

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas idiopáticas: Diagnóstico y tratamiento

Julio Maggiolo M.¹, Lilian Rubilar O.¹, Guido Girardi B.²,
Ramiro González V.¹, Selim Abara E.¹, Mónica Parietti B.¹,
Samuel Benveniste D.³, Marcela Santos M.⁴, Sergio González B.⁵

Resumen

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas idiopáticas (EPIDI) en pediatría son poco frecuentes. *Objetivo:* Describir los hallazgos clínicos, radiológicos y el patrón histológico, además de la respuesta al tratamiento en 9 pacientes con EPIDI, enrolados entre los años 1997-2002 en nuestra unidad. *Material y Método:* Los 9 pacientes fueron sometidos a una evaluación de laboratorio e inmunológica, incluyendo estudios microbiológicos mediante lavado broncoalveolar (LBA), con la finalidad de detectar enfermedades sistémicas. El diagnóstico fue hecho por biopsia pulmonar a través de Video Toracoscopia Asistida (VTA). El sitio de la biopsia fue elegido mediante tomografía axial computarizada (TAC) de tórax de alta resolución y corte fino. *Resultados:* Al momento del diagnóstico los pacientes tenían en promedio 5 años de edad, 6 de sexo femenino. Todos presentaban tos, taquipnea, "Velcro" e infiltrados intersticiales en la Rx y en la TAC de tórax. En promedio la latencia en el diagnóstico fue de 3,2 años. Cinco niños iniciaron los síntomas antes de los 3 meses de edad. Tres pacientes tenían una inmunodeficiencia primaria (Síndrome cartílago-pelo, Síndrome velo-cardio-facial y Síndrome hiper Ig M) y uno presentaba una enfermedad autoinmune. La biopsia pulmonar a través de VTA no presentó complicaciones y orientó el diagnóstico en todos los casos. El patrón histopatológico encontrado en la serie fue: 7 neumonitis intersticial crónica inespecífica (NICI), uno neumonitis intersticial linfóide (NIL) y uno neumonitis intersticial descamativa (NID). El paciente con NID recibió pulsos de Metilprednisolona y uno con NICI prednisona, ambos presentaron una breve latencia del diagnóstico y al término de dos meses de tratamiento mostraron remisión completa. Los pacientes que presentaban una inmunodeficiencia primaria durante el tratamiento con prednisona o cloroquina, desarrollaron una fibrosis pulmonar severa, insuficiencia respiratoria y finalmente fallecieron (2 años de evolución). Un niño que en la biopsia sólo se encontró fibrosis no recibió tratamiento. Los otros tres pacientes se mantuvieron estables, tratados con cloroquina más prednisona en dos casos y con prednisona en el otro. *Conclusión:* En esta serie, la biopsia pulmonar a través de VTA, técnica que presentó escasa morbilidad, permitió confirmar el diagnóstico en todos los casos. El pronóstico no se asoció al patrón histopatológico. Las inmunodeficiencias se relacionaron con un mal pronóstico y desarrollo de fibrosis pulmonar progresiva.

(Palabras clave: enfermedades pulmonares intersticiales difusas idiopáticas, video toracoscopia asistida, biopsia, patrón histopatológico).

Rev Chil Pediatr 75 (3); 225-232, 2004

1. Médico. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.
2. Médico. Profesor Asociado de Pediatría. Universidad de Chile. Campus Sur.
3. Médico. Departamento Anatomía Patológica. Hospital Exequiel González Cortés.
4. Médico. Servicio de Cirugía Infantil. Hospital Exequiel González Cortés.
5. Médico. Departamento Anatomía Patológica. Hospital de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo recibido el 18 de noviembre de 2003, devuelto para corregir el 20 de enero de 2004, segunda versión el 6 de mayo de 2004, aceptado para publicación el 17 de mayo de 2004.

Interstitial lung diseases: diagnosis and treatment

Interstitial lung disease (ILD) is rare in childhood. The aim of this study was to describe the clinical, radiological and histological features and treatment responses in 9 patients enrolled between 1997 and 2002 in our clinic. Methods: all patients underwent an extensive laboratory and immunological evaluation to detect systemic disorders, including microbiological studies using bronchio alveolar lavage (BAL). The diagnosis was made using lung biopsy. The biopsy site was selected from a thin cut CT chest scan and performed using video assisted thoracoscopy (VAT). Results: the mean age at diagnosis was 5 years, 6 were girls. All patients had cough, tachypnoea, "velcro" crackles and chest X-ray and CT infiltrates. The average duration of symptoms was 3,2 years. Symptoms started at 3 months in 5 children. 3 children had a primary immunodeficiency (hair-cartilage syndrome, fascial-cardiac-hair syndrome and hyper-IgM syndrome), 1 had a collagen-vascular disease. There were no complications with the VAT biopsy, allowing sufficient material to be obtained for a diagnosis to be made. In 9 children with idiopathic ILD, the histological pattern was chronic interstitial inespecific pneumonitis (CIIP) in 7, linfoid interstitial pneumonitis (LIP) in 1 and desquamative interstitial pneumonitis (DIP) in 1. The child with DIP received pulse methylprednisolone and one case of NICI prednisone alone. After 2 months of treatment both showed a complete remission. Patients with primary immunodeficiency inspite of treatment with prednisone or chloroquine developed extensive pulmonary fibrosis, respiratory insufficiency and finally died, after 2 years of progression. 1 child with biopsy proven fibrosis did not receive treatment. The other 3 patients remained stable, being treated with prednisone and chloroquine in 2 cases, and prednisone alone in 1. Conclusion: In our series, VAT lung biopsy confirmed the diagnosis in all cases, the prognosis was not associated with histological pattern and immunodeficiency was associated with a worst prognosis with the development of pulmonary fibrosis.

(Key words: *interstitial lung disease, video-assisted thoracoscopy, biopsy, histology pattern).*
Rev Chil Pediatr 75 (3); 225-232, 2004

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas crónicas (EPIDC) en pediatría constituyen un grupo heterogéneo de numerosas entidades, muchas de ellas de causa reconocible y que se manifiestan clínicamente con tos, polipnea, "Velcro", hipoxemia, al menos durante 2 meses, más infiltrados intersticiales difusos persistentes en la Rx tórax y en la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax¹⁻⁴. Los antecedentes clínicos asociados a procedimientos de laboratorio específicos permiten llegar al diagnóstico en la mayor parte de los casos, por ejemplo la neumonitis por aspiración crónica con hallazgo de lipófagos en el lavado broncoalveolar (LBA)^{1,2,5,6}. Existe sin embargo, un pequeño grupo de desórdenes en los cuales se hace necesario considerar la biopsia pulmonar (BP), para obtener el diagnóstico^{7,8}. En este grupo se encuentra a las llamadas enfermedades pulmonares intersticiales difusas idiopáticas (EPIDI), representadas por entidades que tienen histo-

logía específica, principalmente en adultos, no encontrándose tan claramente en niños y que corresponden entre otras, a la neumonitis intersticial usual (NIU), neumonitis intersticial descamativa (NID) y neumonitis intersticial linfóide (NIL)^{1,3,9}. Otro grupo de EPIDI está constituido por aquellas entidades con histología inespecífica y que son las más frecuentes de encontrar en pediatría, se les reconoce como neumonitis intersticial idiopática inespecífica de la infancia o neumonitis intersticial crónica de la infancia (NICI)^{1-4,10}.

Si bien se acepta que la BP a cielo abierto es el método de elección para realizar el diagnóstico en las EPIDI, debido a ser un procedimiento invasivo, con morbilidad y mortalidad asociadas^{7,8} se ha eludido este examen en hospitales pediátricos y se ha optado por la BP a través de videotoracoscopia asistida (VTA), una vez que se ha implementado dicho procedimiento. La BP a través de VTA obtiene resultados comparables a la BP a cielo abierto, con menores tiempos operatorios y de hospitalización, con

escasa morbilidad asociada^{7,11,12}. Desde que se dispone de la técnica en nuestro hospital se ha realizado el examen a todos los niños con EPID presumiblemente idiopática.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, radiológicas, el patrón histológico, además de la respuesta al tratamiento, en 9 pacientes con EPIDI.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron 9 niños controlados en la Unidad de Neumología del Hospital Exequiel González Cortés, quienes entre los años 1997-2002 presentaron EPID presumiblemente idiopática y en los cuales se consideró necesario efectuar una BP a través de VTA.

Los 9 niños, 6 de sexo femenino, cursaban una EPID de duración variable. En ellos, tanto por la clínica y/o apoyo de laboratorio se pudo razonablemente descartar entidades tales como: aspiración de contenido gástrico, antecedente de neumonía por adenovirus, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, hem siderosis pulmonar, tuberculosis miliar.

A través de la TAC de tórax de alta resolución y corte fino en la mayoría de ellos, se eligió el sitio de la biopsia^{13,14}. El acto operatorio se efectuó por el equipo quirúrgico de nuestro hospital y sus detalles técnicos son motivo de otra presentación.

Las muestras obtenidas fueron procesadas en el laboratorio de Anatomía Patológica de nuestro Hospital y/o del Hospital de la Pontificia Universidad Católica. Cada biopsia fue analizada por al menos dos patólogos^{1,5,10}.

El LBA sólo se usó para descartar enfermedades de causa conocida y no para orientación histológica^{5,6,15,16}.

En esta revisión retrospectiva se aplicaron los siguientes criterios de evaluación:

A. Diagnóstico histológico.

B. Orientación del tratamiento. Existen diversos reportes que indican que a mayor componente inflamatorio encontrado en la biopsia, la respuesta a los corticoides es mejor^{3,10,17,18}. En presencia de fibrosis pulmonar intensa la respuesta a cualquier tratamiento es mala, en cambio en la fibrosis leve o moderada sería útil el uso de cloroquina^{10,19-21}. Por todo lo anterior, se revisó la aplicación de los siguientes esquemas terapéuticos:

1. Prednisona (P): dosis 2 mg/kg/día durante 8 semanas y luego según respuesta,

se pasó a días alternos hasta completar 6 meses.

Metilprednisolona (Mp): bolos 10 mg/kg/día durante 3 días, mensuales por 2 meses y se continuó hasta 6 meses según respuesta. Se recomienda como mejor opción que la prednisona, debido a menores efectos colaterales.

Éstos dos últimos medicamentos se usan ante la presencia de inflamación de cualquier grado en la biopsia.

2. Cloroquina (Cl): dosis 10 mg/kg/día por 3 meses y según respuesta se completó por 6 meses. Se usó ante la presencia de fibrosis leve a moderada.

3. Prednisona + Azatioprina (A): dosis 1 mg/kg/día por 3 meses y luego se completó por 6 meses. En casos de intensa inflamación y escasa fibrosis.

4. Prednisona + Cloroquina: durante 3 meses y luego se completó por 6 meses, según respuesta. En casos de predominio de fibrosis sobre la inflamación.

C. Resultados del tratamiento: Se evaluó a las 8 semanas, 3 meses y 6 meses:

- Mejoría clínica: disminución o cese de la disnea y polipnea; disminución o cese del aporte de O₂ adicional; reversión del cor pulmonale.
- Mejoría radiológica: disminución parcial o completa de los infiltrados pulmonares.
- Calidad de vida: disminución o cese de las hospitalizaciones; retorno a la escolaridad.
- Reacciones adversas a medicamentos (RAM): Sólo se consideró a las RAM severas tales como: episodios de infecciones graves o sepsis, retinopatía, glaucoma, shock, hemorragia digestivas.

De acuerdo a los puntos anteriores, se consideró el resultado:

- BUENO (B): Si al término de 6 meses se lograba mejoría clínica. Mejoría completa y/o parcial en la radiología y sin RAM severas.

- MALO (M): Empeoramiento de la enfermedad; RAM severas; fallecimiento.

- PARCIAL (P): Mejoría clínica parcial; disminución del número de hospitalizaciones; sin RAM severas.

- SIN RESPUESTA (SR): Persistencia de la enfermedad; sin RAM severas.

El tipo de estudio fue descriptivo, retrospectivo.

RESULTADOS

Nuestra serie estuvo constituida por 9 niños, 6 de sexo femenino, con una edad promedio de 5 años al momento del diagnóstico (7 meses a 13 años), presentaron una latencia del diagnóstico en promedio de 3,2 años (0 meses a 13 años), 5 iniciaron los síntomas antes de los 3 meses de edad.

Todos los pacientes presentaron tos, taquipnea, "Velcro" y en cinco de ellos existió dependencia de O₂ por más de dos meses. Rx tórax y TAC de tórax mostraron infiltrados reticulares, lineales, nodulares, en vidrio esmerilado, y en tres, fibrosis pulmonar (figuras 1-4).

En siete pacientes el diagnóstico anatómopatológico fue NICI, en uno NID y en el otro NIL, no relacionado con SIDA, este último era portador de una enfermedad autoinmune.

Dos niños uno con NICI y el otro con

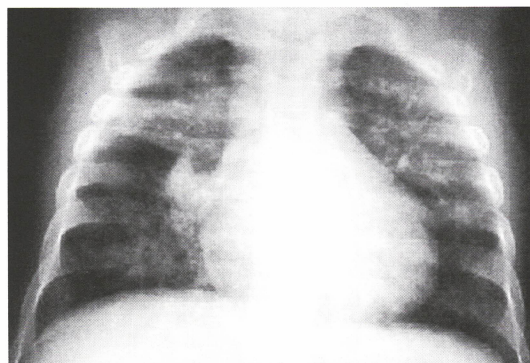


Figura 1. Rx tórax: Extenso infiltrado reticular que compromete ambos lóbulos superiores e inferior derecho hasta la periferia (paciente 3).

NID presentaron una breve latencia del diagnóstico, siendo tratados en forma precoz, con buena respuesta terapéutica, tanto clínica como radiológica (figuras 2 y 4).

Tres pacientes, todas de sexo femenino y con NICI presentaban una inmunodeficiencia primaria asociada, además de oxígeno dependencia y en dos existía hipertensión pulmonar (HTP), con mala respuesta al tratamiento, desarrollaron una fibrosis pulmonar severa y finalmente fallecieron. Un paciente que en la biopsia sólo se encontró fibrosis no recibió tratamiento, los otros tres niños se mantuvieron estables.

No hubo morbilidad importante, ni mortalidad asociadas a la BP a través de VTA, incluso en niños con HTP. En la tabla 1 se presentan los principales antecedentes clínicos, diagnósticos histopatológicos, tratamientos empleados y resultados terapéuticos.

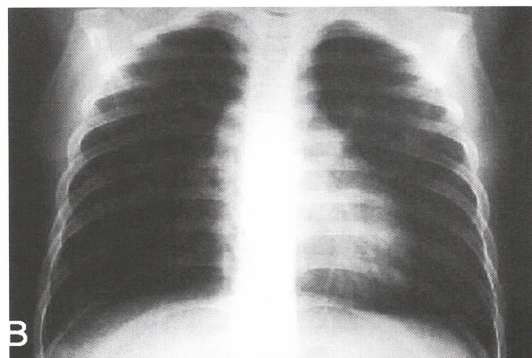
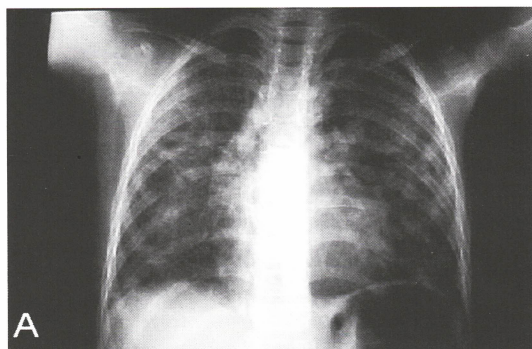


Figura 2. A: Rx tórax: Extenso infiltrado reticular y lineal que compromete la totalidad de ambos campos pulmonares hasta la periferia, confluyente hacia las zonas centrales, semejando edema pulmonar (pre-tratamiento) (paciente 5). B: Rx tórax: Reducción significativa del infiltrado reticular y lineal (post-tratamiento) (paciente 5).



Figura 3. TAC tórax: Muestra a nivel subcarinal extenso compromiso en vidrio esmerilado y nódulos con zonas de atrapamiento aéreo (paciente 3).

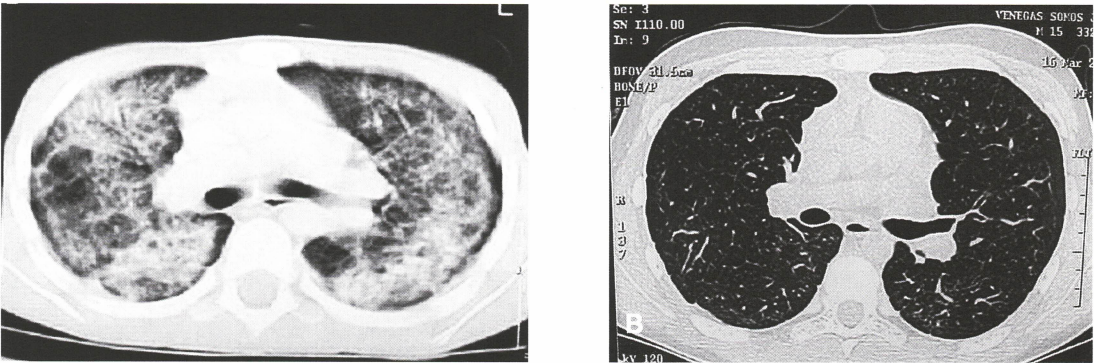


Figura 4. A: TAC tórax: Muestra a nivel subcarinal extensas zonas de consolidación nodular (pre-tratamiento) (paciente 5). B: TAC tórax: Se observa a nivel subcarinal escaso infiltrado intersticial micronodular difuso bilateral, de carácter residual (post-tratamiento) (paciente 5).

Tabla 1. Antecedentes clínicos, histopatológicos y tratamiento

Paciente	Edad del Diagnóstico	Edad inicio Enfermedad	Antecedentes	Diagnóstico Histopatológico	Tratamiento	Resultado
1	1 año 6 meses	8 meses	Sd. Cartílago pelo. HTP O ₂ dep.	NICI	P+A	M
2	13 años	2 meses	Enfermedad Autoinmune	NIL	P	SR
3	1 año 4 meses	3 meses	HTP O ₂ dep.	NICI	P+CI	SR
4	7 meses	15 días	Sd. velo-cardio-facialHTP O ₂ dep.	NICI	CI	M
5	9 años	9 años	Ninguno	NICI	P	B
6	3 años	1 mes	O ₂ dep. Cor Pulmonale	NICI	P+CI	P
7	8 años	3 meses	Cavernomatosis portal	NICI	Ninguno	SR
8	5 años	1 año 8 meses	Sd. Hiper IgM O ₂ dep.	NICI	CI	M
9	4 años 5 meses	4 años 5 meses	Tu Willms	NID	Mp	B

NICI= neumonitis intersticial crónica de la infancia (inespecífica); NIL= neumonitis intersticial linfoide; NID= neumonitis intersticial descamativa: P= prednisona; A= azathioprina; CI= cloroquina; Mp= metilprednisolona; M= malo; B= bueno; P= parcial; SR= sin respuesta. Sd= síndrome; HTP= hipertensión pulmonar; O₂ dep= oxígeno dependiente; Tu= tumor.

En relación a las RAM se evidenció un notable aumento en las hospitalizaciones por infecciones graves en el grupo de los inmunosuprimidos, en los demás niños no hubo RAM severas.

DISCUSIÓN

Esta serie estuvo constituida por pacientes con EPIDI, diagnosticados mediante BP a través de VTA, técnica que presentó escasa morbilidad, siendo la NICI el patrón histopatológico más frecuentemente encontrado.

Las EPIDC constituyen un grupo heterogéneo de muchas entidades, la mayoría de causa conocida y las restantes de naturaleza idiopática (EPIDI), a su vez estas últimas pueden presentar histopatología específica, tales como NIU, NID y NIL o histología inespecífica (NICI)^{1-3,9}, siendo ésta la modalidad más frecuente de encontrar en niños. Las EPIDI en pediatría son entidades de difícil diagnóstico por ser poco frecuentes, sólo se describen en la literatura internacional casos aislados o series más grandes en varios años de seguimiento^{1-3,10}, en Chile existe un sólo caso clínico publicado²². Además presentan síntomas inespecíficos, debiendo sospecharse en pacientes con tos, retracciones, polipnea, crepitaciones, hipoxemia durante al menos dos meses de evolución¹⁻⁴, especialmente en lactantes menores. En esta casuística todos presentaron los síntomas señalados y 5 niños los iniciaron antes de los 3 meses de edad, lo que coincide con la literatura^{3,10}.

Las Rx tórax y TAC tórax muestran infiltrados intersticiales difusos bilaterales, de tipo reticular, nodular, lineal, siendo la forma de presentación más frecuente, tal como se evidenció en esta serie. Se describen otros patrones como infiltrados mixtos intersticiales y alveolares o infiltrados de predominio alveolar y otros hallazgos inespecíficos como hiperinsuflación pulmonar (figuras 1-4). Estas manifestaciones radiológicas no se correlacionan con el tipo ni la severidad de los cambios histológicos, ni con las pruebas funcionales, como tampoco con la respuesta al tratamiento, pudiendo confundirse con otras patologías como daño pulmonar crónico post viral^{1-3,10}.

La TAC de alta resolución y corte fino es más útil que la Rx tórax para evidenciar la

extensión y severidad del proceso (figuras 3, 4), por lo que mediante esta técnica radiológica se decidió el sitio de la biopsia, lo cual está descrito^{13,14}.

Si bien se usó el LBA en forma limitada, sólo para descartar entidades de causa conocida y no para orientación histológica, es importante su utilidad dado que el rendimiento en EPIC pediátrica es de un 17 a 30%^{3,5,6,17}. El recuento celular normal ha sido estandarizado en niños. Encontrar más de un 20% de linfocitos es útil el NIL, sarcoidosis y neumonía por hipersensibilidad, más de un 2% de eosinófilos es sugerente de Sd. de Churg Strauss o toxocariasis^{5,15}.

El método de elección para el diagnóstico de las EPIDI es la BP a cielo abierto, con un rendimiento en pediatría entre 62 a 82%, siendo más bajo en niños menores de dos años^{3,7}, pero presenta morbilidad y mortalidad en un porcentaje considerable⁸.

Se practicó una BP a través de VTA, procedimiento validado aunque no reportado en niños en el medio nacional, el cual tiene resultados semejantes a la técnica a cielo abierto, con menos complicaciones, menor duración de permanencia del drenaje pleural, menor tiempo operatorio, como también menor estadía hospitalaria^{7,11,12}. En esta serie hubo escasa morbilidad, incluso en pacientes con HTP, y no hubo mortalidad asociada al procedimiento. La BP a través de VTA condujo al diagnóstico en todos los pacientes. El patrón anatomopatológico encontrado en la mayoría fue NICI, este último resultado es concordante con lo publicado en la literatura, en que menciona que la forma inespecífica es la más frecuente en pediatría^{1-4,10}. Desde el punto de vista histopatológico en la NICI se observa disminución en el número de alvéolos, con aumento del grosor de la pared y de los tabiques alveolares, proliferación de neumocitos tipo II (figura 5). La existencia de macrófagos dentro de los alvéolos en forma difusa se observa en la NID y la hiperplasia linfoide en la NIL. La proliferación de fibroblastos o depósitos de colágeno indican la presencia de fibrosis. Las inclusiones virales o el compromiso predominantemente bronquiolar orientan hacia otras etiologías, como daño pulmonar crónico post viral, displasia broncopulmonar.

El tratamiento de las EPIDI aún no ha sido estandarizado en niños, no existiendo estudios controlados. Se reportan resultados variables, las razones de estas diferen-

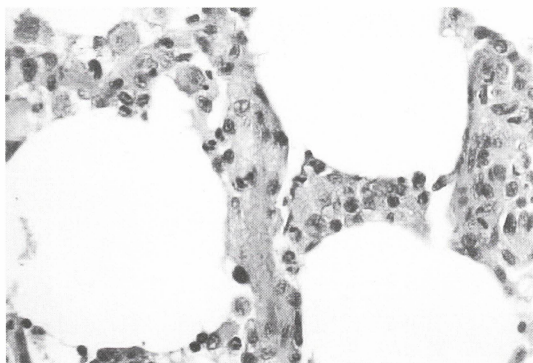


Figura 5. Biopsia pulmonar: tabique alveolar engrosado, con marcado incremento de tejido conectivo fibroso. Aumento de 40, con tinción tricrómico de Van Gieson (paciente 3).

cias no están claras, tal vez reflejan la naturaleza heterogénea de estas entidades. Se ha usado una amplia gama de agentes terapéuticos, cuya finalidad es reducir la inflamación. Generalmente, se inicia con prednisona a razón de 2 mg/kg/día por aproximadamente 2 meses y luego se ajusta la dosis según la respuesta observada^{1,10}, este esquema fue utilizado en 2 pacientes, obteniéndose buena respuesta en sólo un niño. Una alternativa son los bolos de metilprednisolona^{10,17,18}, los cuales fueron aplicados en un paciente con resultado exitoso. La cloroquina sugerida en casos de predominio de fibrosis sobre la inflamación en la biopsia, sola o en combinación con la prednisona también ha sido utilizada en las EPID^{10,19-21}. En la actual serie, 2 niños recibieron sólo cloroquina, y 2 asociada con corticoides, sin obtener los resultados esperados. El esquema prednisona más azatioprina usado en un niño con intensa inflamación, no tuvo éxito^{10,15}. Un paciente no recibió tratamiento porque en la biopsia sólo se encontró fibrosis.

El pronóstico de las EPID en general es malo, con una mortalidad de 7 a 60%^{1,3,17,23}.

Se han reconocido como factores de mal pronóstico: la pobre respuesta inicial a esteroides; el diagnóstico retardado (en promedio 3 meses); el inicio tardío del tratamiento en aproximadamente 7 meses luego del comienzo de los síntomas; niños pequeños; la presencia de HTP, y la fibrosis avanzada con menor componente inflamatorio en la biopsia^{22,23}. Sólo dos de nuestros pacientes no presentaban ninguno de estos facto-

res, tuvieron una forma de inicio agudo, con una breve latencia del diagnóstico, recibieron precozmente prednisona y metilprednisolona respectivamente con remisión completa, tanto clínica como radiológica (figuras 2 y 4).

Se menciona que en entidades que presentan inmunodeficiencia, como el SIDA o procesos autoinmunes y linfoproliferativos es más frecuente la NIL^{3,4,10}, en esta serie 3 pacientes tenían inmunodeficiencia, en todos ellos la biopsia correspondió a NICI, sólo en la niña que presentó un síndrome autoinmune en la biopsia se encontró una NIL. En los pacientes inmunosuprimidos el compromiso pulmonar progresivo los llevó al deceso, independiente del tratamiento recibido.

En resumen esta serie representa la primera descripción de casos de EPIDI pediátrica en Chile. La BP a través de VTA presentó escasas complicaciones, confirmó el diagnóstico y orientó el tratamiento. Las EPIDI tienen mal pronóstico, especialmente en inmunocomprometidos, es mejor en las formas de inicio agudo, con diagnóstico y tratamiento precoz.

Finalmente, se recomienda practicar BP a través de VTA en niños con sospecha de EPIDI, sería ideal poder contar con más reportes de casos, para así tener un registro nacional de esta patología.

REFERENCIAS

- 1.- Fan LL, Langston C: Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184-96.
- 2.- Bokulic RE, Hilman BC: Interstitial lung disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 543-67.
- 3.- Fan L, Mullen A, Brugman S, et al: Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr* 1992; 121: 867-72.
- 4.- Langston C, Fan L: The spectrum of interstitial lung disease in childhood. *Pediatr Pulmonol* 2001; 23: 70-3.
- 5.- Fan L, Lum Lung M, Wagener J: The diagnostic value of bronchoalveolar lavage in immunocompetent children with chronic diffuse pulmonary infiltrates. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 8-13.
- 6.- Ronchetti R, Midulla F, Sandstrom T, et al: Bronchoalveolar lavage in children with chronic diffuse parenchymal lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 395-402.

- 7.- *Fan L, Kozinetz C, Wojtczak H*: Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. *J Pediatr* 1997; 131: 565-9.
- 8.- *Kramer M, Berkman N, Mintz B*: The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 198-202.
- 9.- *Liebow AA, Steer A, Billingsley JG*: Desquamative interstitial pneumonia *Am J Med* 1965; 39: 369-404.
- 10.- *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.
- 11.- *Rothemberg SS*: Thoracoscopy in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 1994; 3: 277-82.
- 12.- *Rothemberg SS, Wagener JS, Chang JHT, Fan L*: The safety and efficacy of thoracoscopic lung biopsy for diagnosis and treatment of infants and children. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 100-4.
- 13.- *Spencer DA, Alton HM, Raafat F, et al*: Combined percutaneous lung biopsy and high resolution computed tomography in the diagnosis and management of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 111-6.
- 14.- *Lynch D, Hay T, Newell J, et al*: Pediatric diffuse lung disease: Diagnosis and classification using high-resolution. *CT AJR* 1999; 173: 713-7.
- 15.- *Hilman B*: Guest Editorial. Diagnosis and treatment of ILD. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 1-7.
- 16.- *Regelmann W, Elliot G*: Brochoalveolar lavage. En Hilman B. "Respiratory diseases in children". Ed 1993; 116-22.
- 17.- *Osika E, Muller M Boccon-Gibod L*: Idiopathic pulmonary fibrosis in infants. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 49-54.
- 18.- *Desmarquest P, Tamalet A, Fauroux B, et al*: Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 332-8.
- 19.- *Balasubramanyan N, Murphy A, O'Sullivan J*: Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 55-61.
- 20.- *Avital A, Godfrey S, Maayan Ch*: Chloroquine treatment of interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 356-60.
- 21.- *Leahy F, Pasterkamp H, Tal A*: Desquamative interstitial pneumonia responsive to chloroquine. *Clin Pediatr* 1985; 24: 230-2.
- 22.- *Caussade S, Navarro H, González S, et al*: Enfermedad pulmonar intersticial crónica en un lactante. Caso clínico. *Rev Chil Enf Respir* 1999; 15: 191-8.
- 23.- *Fan L, Kozinetz C*: Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 939-42.