

Glicogenosis intersticial pulmonar. presentación de un caso y revisión de la literatura

JULIO MAGGIOLO M.¹, LILIAN RUBILAR O.¹, IVAN MENDOZA G.²

Pulmonary interstitial glycogenosis. A case report and literature review

Pulmonary interstitial glycogenosis (PIG) is a rare form of Childhood Interstitial Lung Disease (chILD), typical of neonates and young infants. Clinical manifestations range from mild tachypnea and hypoxia to unexplained respiratory failure and pulmonary hypertension (PHT). Chest computed tomography (CT) images show ground glass images, interstitial infiltrates and cysts. Histopathologically, interstitial thickening is found and fused and ovoid mesenchymal cells loaded with glycogen, called lipofibroblasts, which are essential for diagnosis. Some patients only require oxygen therapy, while others require invasive mechanical ventilation or noninvasive mechanical ventilation, treatment of PHT and comorbidities. The use of glucocorticosteroids should be evaluated, they are indicated according to clinical severity. Mortality is low, being higher when associated with lung growth or development anomalies or respiratory syncytial virus pneumonia. These patients should be followed up, because persistent alterations in lung function and chest CT have been reported. We present a young infant carrying PIG, suspected by clinical signs and imaging, diagnosed by biopsy and immunohistochemistry, with successful response to treatment with corticosteroids.

Keywords: Child; interstitial lung disease; Glycogen; Respiratory Syncytial virus; Pneumonia; Respiratory Insufficiency.

Resumen

La glicogenosis intersticial pulmonar (GIP) es una modalidad infrecuente de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), propia del neonato y lactante menor. Las manifestaciones clínicas van desde taquipnea e hipoxia leve, hasta insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar (HTP) inexplicables. La tomografía computada (TC) de tórax, muestra infiltrados intersticiales, vidrio esmerilado, consolidaciones y quistes. Histopatológicamente se identifica engrosamiento del intersticio, además de células mesenquimáticas fusadas y ovoideas cargadas de glucógeno, denominadas lipofibroblastos, las cuales son fundamentales para el diagnóstico. Algunos pacientes sólo requieren oxígeno terapia, en cambio otros necesitan ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o ventilación mecánica invasiva (VMI), tratamiento de la HTP y de las comorbilidades. El uso de glucocorticosteroides debe ser evaluado, se indican según la gravedad clínica. La mortalidad es baja, siendo mayor cuando se asocia a anomalías del crecimiento o del desarrollo pulmonar; neumonía por virus respiratorio sincicial (VRS). Estos pacientes deben ser seguidos, debido a que se ha reportado persistencia de alteraciones de la función pulmonar y de la TC de tórax. Presentamos a un lactante menor portador GIP, sospechado por la clínica y la imagenología, diagnosticado mediante biopsia e inmunohistoquímica, con respuesta exitosa al tratamiento con corticoides.

Palabras clave: Niño; Enfermedad pulmonar intersticial; Glicógeno; Virus Respiratorio Sincicial; Neumonía; Insuficiencia Respiratoria.

¹ Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

² Anatomopatólogo. Unidad de Anatomía Patológica. Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

Introducción

La glicogenosis intersticial pulmonar (GIP) es una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) poco frecuente, propia del recién nacido (RN) y del lactante menor, se debe sospechar frente a la presencia de insuficiencia respiratoria inexplicada^{1,2}. Representa una alteración en la maduración de las células mesenquimáticas pulmonares, conteniendo una gran cantidad de glicógeno, denominados lipofibroblastos³⁻⁶, estas células son importantes en la maduración pulmonar durante el período fetal. Sin embargo, en esta patología persisten en el intersticio pulmonar, siendo esenciales para el diagnóstico^{6,7}. Estas células captan el ácido peryódico de Schiff (PAS), se demuestran mediante el estudio inmunohistoquímico (IHQ) para vimentina (marcador del mesénquima) y la diastasa, que degrada el glicógeno. Actualmente la única forma de hacer el diagnóstico es la biopsia pulmonar e IHQ^{4,5}. Por otro lado, no se encuentran depósitos anormales de glicógeno en otros órganos, por lo tanto, esta entidad no se considera una enfermedad de depósito¹.

En la radiografía (Rx) de tórax se pueden apreciar infiltrados difusos, retículos lineales, quistes y opacidades de bordes mal definidos. En la TC de tórax, se pueden observar infiltrados intersticiales, vidrio esmerilado, consolidaciones y quistes⁸.

En la mayoría de los pacientes sólo necesitan oxigenoterapia, en cambio otros requieren VMNI o VMI, frente a la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) y cardiopatía congénita (CC), estas entidades deben ser tratadas^{7,9}.

Se ha reportado beneficio y respuesta exitosa con el uso de glucocorticoides en altas dosis, aunque existen pocos datos disponibles^{4,10,11}.

La mortalidad es baja, siendo mayor si existen trastornos pulmonares, especialmente anomalías del crecimiento o del desarrollo pulmonar, infecciones virales, como la neumonía por VRS^{6,7}.

En estos pacientes se ha demostrado persistencia de alteraciones de la función pulmonar y de las imágenes radiológicas, por lo tanto, se les hace un seguimiento prolongado^{12,13}.

El objetivo de presentar este paciente portador de GIP es ilustrar el cuadro clínico, radiológico e histopatológico, la dificultad en el diagnóstico y describir el resultado del tratamiento, mediante el uso de corticoides.

Caso Clínico

Paciente de 1 año, hijo de padres haitianos, producto de un embarazo de curso fisiológico,

controlado, infección por *Ureaplasma oarvum*, tratada con azitromicina, parto normal, edad gestacional 29 semanas, peso de nacimiento 1.360 g, talla de nacimiento 39 cm. Este paciente nació en otro centro asistencial.

Presentó depresión neonatal e insuficiencia respiratoria, evolucionó con polipnea de 76 ciclos por minuto, retracciones subcostales, no recibió surfactante. La radiografía (Rx) de tórax (Figura 1) mostró imágenes intersticiales difusas, bilaterales, que comprometen hasta la periferia pulmonar. Se conectó a VMI durante 7 días, luego a VMNI por 18 días y posteriormente oxígeno (O₂) mediante naricera por otros 7 días, se diagnosticó displasia broncopulmonar (DBP). Por la gravedad fueron realizados los siguientes exámenes: TC de tórax sin contraste (Figura 2); lavado broncoalveolar (LBA); biopsia pulmonar (Figura 3a, b, c) además estudio IHQ (Figura 3d), obtenida mediante videotoracoscopia (VATS), los resultados se muestran en la Tabla 1. Se llegó al diagnóstico de GIP, asociada a alteraciones del crecimiento, predominio de simplificación alveolar y del desarrollo pulmonar como focos aislados de displasia alveolocapilar con mal rotación de venas pulmonares (DACMRVP). Esta última entidad fue descartada mediante panel genético. Evolucionó en buenas condiciones y el paciente fue dado de alta, con indicación de continuar manejo en nuestro hospital.

A los 4 meses de edad, presentó dificultad respiratoria, los padres deciden consultar en el Servicio de Urgencia de nuestro centro asistencial, donde se observó al paciente con taquicardia de 170 ciclos por minuto, taquipnea de 65 ciclos por minuto y retracciones de partes blandas. Examen pulmonar: murmullo presente, roncus



Figura 1. Rx de tórax a su ingreso (1 mes de edad): imágenes intersticiales reticulonodulares bilaterales que comprometen hasta la periferia pulmonar y zonas quísticas.

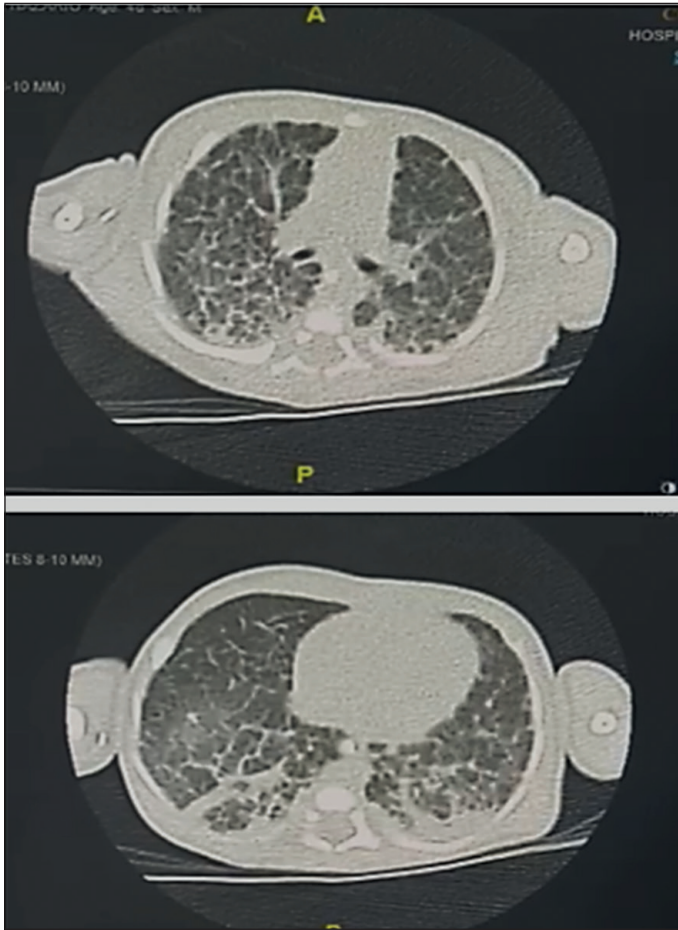


Figura 2. TC de tórax a la edad de 1 mes (corte axial) sin contraste: infiltrados intersticiales, engrosamiento de tabiques, vidrio esmerilado, zonas de condensación en ambos lóbulos inferiores hacia dorsal y zonas quísticas difusas.

Tabla 1. Resultados de exámenes

Tomografía computada de tórax (1 mes)	Lavado Broncoalveolar (1 mes)	Lavado Broncoalveolar (4 meses)	Biopsia pulmonar (1 mes)	Inmuno-histoquímica (1 mes)	Ecocardiograma (4 meses)	Estudio inmunológico (4 meses)
Infiltrados intersticiales.	*VEB (-) *PJ (-)	*virus respiratorios (-)	Simplificación alveolar.	Vimentina (+) en el citoplasma de las células intersticiales	CIA (OS). Estenosis rama pulmonar	Normal
Tabiques engrosados.	*CMV (-) *TBC (-)	*BP (-) *COVID19 (-)	Intersticio engrosado.		HTP (-)	
Vidrio esmerilado. Condensaciones	tinción PAS positiva (+) en macrófagos	*CMV (-) *CT (-)	Células ovoideas y fusadas,			
Quistes.		*PJ (-) Cultivo corriente y de hongos (-)	tinción PAS (+), diastasa sensible Displasia alveolocapilar			

VEB: virus de Epstein Barr; PJ: *Pneumocystis jiroveci*; CMV: citomegalovirus; TBC: tuberculosis; PAS: ácido peryódico de Schiff; BP: *Bordetella pertussis*; COVID 19: coronavirus disease19; CT: *Clamidia trachomatis*; CIA: comunicación interauricular; OS: ostium secundum; HTP: hipertensión pulmonar. *PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa (); edad en se realizó el examen.

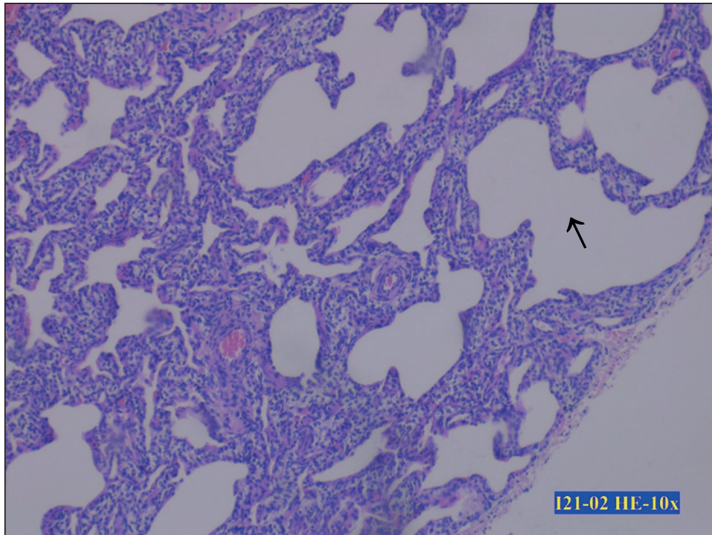


Figura 3a. Histopatología pulmonar (hematoxilina-eosina, 10x). - Parénquima pulmonar con alteración heterogénea de su histoarquitectura, dilatación difusa e irregular de los espacios alveolares (flecha), sin hipertrofia de neumocitos, ni contenido proteináceo en su interior. Cambios vasculares hipertensivos a nivel de la trama vascular distal.

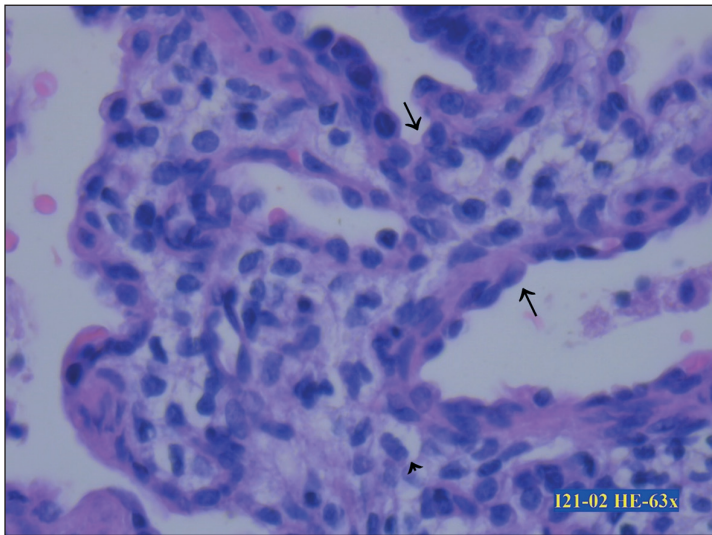


Figura 3b. Histopatología pulmonar (hematoxilina-eosina, 63x). - intersticio engrosado (flechas), a expensas de células ovoideas y fusadas de mediano tamaño y citoplasma claro (lipofibroblastos), sin atipia nuclear (punta de flecha).

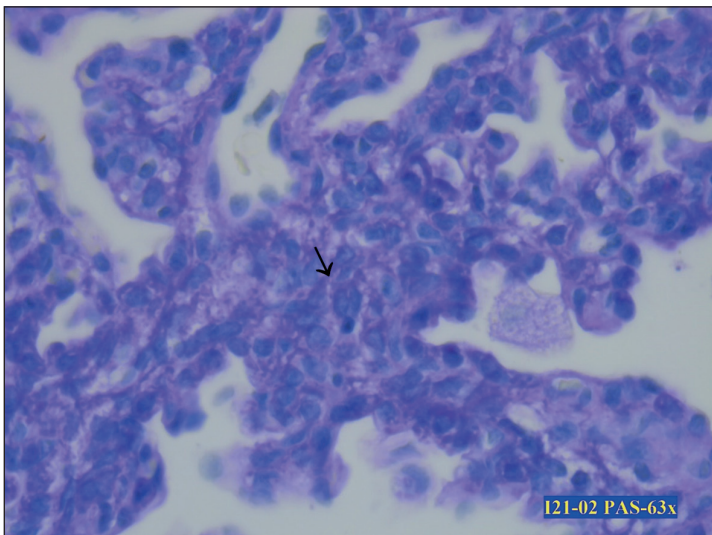


Figura 3c. Histopatología pulmonar (tinción de PAS, 63x). - Depósitos de glicógeno en el interior de las células ovoideas y fusadas (flecha), diastasa sensible.

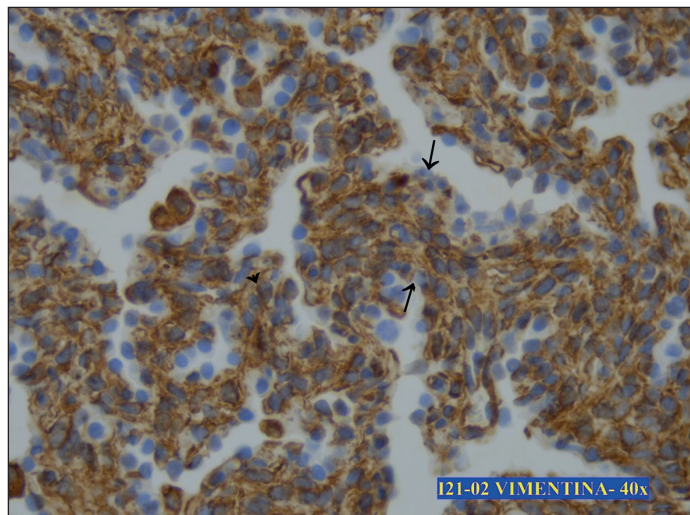


Figura 3d. Estudio inmunohistoquímico (vimentina, 40x): positivo, citoplasma de células intersticiales mesenquimáticas (punta de flecha), tabiques alveolares engrosados (flechas).

y sibilancias en regular cantidad, se administró O₂ 1 L/min por naricera y un esquema abreviado con salbutamol administrado por inhalador de dosis medida (MDI), sin respuesta, se decidió su hospitalización, se solicitó Rx de tórax (Figura 4), inmunofluorescencia (IF) resultando positiva para VRS, cabe destacar que un mes antes el paciente recibió una dosis de palivizumab. Debido al aumento del trabajo respiratorio se indicó cánula nasal de alto flujo (CNAF) durante 2 días. Sin embargo, presentó una respuesta deficiente, se trasladó a UPC, donde se instaló en VMNI por otros 2 días, por refractariedad a la terapia, se conectó a VMI. Se realizó ecocardiograma con Doppler color, estudio inmunológico y nueva fibrobroncoscopia (FBC), cuyos resultados se presentan en la Tabla 1. Se inició tratamiento empírico con ampicilina más cefotaxima.

Por antecedentes de GIP, en el contexto de una neumonía grave por VRS, se usaron 7 bolos de metilprednisolona en días consecutivos (10 mg/kg/dosis), hasta obtener buena respuesta, y luego prednisona, se extubó, estando en VMI durante 10 días, pasó a VMNI durante 2 días, y luego se administró O₂ por naricera, evolucionó en forma satisfactoria, con disminución progresiva del aporte de O₂.

Controlado a las 2 semanas post alta en nuestra unidad, el paciente se mantuvo en buenas condiciones, la Rx de tórax (Figura 5) mostró disminución significativa de los infiltrados intersticiales, la saturometría continua nocturna de O₂ con aire resultó normal, se procedió a suspender el O₂ y se continuó con prednisona hasta completar un mes.

La publicación de este caso clínico cuenta con la aprobación del Comité de Ética de nuestro hospital.

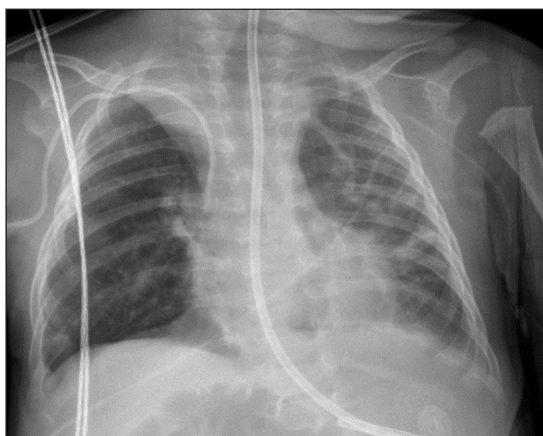


Figura 4. Rx de tórax a los 4 meses de edad: hiperinsuflación severa, imágenes intersticiales bilaterales, con compromiso periférico, atelectasia segmentaria del lóbulo superior derecho (LSD), laminar del lóbulo medio y lóbulo inferior izquierdo (LII).

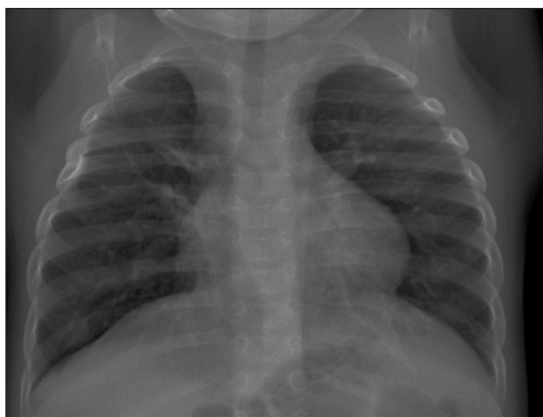


Figura 5. Rx de tórax, control 2 semanas post-alta: hiperinsuflación severa, disminución significativa de los infiltrados intersticiales, atelectasias laminares en LSD y LII (Abreviaturas según Figura 4).

Discusión

Nuestro paciente evolucionó con insuficiencia respiratoria desde época de RN. La Rx de tórax mostró infiltrados intersticiales abundantes, requiriendo VMI y VMNI, con necesidad de oxígeno terapia por más de 1 mes. Se descartaron mediante LBA gérmenes oportunistas y el ecocardiograma con Doppler color no evidenció CC, ni HTP, en tanto el estudio inmunológico fue normal. La TC de tórax resultó ser altamente sugerente de EPI (Figura 2)⁸. La biopsia pulmonar y el estudio IHQ nos llevó al diagnóstico de GIP^{10,11}, revelando lipofibroblastos, células que captaron el ácido peryódico de Schiff (PAS), el estudio IHQ fue positivo para vimentina (marcador del mesénquima) y para la diastasa, que degrada el glicógeno, asociada a alteraciones del crecimiento alveolar, manifestado como simplificación alveolar⁷ y focos aislados de DACMRVP (Figuras 3a, 3b, 3c, 3d). Esta última entidad fue descartada mediante panel genético, lo que con firmó mejor pronóstico⁷.

Posteriormente el paciente fue hospitalizado por una neumonía grave por VRS, presentó insuficiencia respiratoria aguda, requirió VMI. Es destacable que previamente había recibido dos dosis de palivizumab, siendo la última un mes antes. La profilaxis para VRS con palibizumab y actualmente (2024) con Nirsevimab son indispensables.

Respecto al uso de glucocorticoides el tratamiento habitual consiste en pulsos de metilprednisolona 3 días al mes por 6 meses y a veces con uso de corticoides orales entre los pulsos, habiéndose descrito hasta 5 días de pulsos. Sin embargo, frente al contexto de GIP, DBP y neumonía grave por VRS, se decidió, a pesar de que existe escasa evidencia, administrar 7 bolos de metilprednisolona, debido a la gravedad del paciente y luego prednisona durante 1 mes, observándose una evolución exitosa, a pesar que en la biopsia no se evidenció inflamación. La justificación de esta terapia podría deberse a la estimulación de la maduración del tejido pulmonar, aceleración de la apoptosis de los lipofibroblastos, estimulación de la alveolarización y de la producción de surfactante^{6,7}. En nuestro paciente redujo la necesidad de O₂, desde VMI hasta requerir sólo O₂ ambiental^{3,4}. Actualmente el paciente se encuentra en buenas condiciones y continúa sin requerimiento adicional de O₂.

La GIP debe ser sospechada en RN y lactantes menores, frente a la presencia de dificultad e insuficiencia respiratoria o si la gravedad es desproporcionada con la condición coexistente,

como prematuridad o CC, en ocasiones puede presentarse luego de un período inicial de buen estado general. La dificultad respiratoria puede ser producidas por múltiples entidades¹⁻⁴, en el diagnóstico diferencial están las CC, hipoplasia pulmonar, DBP, infecciones, inmunodeficiencias, disquinesia ciliar primaria, fibrosis quística y la EPI, como la hiperplasia de células neuroendocrinas (HCNE), se manifiesta con polipnea, TC de tórax muestra presencia de vidrio esmerilado en el lóbulo medio y llingula e hiperinsuflación de los otros lóbulos, presenta buen pronóstico, tanto esta entidad y como la GIP son clasificadas como condiciones específicas del lactante de etiología no definida¹²⁻¹⁴, últimamente se ha propuesto el término de “espectro de trastornos de dismaduración pulmonar”^{12,13}, por la persistencia en el neonato de células neuroendocrinas y de lipofibroblastos respectivamente, normalmente estas células presentan capacidad proliferativa transitoria, debiendo desaparecer en el período postparto.

Otras EPI también pueden presentar insuficiencia respiratoria en períodos precoces de la vida, como las variantes de las proteínas del surfactante, siendo la B de mal pronóstico, la C de mejor evolución y la ABCA3 de pronóstico variable³, además de los trastornos del desarrollo pulmonar, que presentan mala evolución, como la DACMRVP¹⁴. El diagnóstico diferencial de la dificultad respiratoria en lactantes menores se muestra en la Tabla 2.

Histopatológicamente se ha demostrado la presencia de lipofibroblastos en el intersticio pulmonar, son células mesenquimáticas fusadas y ovoideas, cuya función es estimular la alveolarización y en la homeostasis lipídica, al mediar la transferencia de lípidos hacia los neumocitos tipo 2, para la síntesis de fosfolípidos del surfactante⁶. Se pueden observar zonas parcheadas o difusas, la primera es más frecuente cuando existen asociadas anomalías del crecimiento pulmonar; por otra parte, no se aprecian signos de inflamación, ni fibrosis intersticial. La microscopía electrónica es la técnica de elección, para demostrar las monopartículas de glucógeno en los lipofibroblastos.

La GIP término acuñado por Canakis¹, denominada inicialmente como neumonitis infantil celular intersticial, es una forma infrecuente de EPI, se desconoce su incidencia, prevalencia y etiología, clínicamente puede manifestarse desde taquipnea e hipoxia leve, hasta insuficiencia respiratoria aguda e HTP⁹. Puede ser aislada o asociarse a anomalías del crecimiento pulmonar, como CC, trisomía 21 y a anomalías del desarro-

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de dificultad respiratoria en menores de 3 meses

Causas frecuentes	Causas menos frecuentes
Sepsis	Traqueobroncomalacia
NNN y NAC	Trastorno del desarrollo pulmonar (DACMRVP)
Obstrucción vía aérea alta	Hipoplasia pulmonar
Obstrucción vía aérea baja	Fibrosis quística
Displasia broncopulmonar	Disquinesia ciliar primaria
Cardiopatía congénita compleja	Inmunodeficiencias EPI (HCNE, GIP, variantes del surfactante)

NNN: neumonía neonatal; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; DACMRVP: displasia alveolocapilar con mal rotación de las venas pulmonares; EPI enfermedad pulmonar intersticial; HCNE: hiperplasia de células neuroendocrinas; GIP: glicogenosis intersticial pulmonar.

llo pulmonar, como DACMRVP^{7,9}. En algunas ocasiones se trata de un trastorno oligosintomático o inicialmente asintomático, ocasionando retraso en el diagnóstico^{3,4}.

En relación a enfermedades asociadas, Seidl. et al.⁴ demostraron que un porcentaje significativo de pacientes con GIP presentaban comorbilidades: CC el 72,7%, enfermedades metabólicas el 18,1%, síndrome de heterotaxia con disquinesia ciliar primaria confirmada genéticamente el 9%, con menor frecuencia malacia, simplificación alveolar, hernia o eventración diafragmática, síndromes convulsivos, trastornos del espectro autista, condición de monorreno y displasia septo óptica. En cuanto a la evolución, Sardón et al.⁷ reportaron que aproximadamente la mitad de los pacientes se vuelven asintomáticos después de 2 a 3 años, desde el diagnóstico, la otra mitad todavía presenta algunos síntomas respiratorios, como taquipnea y tolerancia reducida al ejercicio, alrededor del 10% murieron por insuficiencia respiratoria aguda, debida a una infección viral. A largo plazo, con una mediana de 12 años, prácticamente todos los pacientes se encontraban asintomáticos. Sin embargo, las pruebas de función pulmonar mostraban alteraciones en casi todos los pacientes, la mayoría presentó un patrón obstructivo, en cambio el patrón restrictivo fue menos frecuente, por otro lado, la TC de tórax después de 6,5 años reveló una mejoría incompleta^{7,12,13}, debido a esta evidencia los pacientes deber ser seguidos por un tiempo prolongado.

Conclusiones

La GIP es una EPI poco frecuente, se encuentra dentro de las condiciones específicas del lac-

tante de etiología no definida, sólo se observa en RN y lactantes menores, los que pueden presentar desde taquipnea a insuficiencia respiratoria, fuera de proporción en relación a la edad gestacional y no explicable por alguna patología de base, puede presentar asociación a anomalías del crecimiento y desarrollo pulmonar, patología estructural cardíaca, HTP, todo lo cual empeora el pronóstico. La TC de tórax muestra infiltrados intersticiales, vidrio esmerilado y zonas quísticas. La biopsia pulmonar es mandatoria para establecer el diagnóstico, siendo esencial el hallazgo de lipofibroblastos. Tanto la DBP como la GIP son factores de riesgo en el desarrollo de neumonía grave por VRS. La corticoterapia es controvertida, por existir escasas series; sin embargo, se ha reportado respuesta exitosa. En general, el pronóstico es favorable. Finalmente, a largo plazo algunos pacientes pueden presentar alteraciones radiológicas y de la función pulmonar, por lo tanto, se les debe hacer un seguimiento a largo plazo.

Referencias Bibliográficas

- 1.- CANAKIS AM, CUTZ E, MANSON D, O'BRODOVICH H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(11):1557-65.
- 2.- 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.
- 3.- 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;53:1651-8.
- 4.- 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. doi: 10.1016/j.rmed.2018.05.009.
- 5.- GALAMBOS C, WARTCHOW E, WEINMAN JP, ABMAN SH. Pulmonary interstitial glycogenosis cells express mesenchymal stem cell markers. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2000853. doi: 10.1183/13993003.00853-2020
 - 6.- DEUTSCH GH, YOUNG LR. Lipofibroblast phenotype in pulmonary interstitial glycogenosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193: 694-6.
 - 7.- SARDÓN O, TORRENT-VERNETTA A, ROVIRA-AMIGO S, DISHOP MK, FERRERES JC, NAVARRO A, et al. Asolated pulmonary interstitial glycogenosis associated with alveolar growth abnormalities: A long-term follow-up study. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(6):837-46.
 - 8.- 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.
 - 9.- ALKHORAYYEF A, RYERSON L, CHAN A, PHILLIPOS E, LACSON A, ADATIA I. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with pulmonary hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol.* 2013;34(2):462-6.
 - 10.- YONKER LM, KINANE TB. Diagnostic and clinical course of pulmonary interstitial glycogenosis: The tip of the iceberg. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(12):1659-61.
 - 11.- DEUTSCH GH, YOUNG LR. Histologic resolution of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12(6):475-80.
 - 12.- LIPTZIN DR, UDOKO MN, PINDER M, WEINMAN JP, GALAMBOS C, DETERDING RR. Pulmonary interstitial glycogenosis after the first year. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(9):3056-8.
 - 13.- PRESTI S, PARISI G, PAPAIE M, GITTO E, MANTI S, LEONARDI S. Interstitial Lung Disease: “Specific Conditions of Undefined Etiology” Becoming Clear. *Children.* 2022;9:1744. <https://doi.org/10.3390/children9111744>.
 - 14.- DEUTSCH GH, YOUNG LR, DETERDING RR, FAN LL, SHARON DD, JUDY AB, 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.