrictive pattern was less frequent. Only two cases had normal spirometry. Among the five patients in whom it was possible to study diffusion, the results showed altered diffusion in four patients, including one patient with spirometry results within the normal range. It is possible that these alterations are related to alveolar simplification and that isolated glycogenosis is not necessarily always "benign", as was previously thought, since this disease might have significant radiological and functional consequences. One limitation of our study is that no formal exercise test was performed.

When examining the overall outcome of the patients in this series, we observed that patients who initially presented with a more severe condition required the greatest long-term supportive treatment. In contrast, one patient presented with a milder clinical and radiological form and later experienced a better clinical evolution than the other patients, without functional consequences or radiological alterations. Notably, the most severe cases presented with a higher degree of alveolar simplification. Conversely, patients with a milder clinical

presentation showed more discrete forms of alveolar simplification. Deutsch et al³¹ suggested that the presence of alveolar growth abnormalities is more relevant than the diagnosis of PIG in the prognosis of these patients. After analyzing the clinical evolution of the patients in this cohort, we agree with this statement. We believe that the presence of alveolar simplification, observed in all patients studied in the absence of another associated pathology, supports the hypothesis that PIG is a phenomenon caused by abnormal intrauterine or postnatal alveolar development, which is the major factor determining long-term structural and functional abnormalities.

ACKNOWLEDGMENTS

Alba Torrent Vernetta and Antonio Moreno Galdó participate in the Action COST CA16125 - European network for translational research in children's and adult interstitial lung disease (ENTeR- child). This work has been carried out within the framework of the doctorate program of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of Universitat Autònoma de Barcelona. The study is supported in part by a grant from the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) (project 492/SEPAR 2017), and project "HCQ4Surfdefect", under the frame of E-Rare-3, the ERA-Net for Research on Rare Diseases (Acciones complementarias en Salud, Instituto Carlos III, Madrid, Spain, AC16/00027).

ORCID

Alba Torrent-Vernetta  <http://orcid.org/0000-0002-3575-2427>

Antonio Moreno-Galdó  <http://orcid.org/0000-0002-2496-9786>

REFERENCES

1. 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.

2. 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.
3. Cannakis AM, Cutz E, Manson D, O'Brodoovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1557-1565.
4. Schroeder SA, Shannon DC, Mark EJ. Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study. *Chest*. 1992;101:1065-1069.
5. Langston C, Dishop MK. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol*. 2009;12:421-437.
6. Cutz E, Chami R, Dell S, Langer J, Manson D. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with a spectrum of neonatal pulmonary disorders. *Hum Pathol*. 2017;68:154-165.
7. Seidl E, Carlens J, Reu S, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis - A systematic analysis of new cases. *Respir Med*. 2018;140:11-20.
8. Liptzin DR, Baker CD, Darst JR, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis: diagnostic evaluation and clinical course. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:1651-1658. <https://doi.org/10.1002/ppul.24123>
9. Ross MK, Ellis LS, Bird LM, Hagood JS. Pulmonary interstitial glycogenosis in a patient ultimately diagnosed with noonan syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:508-511.
10. Morrison AK, Patel M, Johnson SL, Le Gallo R, Teague WG, Vergales B. Pulmonary interstitial glycogenosis in a patient with trisomy 21. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;17:227-231.
11. Deterding RR. Children's interstitial and diffuse lung disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1451-1457.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS task force. Standardisation of spirometry. ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26:319-338.
13. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1304-1345.
14. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26:511-522.
15. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26:720-735.
16. Carrascosa A, Ferrandez A, Yeste D, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I. Weight and height values in newborns of 26-42 weeks of gestational age. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:544-551.
17. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, et al. Pubertal growth of 1,453 healthy children according to age at pubertal growth spurt onset. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:144-152.
18. Deutsch GH, Young LR. Lipofibroblast phenotype in pulmonary interstitial glycogenosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:694-696.
19. Deutsch GH, Young LR. Histologic resolution of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Dev Pathol*. 2009;12:475-480.
20. Ehsan Z, Montgomery GS, Tiller C, Kislung J, Chang DV, Tepper RS. An infant with pulmonary interstitial glycogenosis: clinical improvement is associated with improvement in the pulmonary diffusion capacity. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:E17-E20.
21. 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.
22. Lee EY. Interstitial lung disease in infants: new classification system, imaging technique, clinical presentation and imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2013;43:3-13.
23. Rauch D, Wetzke M, Reu S, et al. Persistent tachypnea of infancy. Usual and aberrant. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:438-447.
24. Yonker LM, Kinane TB. Diagnostic and clinical course of pulmonary interstitial glycogenosis: the tip of the iceberg. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:1659-1661. <https://doi.org/10.1002/ppul.24167>
25. Onland W, Molenaar JJ, Leguit RJ, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis in identical twins. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40:362-366.
26. Radman MR, Goldhoff P, Jones KD, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis: an unrecognized etiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn in congenital heart disease? *Pediatr Cardiol*. 2013;34:1254-1257.
27. Lanfranchi M, Allbery SM, Wheelock L, Perry D. Pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Radiol*. 2010;40:361-365.
28. Smets K, Dhaene K, Schelstraete P, Meersschaet V, Vanhaesebrouck P. Neonatal pulmonary interstitial glycogen accumulation disorder. *Eur J Pediatr*. 2004;163:408-409.
29. Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:410-419.
30. Castillo M, Vade A, Lim-Dunham JE, Masuda E, Massarani-Wafai R. Pulmonary interstitial glycogenosis in the setting of lung growth abnormality: radiographic and pathologic correlation. *Pediatr Radiol*. 2010;40:1562-1565.
31. Deutsch GH, Young LR. Pulmonary interstitial glycogenosis: words of caution. *Pediatr Radiol*. 2010;40:1471-1475.

How to cite this article: Sardón O, Torrent-Vernetta A, Rovira-Amigo S, et al. Isolated pulmonary interstitial glycogenosis associated with alveolar growth abnormalities: A long-term follow-up study. *Pediatric Pulmonology*. 2019;54: 837-846. <https://doi.org/10.1002/ppul.24324>

APPENDIX A

Genes included in the gene panel: *SFPB*, *SFPC*, *ABCA3*, *TTF-1/NKX2*, *SFTPA1*, *SFTPA2*, *TBX4*, *FOXF1*, *STRA6*, *FLNA*, *ACTA2*, *CSF2RA*, *CSF2RB*, *MARS*, *SCL7A7*, *GATA-2*, *CCR2*, *COPA*, *CTLA-4*, *LRBA*, *ITGB-3*, *TMEM173*, *TERT*, *TERC*, *DKC1*, *RTEL1*, *MUC5B*.