

## Diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial en la infancia

J.R.Villa Asensi

Sección de Neumología. Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54 [Supl 2]: 9-13)

### INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) en la infancia constituye un verdadero reto para el neumólogo infantil. Las EPI son poco frecuentes en adultos y podemos considerarlas casi excepcionales en el niño, las series más amplias no superan el medio centenar. En un reciente estudio multicéntrico europeo se han logrado reunir 131 pacientes entre 38 centros (se había encuestado a 187 centros)<sup>1</sup>. Dada la rareza y las diversas clasificaciones empleadas de estas enfermedades no existen estadísticas válidas respecto a su prevalencia o incidencia. Bajo la denominación de EPI se agrupan un conjunto muy heterogéneo de enfermedades pulmonares subagudas y crónicas que tienen en común el producir un proceso inflamatorio crónico con lesión difusa del parénquima pulmonar afectando al intersticio, epitelio y espacios alveolares y al endotelio capilar. Como vemos no sólo está afectado el intersticio, por lo que el término enfermedad pulmonar intersticial puede producir confusión, motivo por el cual algunos autores prefieren denominar a este grupo de enfermedades: enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa<sup>2</sup>. La morbilidad y mortalidad asociadas a EPI pediátrica es elevada, la mortalidad general está alrededor del 14-39% y es mayor en los niños menores de 1 año<sup>3</sup>.

El paciente típico con EPI es un niño que se presenta con insuficiencia respiratoria progresiva e infiltrados pulmonares difusos en la radiografía. Pero existen otras patologías que pueden presentarse del mismo modo como las infecciones, la aspiración crónica, las enfermedades cardiológicas y la enfermedad pulmonar vascular<sup>4</sup>.

Las diversas enfermedades que pueden inducir una EPI comparten unas características clínicas, radiológicas e histológicas muy similares pero la etiología es muy amplia.

### CLASIFICACIÓN

Esta enfermedad puede clasificarse según datos clínicos o histológicos. La evolución de la enfermedad puede definirse como aguda o crónica, se define como enfermedad

pulmonar intersticial crónica a la que dura más de 6 meses. Otro criterio que suele utilizarse para su clasificación es el de causa conocida o desconocida (idiopática) o asociada a otros procesos (tablas 1, 2 y 3)<sup>5</sup>.

Desde el punto de vista histopatológico, la clasificación más utilizada ha sido la propuesta por Liebow et al<sup>6</sup> basada en el tipo celular predominante que participa en el en-

TABLA 1. Causas conocidas de EPI en niños

<b>Infecciones</b> Virus, <i>Chlamydia species</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
<b>Inhalantes ambientales</b> Sustancias tóxicas, polvos orgánicos, polvos inorgánicos, gases
<b>Efectos tóxicos de la radiación o fármacos</b> Bleomicina, busulfán, methotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, nitrosoureas, arabinósido de citosina, 6-mercaptopurina, vinblastina u otros fármacos como nitrofurantoina, penicilamina o sales de oro
<b>Enfermedades neoplásicas</b> Leucemia, histiocitosis X
<b>Enfermedades de depósito y lipoidosis</b> Hermansky-Pudlak, Gaucher, Niemann-Pick
<b>Fibrosis quística</b>
<b>Alteraciones degenerativas</b> Microlitiasis alveolar idiopática
<b>Síndromes neurocutáneos con EPI</b> Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, ataxia-telangectasia

TABLA 2. EPI en niños de causa desconocida

<b>Neumonitis intersticial usual</b> Fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis fibrosante criptogenética
<b>Sarcoidosis</b>
<b>Hemosiderosis pulmonar</b>
<b>Proteinosis alveolar</b>
<b>Infiltrados pulmonares con eosinofilia</b>

TABLA 3. EPI asociadas a otras enfermedades

<b>Colagenosis</b>
Artritis reumatoide, dermatomiositis, esclerodermia, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de Sjögren, síndrome de Behçet
<b>Vasculitis pulmonares</b>
Poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis linfomatoide, vasculitis por hipersensibilidad
<b>Enfermedad hepática</b>
Hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria
<b>Enfermedades intestinales</b>
Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn
<b>EPI en relación con fallo de otros órganos</b>
Insuficiencia cardíaca crónica izquierda, shunt intracardíaco izquierda-derecha crónico, insuficiencia renal crónica con uremia
<b>Amiloidosis</b>
<b>Otras enfermedades:</b>
Enfermedad injerto contra huésped
SDR del adulto en fase de recuperación
Síndrome de Goodpasture
Síndrome hipereosinofílico
Enfermedad venooclusiva pulmonar

TABLA 4. Clasificación patológica de las EPI pediátricas

Neumonitis intersticial usual
Neumonitis intersticial descamativa
Neumonitis intersticial linfoide
Neumonitis intersticial aguda
Neumonitis de células gigantes
Neumonitis intersticial inespecífica
Neumonitis crónica de la infancia

grosamiento de la pared alveolar. Este autor clasifica esta enfermedad en: neumonitis intersticial usual, neumonitis intersticial descamativa, neumonitis intersticial de células gigantes, neumonitis intersticial de células plasmáticas, neumonitis intersticial linfoide y bronquiolitis obliterante con neumonitis intersticial<sup>6</sup>. Muchos autores dudan de incluir el último proceso bajo la denominación de enfermedad pulmonar intersticial. Con el tiempo se han excluido de las formas idiopáticas la neumonía de células gigantes y la intersticial linfoide; la primera es, en muchas ocasiones, una manifestación patológica de la neumoconiosis por metales pesados y la segunda se asocia fundamentalmente con el SIDA<sup>7</sup>. También existen dudas de si la neumonía usual y la descamativa son o no un continuo de la respuesta inflamatoria pues en algunos pacientes se han encontrado lesiones de ambos tipos al mismo tiempo o de forma evolutiva<sup>8</sup>. Más recientemente Katzenstein et al han propuesto una nueva clasificación en la que se incluye la neumonitis intersticial aguda y la neumonitis intersticial

inespecífica<sup>9</sup>. Muchos patólogos encuentran dificultades para aplicar esta clasificación de adultos en niños. La clasificación de las EPI idiopáticas más aceptada hoy día en niños es la de la tabla 4<sup>10</sup>.

El aspecto histológico de la neumonía intersticial usual es de una gran heterogeneidad de las lesiones desde inflamación alveolar hasta fibrosis intersticial difusa. En una biopsia pulmonar pueden observarse lesiones en los diversos estadios evolutivos junto a otras zonas del pulmón aparentemente sanas. Es muy rara en niños y probablemente muchos de los casos descritos hoy día se diagnosticarían de neumonitis intersticial inespecífica.

La neumonitis intersticial descamativa se caracteriza por un proceso inflamatorio inicialmente homogéneo con abundantes macrófagos intraalveolares. Esta enfermedad es rara pero bien caracterizada en niños, la mayoría de los casos se han descrito en niños menores de 1 año y en niños no se ha encontrado la asociación con el tabaquismo típica del adulto. La mortalidad de esta enfermedad es alta. Se han descrito casos familiares de neumonía intersticial descamativa de presentación durante la lactancia y con evolución generalmente fatal pero que puede responder al tratamiento con cloroquina<sup>11</sup>.

La neumonitis intersticial linfoide está en relación estrecha con el sida y con algunas conectivopatías. Esta enfermedad se caracteriza por la infiltración del intersticio por un grupo policlonal de linfocitos y células plasmáticas. En muchos aspectos es parecida a la neumonitis intersticial inespecífica pues en ésta también existe infiltrado del intersticio por linfocitos y células plasmáticas.

La neumonitis intersticial aguda no ha sido descrita en niños.

Más recientemente se ha introducido el término de neumonitis crónica de la infancia para referirse a un patrón histológico específico que aparece en algunos lactantes con patología intersticial pulmonar. En estos pacientes la biopsia pulmonar se caracteriza por un engrosamiento marcado de los septos alveolares, importante hiperplasia de neumocitos alveolares y un exudado alveolar que contiene numerosos macrófagos y focos de desechos de eosinófilos<sup>12</sup>. Estos hallazgos histológicos podrían reflejar la existencia de una neumonía de resolución lenta o recidivante sobre un pulmón inmaduro o con una alteración del desarrollo. No está claro que represente una enfermedad diferente sino más bien una forma de responder a una lesión de un pulmón en desarrollo<sup>10</sup>.

## CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser sutiles y poco específicas. La clínica puede variar desde un paciente completamente asintomático con radiografía compatible con el proceso hasta la más característica de tos de comienzo insidioso, disnea, taquipnea e intolerancia al ejercicio. Algunos niños con síntomas característicos de enfermedad pulmonar intersticial pueden tener inicialmente

radiografías normales. La disnea suele ser el síntoma respiratorio más frecuente. En los lactantes podemos encontrar dificultad respiratoria con la alimentación y en los niños mayores intolerancia al ejercicio. La tos es improductiva y no suele impedir el sueño. En ocasiones se acompaña de dolor torácico. Durante la evolución la disnea aparece también durante el reposo y finalmente hay ortopnea. El inicio de la enfermedad suele ser insidioso, la taquipnea es uno de los signos más llamativos, en ocasiones con tiraje intercostal o subcostal leves. En la exploración física lo más llamativo es una auscultación pulmonar con estertores secos de timbre bajo y discontinuos que dan la impresión del despegamiento del Velcro.

### DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN NIÑOS

En un niño sin antecedentes neonatales respiratorios con taquipnea, tiraje intercostal y estertores secos, cuando se excluyen otras enfermedades respiratorias como fibrosis quística, debe sospecharse siempre la existencia de enfermedad pulmonar intersticial. En la tabla 5 se indican algunas de las pruebas complementarias necesarias para descartar otras enfermedades respiratorias en todo niño con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial.

La principal herramienta para el diagnóstico diferencial de las EPI es la historia clínica. En primer lugar deberemos valorar si es un problema agudo (deberemos descartar en primer lugar un proceso infeccioso) o crónico. ¿Es un paciente inmunodeprimido o inmunosuficiente? ¿Está diagnosticado de otra enfermedad que pueda asociarse a EPI (tabla 3)?; debemos realizar una anamnesis por aparatos detallada para buscar síntomas de otras enfermedades no pulmonares. Se debe hacer un interrogatorio exhaustivo sobre el contacto con polvos orgánicos (principalmente contacto con aves) o inorgánicos. Evaluación de los fármacos que ha utilizado el paciente, historia de radioterapia o trasplante de médula ósea (enfermedad injerto contra huésped crónica).

En la exploración física, además de los signos pulmonares descritos, deberemos descartar la existencia de signos que alerten de la existencia de otras enfermedades como lesiones en piel en las vasculitis, hepatomegalia, signos de insuficiencia cardíaca, etc.

La analítica elemental permitirá valorar si existe anemia, con lo cual deberíamos descartar la existencia de sangrado a nivel pulmonar o hemorragias, neutropenia característica de los pacientes inmunodeprimidos, signos bioquímicos de afectación hepática o de insuficiencia renal, hemáties en orina que deberían hacer pensar en vasculitis con participación renal (enfermedad de Wegener). Cuando sospechemos la presencia de una neumonitis por hipersensibilidad, la presencia de precipitinas específicas en suero ayudará en el diagnóstico. Otras pruebas analíticas como la presencia de diversos anticuerpos ayudará a descartar la existencia de colagenosis o vasculitis.

TABLA 5. Diagnóstico diferencial de las EPI en niños

<b>SIDA</b>
Anticuerpos y antígeno HIV
<b>Fibrosis quística</b>
Ionotest
<b>RGE-aspiración crónica</b>
Tránsito gastroesofágico, pH-metría, valorar LBA para ver macrófagos cargados de lípidos
<b>Inmunodeficiencias</b>
Estudio inmunológico completo
<b>Discinesia ciliar</b>
Microscopía electrónica con raspado nasal o biopsia de cilios
<b>Colagenosis</b>
ANA, FR
<b>Enfermedades infecciosas</b>
Cultivos víricos, serología, ELISA para VRS, LBA para diagnóstico de <i>Pneumocystis carinii</i> , cultivos para hongos
<b>Neumonitis por hipersensibilidad</b>
Precipitinas séricas
<b>Hemosiderosis pulmonar</b>
BAL para macrófagos con hemosiderina

### ESTUDIO RADIOLÓGICO

Generalmente existen alteraciones radiológicas desde el inicio de la enfermedad en la mayoría de los niños con EPI, pero se han descrito casos de pacientes sintomáticos con radiografía de tórax normal y otros con lesiones radiológicas llamativas con síntomas muy escasos o incluso estando asintomáticos. Existen diversos patrones radiológicos relacionados con EPI: vidrio esmerilado, reticular, nodular, reticulonodular y en panal de abeja. El patrón en vidrio esmerilado se encuentra al principio de la enfermedad y se relaciona con alveolitis activa, sin embargo, el patrón en panal de abeja se encuentra en los estadios terminales de la enfermedad. Los cambios en la radiografía de tórax suelen ser bilaterales y sin predominio de unas zonas en concreto.

La tomografía computarizada (TC) de alta resolución es más sensible para identificar los cambios tempranos del engrosamiento alveolar<sup>13,14</sup>. En un estudio que compara la utilidad de la radiografía simple con la TC de alta resolución en el diagnóstico de las EPI pediátricas en 20 pacientes que tenían diagnóstico histológico, se pudo comprobar que la radiografía permitía hacer un diagnóstico correcto en el 34% de los casos mientras que con la TC se hacía en un 61%<sup>13</sup>. Los diagnósticos que se podían hacer con más seguridad mediante la TC eran: proteinosis alveolar, linfangiectasia pulmonar y hemorragias pulmonares; sin embargo, fue menos útil para diferenciar entre la neumonitis intersticial inespecífica, la neumonitis desquamativa o la linfocítica. Esta técnica tiene utilidad para valorar la gravedad y la extensión de la enfermedad, además de ayudar a evaluar cuál es la zona idónea para realizar la biopsia pulmonar buscando zonas de enfermedad más activa y eludiendo las zonas de fibrosis o panal de abeja<sup>15</sup>. La tomografía

computarizada realizada en inspiración y espiración puede ayudar a demostrar la existencia de atrapamiento aéreo en pacientes con alveolitis alérgica extrínseca subaguda y en pacientes con bronquiolitis obliterante.

Se han descrito algunos patrones de TC en las distintas EPI pediátricas. Por ejemplo en la neumonitis intersticial inespecífica existe un patrón en panal de abeja en lóbulos superiores y un patrón en vidrio esmerilado uniforme en las zonas inferiores. En la proteinosis alveolar se encuentra un patrón en vidrio esmerilado con unos patrones lineales y reticulares sobreañadidos debidos al engrosamiento de los septos interlobulares. Durante los episodios agudos de sangrado pulmonar en las hemorragias idiopáticas se encuentra un patrón de vidrio esmerilado difuso, mientras que en las fases subagudas o crónicas se encuentran nódulos de un tamaño uniforme distribuidos por todo el pulmón. En la alveolitis alérgica extrínseca se encuentran zonas de opacificación en vidrio esmerilado con nódulos centrolobulares pequeños y mal definidos durante las fases agudas, también hay zonas parcheadas de atrapamiento aéreo. En las fases crónicas de alveolitis alérgica encontraremos zonas de fibrosis. En el 50% de los niños con histiocitosis de células de Langerhans multisistémica se encuentra afectación pulmonar que con frecuencia tiende a regresar espontáneamente. En la TC de estos pacientes encontraremos múltiples quistes de pared fina de menos de 1 cm de tamaño y distribuidos fundamentalmente en las zonas superiores y medias del pulmón. También pueden encontrarse nódulos de 1-3 mm de tamaño de distribución peribronquial, estos nódulos se cavitan y forman luego los quistes.

La gammagrafía con galio se ha utilizado para identificar el grado de alveolitis, es más positiva durante la inflamación activa. El citrato de galio-67 es un radionúclido que se acumula en las zonas inflamatorias. Es una prueba sensible, aunque inespecífica, para detectar inflamación aguda<sup>15</sup>. La gammagrafía de ventilación con Xe-133 es útil para demostrar obstrucción bronquial en pacientes con bronquiolitis obliterante tras trasplante de medula en los que la función pulmonar es casi normal y aún no hay cambios en la TC. De todos modos, desde el advenimiento de la TC de alta resolución se utilizan mucho menos las técnicas isotópicas.

### ESTUDIOS DE FUNCIÓN PULMONAR

En los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial existe una disminución de los volúmenes pulmonares, de la distensibilidad estática y de la capacidad de difusión. El patrón espirométrico típico es el de una enfermedad restrictiva. La capacidad de difusión es el índice funcional más sensible para evaluar la progresión de la enfermedad<sup>16</sup>.

### LAVADO BRONCOALVEOLAR

La principal utilidad del lavado broncoalveolar en el diagnóstico diferencial de las EPI en niños es la de descartar

la presencia de otras patologías. La existencia de macrófagos con hemosiderina dará una idea de la existencia de sangrado pulmonar típico de la hemorragia tanto idiopática como secundaria. La histiocitosis X puede ser diagnosticada con el hallazgo de células de Langerhans que se marcan específicamente con el anticuerpo monoclonal OKT6<sup>17</sup>. La proteinosis alveolar puede diagnosticarse también gracias al LBA en el que encontraremos un material que se tiñe positivamente con la tinción ácida de Schiff y muy poco con azul alcian<sup>18</sup>. Y por supuesto la principal utilidad del LBA es la de descartar infecciones como la infección por CMV o *Pneumocystis carinii* en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en SIDA.

La utilidad del LBA para la clasificación y seguimiento de la EPI idiopática en niños es mucho menor que la que se le ha dado en adultos<sup>19,20</sup>. Existen pocos estudios sobre cuáles son los valores normales de las diferentes células en LBA y la técnica está poco estandarizada en niños y no conocemos hasta qué punto la existencia de distintas proporciones celulares condiciona el pronóstico o la respuesta a fármacos en los niños.

### BIOPSIA PULMONAR

Es la técnica de elección para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial. No existe un acuerdo general sobre cuándo realizar una biopsia pulmonar en un niño con EPI; esta decisión debe ser individualizada y depende de la gravedad y velocidad de progresión de los signos clínicos y radiológicos. En general se tiende a ser más agresivo en los pacientes inmunodeprimidos para poder identificar infecciones oportunistas o EPI en relación con fármacos. Las decisiones terapéuticas que implica el diagnóstico de EPI justifican el obtener un diagnóstico certero mediante estudio histológico antes de iniciar un tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, no todos los pacientes con EPI necesitan biopsia pulmonar cuando se puede llegar a un diagnóstico con métodos no invasivos<sup>20</sup>.

Como ya hemos dicho es especialmente útil marcar la zona de biopsia con la TC de alta resolución intentando buscar una zona que esté afectada pero que no presente aún signos de fibrosis o zonas quísticas. La muestra debe ser suficientemente grande para permitir diferentes tipos de tinciones y también examen con microscopía electrónica. Dada la poca frecuencia de esta patología sería conveniente que la muestra fuera examinada por un patólogo con experiencia en EPI.

La biopsia pulmonar a cielo abierto es, hasta el momento, el mejor procedimiento para obtener tejido pulmonar en niños, Coren et al utilizando una toracotomía tan pequeña como 2-4 cm obtienen resultados diagnósticos en 25 de 27 niños con EPI difusa<sup>21</sup>. La biopsia con toracoscopía puede ser igualmente eficaz y es menos agresiva<sup>22,23</sup>. La utilidad de la biopsia transbronquial en niños pequeños está muy debatida debido al pequeño tamaño de la muestra que puede obtenerse, que en la mayoría de las ocasiones

nes es insuficiente para establecer un diagnóstico. Sin embargo, este método parece ser útil para la monitorización de niños tras trasplante pulmonar y en el diagnóstico de algunas patologías como la sarcoidosis<sup>22</sup>. En un estudio utilizando biopsia por punción percutánea con una aguja 18G guiada por TC de alta resolución logran el diagnóstico histológico en el 58% de los casos<sup>24</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barbato A, Panizzolo C, Cracco A, De Blic J, Dinwiddie R, Zach M. Interstitial lung disease in children: a multicentre survey on diagnostic approach. *Eur Respir J* 2000; 16: 509-513.
2. Glaspole I, Conron M, Du Bois RM. Clinical features of diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Mon* 2000; 14: 1-14.
3. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 939-942.
4. Sondheimer HM, Lung MC, Brugman SM, Ikle DN, Fan LL, White CW. Pulmonary vascular disorders masquerading as interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 284-288.
5. Hilman BC. Interstitial lung disease in children. En: Hilman BC, ed. *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: WB Saunders, 1993.
6. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39: 369-404.
7. Selman M. Clasificación actual de las neumonías intersticiales idiopáticas. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 543-544.
8. Fishman AP. UIP, DIP, and all that (editorial). *N Engl J Med* 1978; 298: 843-845.
9. Katzenstein AA, Fiorelli RF. Non specific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-147.
10. Nicholson AG, Kim H, Corrin B, Bush A, Du Bois RM, Rosenthal M et al. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns. *Histopathology* 1998; 33: 203-211.
11. Balasubramanian N, Murphy A, O'Sullivan J, O'Connell EJ. Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 55-61.
12. Katzenstein AL, Gordon LP, Oliphant M, Swender PT. Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 439-447.
13. Copley SJ, Coren M, Nicholson AG, Rubens MB, Bush A, Hansell DM. Diagnostic accuracy of thin-section CT and chest radiography of pediatric interstitial lung disease. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 549-554.
14. Koh DM, Hansell DM. Computed tomography of diffuse interstitial lung disease in children. *Clin Radiol* 2000; 55: 659-667.
15. Bokulic RE, Hilman BC. Interstitial lung disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 543-567.
16. Redding GJ, Fan LL. Idiopathic pulmonary fibrosis and lymphocytic interstitial pneumonia. En: Taussig LM, Landau L.I., eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis: Mosby Inc, 1999.
17. Chollet S, Soler P, Dournovo P, Richard MS, Forrans VJ, Basset F. Diagnosis of pulmonary histiocytosis X by immunodetection of Langerhans cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Pathol* 1984; 115: 225-232.
18. Martin RJ, Coalson JJ, Rogers RM, Horton FO, Manous LE. Pulmonary alveolar proteinosis: the diagnosis by segmental lavage. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 819-825.
19. Fan LL, Lung MC, Wagener JS. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage in immunocompetent children with chronic diffuse pulmonary infiltrates. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 8-13.
20. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a Diagnostic Approach to Pediatric Interstitial Lung Disease. *Pediatrics* 1998; 101: 82-85.
21. Coren ME, Nicholson AG, Goldstraw P, Rosenthal M, Bush A. Open lung biopsy for diffuse interstitial lung disease in children. *Eur Respir J* 1999; 14: 817-821.
22. Fan LL, Kozinetz CA, Wojtczak HA, Chatfield BA, Cohen AH, Rothenberg SS. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic, and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. *J Pediatr* 1997; 131: 565-569.
23. Rothenberg SS, Wagner JS, Chang JH, Fan LL. The safety and efficacy of thoracoscopic lung biopsy for diagnosis and treatment in infants and children. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 100-103; discussion 103-104.
24. Spencer DA, Alton HM, Raafat F, Weller PH. Combined percutaneous lung biopsy and high-resolution computed tomography in the diagnosis and management of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 111-116.