

Taquipnea persistente en un lactante por hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonares

Dres Eduardo R Lentini,¹ Megan K Dishop,² Alan S Brody,³ Julio Oliva,⁴
Lic Adriana López Millán¹

¹ Servicio de Neumonología. Hospital de Niños HJ Notti. Mendoza, Argentina.

² Department of Pathology and Laboratory Medicine. Children's Hospital of Colorado and University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, EE.UU.

³ Department of Radiology. Cincinnati Children's Hospital, EE.UU.

⁴ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Niños de Mendoza, Argentina.

Resumen

Introducción. Sobre la base de un caso clínico se presenta la descripción de un cuadro intersticial pulmonar por hiperplasia de células neuroendocrinas en un lactante. **Método.** Seguimiento clínico desde el sexto mes hasta los 17 meses con extensos estudios para descartar otras patologías semejantes. El diagnóstico definitivo fue determinado por taquipnea persistente y rales crepitantes con imágenes en vidrio esmerilado características, en lóbulo medio y lingula. La biopsia pulmonar fue "normal" a la observación con microscopio óptico a pesar de las imágenes evidentes en TAC. La tinción con bombesina demostró acumulaciones anormales de células neuroendocrinas de 10,9% en bronquiolos e hiperinsuflación (Children's Hospital of Colorado). **Resultados.** Se confirmó en este lactante con síntomas de cuadro intersticial la patología pulmonar sospechada: hiperplasia de células neuroendocrinas. Ésta debe ser sospechada en un lactante con: taquipnea, rales crepitantes persistentes, posible desnutrición, radiografía hiperinsuflada, tomografía que muestra imágenes en mosaico tipo vidrio esmerilado especialmente en lóbulo medio y lingula. **Biopsia pulmonar casi normal y aumento porcentual de células neuroendocrinas en bronquios periféricos.**

Palabras claves. Enfermedad intersticial pulmonar, infancia, células neuroendocrinas, taquipnea persistente.

Persistent tachypnea of infancy and pulmonary neuroendocrine cells hyperplasia

Summary

Introduction. A clinical case of a 6 month old infant with symptoms of interstitial lung disease is presented. **Methodology.** Follow up until 17 months of age is described. Extensive studies were included to rule out other similar pathologies of infancy. Final diagnosis was determined by characteristic clinical symptomatology of persistent tachypnea and crepitant rales, hyperinflated chest x rays, CT scan presenting ground glass opacities in the middle lobe and lingula. Lung biopsy was nearly normal and bombesin staining showed increased percentage of neuroendocrine bronchial cells (10.9%) (Children's Hospital of Colorado). **Results.** NEHI was confirmed in this 6 months old infant. This diagnosis should be suspected in a tachypneic infant, with persistent fine rales, possible undernutrition, chest x-rays hyperinflation and CT scan with ground glass opacities more characteristically in middle lobe and lingula. **Lung biopsy is near normal but staining with bombesin shows increased number of neuroendocrine cells and neuroendocrine bodies.**

Key words. Interstitial lung disease, NEHI, persistent tachypnea of infancy.

Abreviaturas

EPCNE: Enfermedad Pulmonar por Hiperplasia de Células Neuroendocrinas.

TAC: Tomografía Axial Computada.

LBA: Lavaje bronco-alveolar.

Introducción

La evolución histórica de la clasificación clínica-anatomopatológica de los cuadros pulmonares intersticiales ha pasado por una primera etapa cen-

Correspondencia: Dr Eduardo Lentini
Paso de los Andes 55, Mendoza (5500), Argentina
E-mail: doclentini@gmail.com

trada en el adulto que comenzó con Liebow, siendo luego mantenida en 4 entidades anatomopatológicas por Katzenstein.¹ Clasificaciones de procesos que se denominaban simplemente como fibrosis pulmonar idiopática o alveolitis fibrosante criptogenética han probado ser de escasa utilidad en la infancia; tal es así que la UIP (*usual interstitial pneumonia*), o Neumonía Intersticial Habitual, descrita como una de las más frecuentes en el adulto, es puesta en duda en cuanto a su existencia en la infancia.²

Nuevas clasificaciones etarias han surgido para la niñez, tomando los 2 años de edad como un punto de inflexión que separa procesos relativamente distintos en cuanto a su edad de aparición y significado. Es así que en los mayores de 2 años encontramos encabezados de clasificación separándolos en: **a)** enfermedad pulmonar intersticial “intrínseca” (donde están algunas de las entidades descritas por Katzenstein) y también **ie:** los síndromes de hemorragias alveolares, entre varias; **b)** asociadas a enfermedades sistémicas, **ie:** colagenosis.³ No se describen obviamente aquí todas las patologías bajo cada encabezado clasificatorio.

El término “intersticial” es algo limitado ya que actualmente se reconoce que la afectación puede abarcar no sólo el intersticio sino también las vías aéreas, alvéolos, vasos sanguíneos pulmonares, linfáticos y la pleura; es por eso que algunos prefieren llamarlas “enfermedad pulmonar difusa infrecuente (EPDI) (*rare diffuse lung disease*)”.

Nos concentraremos en las clasificaciones que abarcan a menores de 2 años ya que el caso a presentar se encuentra en ese rango etario.⁴

Dentro de las enfermedades pulmonares difusas de la infancia –menores de 2 años– que abarcan múltiples estructuras del pulmón (EPDI) y descartando las más frecuentes (FQ, aspiración DBP etc) queda un grupo que en la literatura inglesa se ha dado en llamar “*chILD*” (*childhood interstitial lung disease*), dentro de las cuales se destacan los defectos del surfactante B-C y el ABCA-3 (*ATP-binding cassette 3*) que causan patología aguda/crónica de evolución frecuentemente fatal, sino crónica.⁵ Las hemos denominado SINI (Síndrome Intersticial de la Infancia). Dentro de ese grupo, en su espectro más leve, se encuentra la enfermedad pulmonar por hiperplasia de células neuroendocrinas (EPCNE) que es la que se presenta aquí, a propósito de un caso.⁶

El papel de las células neuroendocrinas en el pulmón no está claro: son células granuladas epiteliales distribuidas en las vías aéreas de conducción y a veces como pequeños agrupamientos llamados cuerpos neuro-epiteliales (CNE). Producen productos bio-activos (péptidos tipo bombesina, serotonina y calcitonina) que pueden causar broncoconstricción, actividad vasomotora, diferenciación epitelial y alteraciones del músculo liso bronquial. Están presentes en mayor número en la vida fetal donde se piensa que juegan papel en el desarrollo pulmonar.⁷ También se han descrito incrementadas en varias

enfermedades asociadas con hipoxemia y daño pulmonar como la DBP, síndrome de muerte súbita, hipertensión pulmonar y fibrosis quística.⁸

Objetivo

Presentar un caso de un lactante con taquipnea persistente y crepitantes, desaturaciones de O₂ variables, tomografía sugestiva de EPCNE y biopsia pulmonar normal. Corroborado el diagnóstico con la colaboración de Centros con más experiencia y tecnología con tinción para bombesina, se presentan las características clínicas, tomográficas y de biopsia de los cuadros EPCNE que deben hacerlos sospechar, así como los posibles diagnósticos diferenciales y metodología diagnóstica.

Metodología

Este es un estudio de seguimiento clínico, de laboratorio, tomográfico y de biopsia pulmonar de un lactante que fue derivado al sexto mes de vida al Servicio de Neumonología, por taquipnea desde el 3er mes de vida con el antecedente de una “bronquiolititis” al mes, saturación O₂ de 81% y pobre progresión de peso (Pc 3). La radiografía de tórax mostraba hiperinsuflación bilateral y la auscultación encontró rales crepitantes en ambas bases.

La tomografía computada (TAC) se realizó con sedación bajo anestesia y se realizaron tomas en inspiración-espriación.⁹ Se envió la fotografía digital, por Internet, al Centro de Radiología Pediátrica del *Cincinnati Children's Hospital* donde fue reinterpretada por el Dr Alan Brody, Jefe del Servicio.

Biopsia

Se realizó a cielo abierto evitando los bordes del lóbulo medio. La muestra se insufló apropiadamente previo a su fijación.¹⁰ Después de su observación en nuestro laboratorio de Anatomía Patológica, se realizaron las correspondientes tramitaciones ante Sanidad de Fronteras del Ministerio de Salud de la Nación y se reenvió el taco a EE.UU, donde la Dra Megan Dishop, Jefa de Patología, realizó tinciones con bombesina y recuento de la cantidad y proporción de células claras (neuroendocrinas).¹¹

Lavaje bronco-alveolar (LBA)

Inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales con técnica de segundos anticuerpos biotinilados y polímero con estreptavidina-biotina-peroxidasa.

Los estudios realizados se describen en “Resultados”.

Resultados

La presentación de este enfermo cuenta con la aprobación familiar.

Presentación clínica: Lactante que comienza a ser visto a los 6 meses de edad. R Nacido a término (40 semanas); parto por cesárea por “sufrimiento fetal”; PN 2.690 gr (PAEG); APGAR: 9-10. “Screening”

neonatal normal. Un tío materno: "alérgico". No ha vivido en lugares de elevada altitud, no hay registro de fumadores en el hogar. No ha habido enfermos con patología pulmonar crónica en la familia. Tiempo de seguimiento: hasta los 17 meses –fecha de esta evaluación de su H Clínica– y continúa.

Comentarios sobre la tabla: Taquipnea: no registra taquipnea al nacer, sí un episodio de "bronquiolitis" al mes y la madre lo nota taquipneico desde el 3er mes. Con alternativas de empeoramiento y mejoría, la taquipnea persistente se mantuvo hasta el año de edad. A partir de allí la madre informa que sólo lo ve taquip-

neico al deambular. **Desaturación de O₂:** salvo la primera determinación al 6º mes de 81%, su hipoxemia no ha sido importante (descensos a 88% al 10º y 11º mes). El resto del tiempo ha mantenido valores de 95% o superiores y no ha requerido oxígeno domiciliario. **Tiraje** hasta los 12 meses y siempre murmullo vesicular normal. **Estertores crepitantes** (descritos en la literatura frecuentemente como persistentes), se mantuvieron hasta los 11 meses en que dejaron de auscultarse. **Peso:** su seguimiento registra Pc <3 al 7º mes. A partir de allí se nota una lenta recuperación lográndose un peso entre Pc 10-25 a partir de los 15 meses.

Tabla 1. Principales signos clínicos.

Edad meses	Taquipnea > 45 x'	Satur. O ₂ %	Tiraje	M. vesic. normal	Crepit.	Peso (Pc)	Proc. Diagnós.
6	48	81	Sí	Sí	Sí	¿?	
7	52	95-98	Sí	Sí	NO	<Pc 3	
8	65	95	Sí	Sí	Sí	Pc 3-10	
10	68	88	Sí	Sí	Sí	Pc 3	
11	74	88	Sí	Sí	Sí	Pc 3	TAC-LBA-Biopsia
12	60	95	Sí	Sí	NO	¿?	
15	NO *	98	NO	Sí	NO	Pc 10-25	
17	NO *	95	NO	Sí	NO	Pc 10-25	

Aclaración: * taquipnea sólo con la deambulación.

Estudios y resultados

Teniendo en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales y/o complicaciones que pudieran agregarse al cuadro intersticial, se pidió:

Hemograma completo (normal).

Estudio virológico de secreciones nasales (Inmuno-fluorescencia Indirecta): Negativo para VRS, Adenovirus, Para-influenzae I-II-III, Influenza A-B.

Estudio inmunológico completo (incluyendo inmunoglobulinas, IgE y sub-grupos de IgG).

Factores del complemento, anticuerpos anti-

pneumococo: todo normal salvo ligero descenso de IgA secretoria.

Seriada Gastro-Esofágica (buscando reflujo): normal.

Figura 1. "Se nota una importante hiperinsuflación pulmonar sobre todo en el perfil. Obsérvese la casi total normalidad de los campos pulmonares".

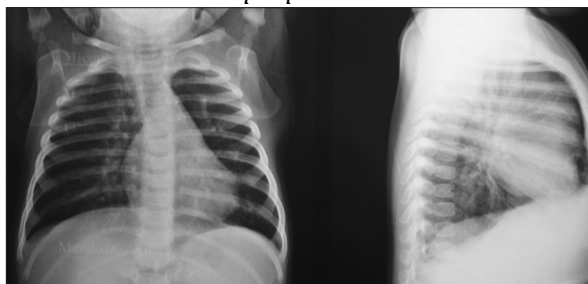
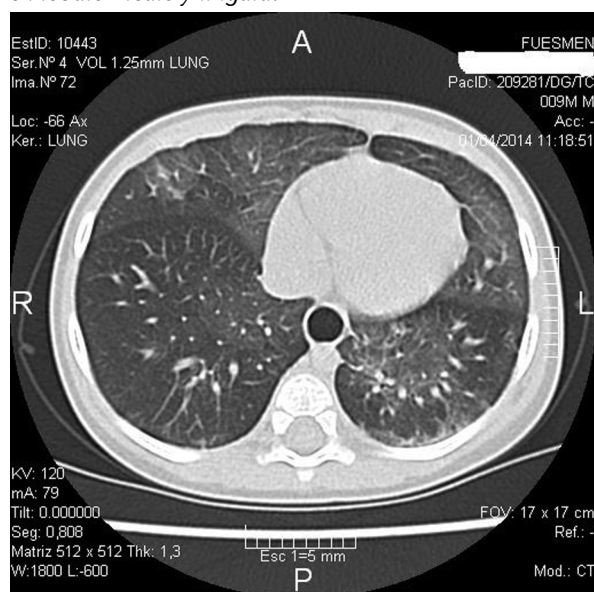


Figura 2. Se observan imágenes en "vidrio esmerilado" en lóbulo medio y lingula.



Biopsia Pulmonar H & E (hecha a los 11 meses de vida, junto con el LBA). Resultados: negativa para bacterias; microscopía óptica informa: "Parénquima pulmonar distal sin hallazgos histopatológicos significativos".

A. Patológica Hospital Notti.

LBA: "Hecho en el mismo momento que la biopsia. Es negativo para bacterias. Se encuentra positivo para *Pneumocystis jirovecii*(PJ); *Chlamydiae* y *Mycoplasma Pneumoniae*(MP).

Test del sudor: Cl- 10,63 mEq/L (volumen 254 mgr): normal.

Estudios para tiroides: TSH, T3, T4: normales para la edad.

Eco-doppler color cardíaco: (al 8º mes): anatomía cardíaca normal, no hay signos de hipertensión pulmonar.

Rx tórax: 6º mes: hiperinsuflación bilateral sin otros signos (se incluyen Figuras 1 y 2).

TAC pulmonar (inspirada/espirada): imágenes en vidrio esmerilado (IVE) comprometiendo llingula y lóbulo medio (se incluyen imágenes).

Biopsia pulmonar

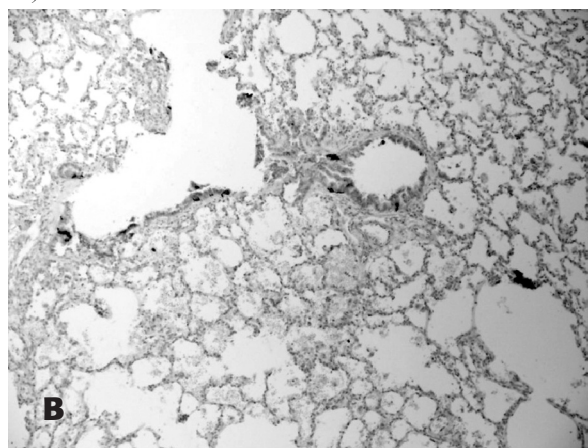
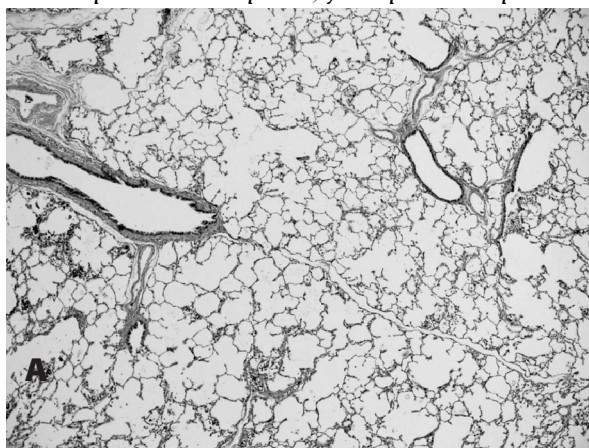
Resultados de evaluación de "taco" enviado (Children's Hospital of Colorado-Laboratory): **informa:** "*wedge biopsy: features consistent with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (nehi)*".

1- Mildly increased bronchiolar neuroendocrine cells (up to 10.9%).

2- Alveolar hyperinflation".

Traducción y síntesis: se encuentra un incremento de células neuroendocrinas de 19,9% en zonas bronquiolares. El diagnóstico es compatible con EPCNE (NEHI).

Figura 3. a) Biopsia pulmonar. Histología casi normal. Desarrollo alveolar normal, sin inflamación o enfermedad vascular. Las áreas con distensión alveolar indican hiperinsuflación (Hematoxilina & Eosina, 10x). b) Tinción inmu-no-histoquímica con bombesina muestra hiperplasia de células neuroendocrinas en vías aéreas (más de 10% de las células epiteliales bronquiales) y cuerpos neuroepiteliales. (25x)



Discusión

La descripción de EPCNE viene a redefinir y quizás circunscribir el extenso panorama de los cuadros pulmonares intersticiales en la infancia. Se la ha descrito a través del tiempo como: a) "*Chronic idiopathic bronchiolitis of infancy*",¹² b) "*Persistent Tachypnea of Infancy*",⁷ c) hasta el actual "EPCNE" (NEHI en inglés).⁵

En un centro neumonológico muy activo, seguramente no es la enfermedad con mayor demanda, como sí lo son la muy frecuente patología bronco-obstructiva y el asma, la fibrosis quística, displasias broncopulmonares, etc. La frecuencia en la literatura (con los distintos nombres a través del tiempo, que ha tomado la actual EPCNE) es aproximadamente de 1 caso por año,¹³ aunque algunos centros de referencia citan 4 casos anuales. En nuestro caso, se trata del primer paciente en 8 años de evaluación de cuadros intersticiales. No hemos encontrado otro caso confirmado en referencias argentinas.

Un cuadro intersticial debe sospecharse según la definición de la *American Thoracic Society* en presencia de 3 de los siguientes 4 criterios, en ausencia de otros síndromes conocidos: 1) síntomas respiratorios (tos, taquipnea o disnea de ejercicio); 2) signos respiratorios (taquipnea, rales, tiraje, hipocratismo digital, dificultad en la progresión de peso); 3) hipoxemia; y 4) anomalías difusas en radiografía de tórax o TAC.⁵

Como observamos, la EPCNE (y nuestro enfermo) satisfacen ampliamente estos requisitos que la colocarían en los cuadros intersticiales aunque la "casi normalidad" de su biopsia la "aleje" de éstos; pero tiene algunas características particulares que contribuyen a que el médico avisado la pueda sospechar y que podemos concretar así: **taquipnea persistente** variable en el primer año de vida, no necesariamente desde el nacimiento, **estertores crepitantes persistentes**, **desaturación** de O₂ en muchos casos, **frecuente falta de progresión de peso**, **hiperinsuflación** en radiogra-

fía de tórax, TAC presentando imágenes tipo vidrio esmerilado especialmente en **lóbulo medio y llingula semejando “alas”** en la zona anterior,¹⁴ **biopsia pulmonar** a la observación con microscopio óptico que muestra estructura parenquimatosa prácticamente **normal** e incremento del número de células neuroendocrinas y agrupaciones de ellas constituyendo cuerpos neuroendocrinos en la vía aérea a la tinción con bombesina. Se deben descartar todas las otras causas de patología pulmonar persistente más frecuentes a esa edad.¹⁵

Resumiendo:

- a) Taquipnea persistente.
- b) Estertores crepitantes persistentes.
- c) Hipoxemia variable.
- d) Rx tórax: Hiperinsuflación.
- e) TAC: vidrio esmerilado en “alas” (lóbulo medio y llingula).
- f) Biopsia pulmonar a microscopio óptico: casi normal.
- g) Incremento de células neuroendocrinas en bronquiolos a la tinción por bombesina.
- h) Haber descartado exhaustivamente todas otras causas de patología pulmonar persistente más frecuentes a esa edad.

Habiendo sido extensamente estudiado nuestro enfermo llena todos estos requisitos confirmados por la tinción de biopsia pulmonar con bombesina.

Las características arriba descriptas se consideran tan constantes que cuando tienen sobre todo el característico compromiso en “vidrio esmerilado” del lóbulo medio y llingula (como alas) se lo llama Síndrome EPCNE y no se considera necesaria la biopsia pulmonar para certificarlo. Se reservaría la biopsia para los pacientes con síntomas muy importantes o aquellos sin características definidas clínicas-tomográficas.¹²

Los diagnósticos diferenciales: otras enfermedades intersticiales pueden producir síntomas en el neonato a término tales como los defectos de ABCA3 y a veces defectos de proteína del surfactante C, muy semejantes al Síndrome EPCNE. Su histología es muy diferente. La Glicogenosis Pulmonar Idiopática (PIG en inglés: *Pulmonary Interstitial Glycogenosis*) puede dar imágenes semejantes pero su histología no se parece al tener células redondas, cargadas de glucógeno de tipo mesenquimático que ensanchan las paredes intersticiales.⁴ La enfermedad pulmonar obstructiva crónica post-infecciosa en la niñez (EPOC) tiene el antecedente de la infección viral severa precediéndola, y si bien tiene imágenes en vidrio esmerilado en mosaico, con frecuencia está acompañada por atelectasias y bronquiectasias que no se ven en la EPCNE.¹⁶

LBA: el hecho de haber encontrado PJ, MP y *Chlamydiae* (anticuerpo genérico) no significa que tengan papel etiológico en la patología de base. De hecho nosotros mismos hemos encontrado *P. jirovecii* en fibrosis quística probablemente como ¿“transeúnte”? detectado en enfermos que estaban sobreponiéndose a una

exacerbación sin antibióticos específicos para PJ.¹⁷ Similarmente se ha puesto en duda el papel patogénico en todos los casos en que se encuentran, de varios organismos, “por la alta frecuencia de infecciones asintomáticas”. Se mencionan: “*Chlamydia Pneumoniae*, *Citomegalovirus*, *Ureplasma Urealyticum*, PJ, y más recientemente rinovirus, debido a la alta frecuencia de portación e infecciones asintomáticas”.¹⁸

El enfermo fue tratado durante un mes con “Trimetoprima-Sulfametoxazol” y quince días con Claritromicina por la detección por LBA, estando sin exacerbación de sus síntomas. Este tratamiento no modificó el ritmo de su evolución.

Tratamientos: la literatura describe el uso de diversos medicamentos sin ningún resultado. Se han usado broncodilatadores, pulsos con esteroides, corticoides orales a largo plazo, azathioprina e hidroxilcloroquina, sin resultado evidente.⁷ Nuestro enfermo recibió corticoides durante 9 meses que luego se suspendieron ante la confirmación del diagnóstico. La falta de respuesta a corticoides es otra razón para confirmar el diagnóstico ya que la evolución es crónica pero con tendencia a la curación.

Fortalezas del trabajo: a) hemos incorporado un nuevo diagnóstico a la compleja patología pulmonar de la infancia. Su diagnóstico permitirá al médico tratante asegurar un pronóstico crónico pero con tendencia a la curación. No hay mortalidad descripta. Su conocimiento a partir de esta presentación seguramente aumentará el número de casos descriptos en nuestro país. b) Se ha desarrollado una importante experiencia de conocimiento en cuadros intersticiales en general –donde es clasificado el presente caso–, así como la coordinación multidisciplinaria imprescindible para su estudio entre unidades del Hospital y con prestadores externos. Se destaca el manejo apropiado de la muestra biopsica y la técnica inspirada / espirada en TAC, imprescindibles a la hora del diagnóstico.

Debilidades

La inexistencia de la tinción por bombesina y los recuentos muy complejos de número de células claras constituyen una debilidad que por el momento hemos solucionado con el apoyo irrestricto de Centros Radiológicos y de Anatomía Patológica en el extranjero. Es de desear que estas alternativas se desarrollen en nuestro país.

Nota: al finalizar la redacción de este manuscrito hemos recibido la confirmación de que se desarrollará la técnica de tinción para bombesina en nuestra Provincia.

Conclusiones

La EPCNE es una patología que debe ser incorporada en el diagnóstico diferencial de los cuadros intersticiales prolongados no fatales de la infancia. El hecho que sea probablemente el primer caso en Argentina sentará las bases para que se lo sospe-

che con mayor frecuencia. La suma de taquipnea persistente en un lactante, crepitantes persistentes, hipoxemia y desnutrición variables, así como hiperinsuflación radiológica y tomografía con imágenes en vidrio esmerilado fundamentalmente en lóbulo medio y lingula, junto con biopsia pulmonar casi normal y aumento de porcentaje bronquial de células neuroendocrinas circunscriben bastante bien el diagnóstico de esta entidad. La implementación de la tinción con bombesina en los cuadros sospechosos, en nuestro país, seguramente contribuirá a encontrar más casos. Su buen pronóstico a largo plazo y la falta de respuesta a los corticoides servirán indudablemente para evitar agresiones farmacológicas innecesarias a estos enfermos.

Agradecimientos: a la residente en neumonología, Dra Carolina Muñoz, por el seguimiento clínico minucioso de este enfermo compartido con el autor principal.

Bibliografía

1. Katzenstein Anna-Luise A, Myers Jeffrey L. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Relevance of Pathologic Classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 1301-1315.
2. Fan Leland L, Deterding Robin R, Langston Claire. Pediatric Intestinal Lung Disease Revisited. *Pediatr Pulmonol* 2004;38: 369-378.
3. Vece Timothy J, Fan Leland L. Interstitial Lung Disease in Children Older than 2 Years. *Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology* 2010;23: 33-41.
4. Deterding Robin R. Infants and Young Children with Children's Interstitial Lung Disease. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology* 2010;23: 25-31.
5. Geoffrey Kurland, Deterding Robin R, Hagood James S, Young Lisa R, Brody Alan S, Castile Robert G 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.
6. Lentini Eduardo, Oliva Julio, López Millán Adriana, Aguero Evelina, Grilli Carolina, Lemos Eduardo. Enfermedad Pulmonar Intersticial en la niñez. Ocho años de experiencia. *Rev Asoc Médica Arg* 2014;127: 8-13.
7. Deterding Robin R, Pye Catherine, Fan Leland L, Langston Claire. Persistent Tachypnea of Infancy is Associated With Neuroendocrine Cell Hyperplasia. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:157-165.
8. Young Lisa R, Deutsch Gail H, Bokulic Ronald E, Brody Alan S, Noguee Lawrence MA. Mutation in TTF1/ NKX2.1 Is Associated With Familial Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy. *Chest* 2013;144(4): 1199-1206.
9. Guillerman P. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010;23: 43-68.
10. Dishop M. Diagnostic Pathology of Diffuse Lung Disease in Children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010;23: 69-85.
11. Deterding Robin R, Pye Catherine, Fan Leland L, Langston Claire. Persistent Tachypnea of Infancy is Associated With Neuroendocrine Cell Hyperplasia. *Pediatr Pulmonol* 2005;40: 157-165.
12. Hull J, Chow CW, Robertson CF. Chronic idiopathic bronchiolitis of infancy. *Arch Dis Child* 1997;77: 512-515.
13. Calheiros Chaves Gomes Vivianne, Coelho Silva Mara C, Maia Filho José H., Daltro Pedro, Gusmao Ramos Simone, Brody Alan S et al. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. *J Bras Penumol* 2013;39(5): 569-578.
14. Brody Alan S, Guillerman R, Hay Thomas C, Wagner Brandie D, Young Lisa R, Deutsch Gail H et al. Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy: Diagnosis With High Resolution CT. *AJR* 2010;194: 238-244.
15. Kinane Bernard T, Shailam Randheer, Mark Eugene J. Case 37-2011. A 9 month old with Recurrent Tachypnea and Respiratory Distress. *N Engl J Med* 2011;365: 2221-2228.
16. Fischer Gilberto B, Sarria Edgar E, Mattiello Rita, Moce-lin Helena T, Castro-Rodriguez José A. Post Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children. *Paediatr Respir Rev* 2010;11: 233-239.
17. Lentini Eduardo R, Lores Ana M, Ciocca Daniel, Pesciullesi Maria R, Stran Carlos. Detección de *Pneumocystis Carinii* (P. Jirovecii) por técnica inmunocitoquímica en pacientes con fibrosis quística. *Arch argen pediatr* 2004;102(3): 180-184.
18. McIntosh Kenneth. Community-Acquired Pneumonia in Children. *N Engl J Med* 2002;346: 429-436.