

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2024; 17 (Özel Sayı-1, 22. Mersin Pediatri Günleri): 91-97

# Yenidoğan döneminde tanı alan çocukluk çağı interstisyel akciğer hastalıkları (chILD): Yedi yıllık tek merkez deneyimi

 Ayyüce Ünlü<sup>1</sup>,  Sanem Eryılmaz Polat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Giriş:** Çocukluk çağı interstisyel akciğer hastalıkları (chILD), interstisyumun, alveollerin, distal küçük hava yollarının ve / veya terminal bronşiyollerin diffüz tutulumu ile giden heterojen ve nadir görülen bir kronik akciğer hastalık grubudur. Tanıda radyolojik görüntülemeler, genetik testler, bronkoskopi ve akciğer biyopsisi kullanılır. Klinik, patolojik ve genetik sınıflandırma sistemine göre ağırlıklı olarak bebeklik döneminde ve her yaşta görülen olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Çalışmanın amacı, merkezimizde yenidoğan döneminde chILD tanısı alan hastalarının klinik ve tanısal özelliklerini tanımlamaktır. **Gereç-Yöntem:** Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde Mart 2017-Mart 2024 tarihleri arasında yenidoğan döneminde chILD tanısı alan 12 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri, genetik analizleri, bronkoskopi bulguları ve akciğer biyopsi sonuçları retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Çalışma toplam 12 hasta dahil edildi (ortanca yaş 14,5 gün (1-39)). En sık görülen semptomlar takipne, retraksiyon ve hipoksi idi. Hastaların tanıları nöroendokrin hücre hiperplazisi (n=4, %33.3), surfaktan metabolizma bozukluğu (n=5, %41.66), kronik infantil pnömonitis (n=1, %8.3), pulmoner interstisyel glikojenozis (n=1, %8.3), integrin alfa 3 (ITGA 3) mutasyonu ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (n=1, %8.3), idi. Surfaktan metabolizma bozukluğu tanısı alan hastalardan 3'ü ABCA3(ATP bağlayıcı kaset proteini); 2'si NKX2 mutasyonuna sahipti. **Sonuç:** Yenidoğan döneminde takipne, hipoksi ve yaygın pulmoner infiltratları olan hastalarda yaygın nedenler ekarte edildikten sonra, ayrıcı tanıda chILD akla getirilmelidir. Bu çalışma pediatri kliniğinde interstisyel akciğer hastalıkları farkındalığını artırmayı hedeflemiştir.

**Anahtar kelimeler:** interstisyel akciğer hastalığı, surfaktan, yenidoğan

**Yazının geliş tarihi:** 30.03.2024

**Yazının kabul tarihi:** 05.04.2024

**Sorumlu Yazar:** Ayyüce Ünlü, Yan Dal Arş. Gör. Dr. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları, Ankara Tel: 03125526000/400119 E-posta: unluayyuce@gmail.com

## Childhood interstitial lung diseases (chILD) diagnosed in the neonatal period: 7-year single centre experience

### Abstract

**Aim:** Childhood interstitial lung diseases (chILD) are a heterogeneous and rare group of chronic lung diseases characterized by diffuse involvement of the interstitium, alveoli, distal small airways and/or terminal bronchioles. Radiologic imaging, genetic testing, bronchoscopy and lung biopsy are used in the diagnosis. According to the clinical, pathologic and genetic classification system, it is divided into two main groups, predominantly in infancy and at all ages. The aim of this study was to describe the clinical and diagnostic characteristics of patients diagnosed with chILD in the neonatal period in our center. **Methods:** The study included 12 patients diagnosed with chILD in the neonatal period between March 2017 and March 2024 in the Pediatric Pulmonology Clinic of Ankara City Hospital. Demographic, clinical and radiologic characteristics, genetic analysis, bronchoscopy findings and lung biopsy results were retrospectively analyzed. **Results:** The study included a total of 12 patients (median age 14.5 days (1-39)). The most common symptoms were tachypnea, retraction and hypoxia. The diagnoses were neuroendocrine cell hyperplasia (n=4, %33.3), surfactant metabolism disorder (n=5, %41.66), chronic infantile pneumonitis (n=1, %8.3), pulmonary interstitial glycogenosis (n=1, %8.3), integrin alpha 3 (ITGA 3) mutation associated interstitial lung disease (n=1, %8.3). Among the patients diagnosed with surfactant metabolism disorder, 3 had ABCA3 mutation and 2 had NKX2 mutation. **Conclusion:** In patients with tachypnea, hypoxia and diffuse pulmonary infiltrates in the neonatal period, chILD should be considered in the differential diagnosis after exclusion of common causes. This study aimed to raise awareness of interstitial lung diseases in the pediatric clinic.

**Keywords:** interstitial lung disease, surfactant, newborn

### Giriş

Çocukluk çağı interstisyel hastalıklığı (chILD) akciğer parankimini diffüz tutan, kronik gidişli heterojen bir hastalık grubudur<sup>1</sup>. Diğer bir deyişle Diffüz Parankimal Akciğer Hastalığı (DPDL), interstisyumu, alveoelleri, distal küçük hava yollarını ve/veya terminal bronşlioelleri tutabilir<sup>2</sup>. Veriler net olmamakla birlikte, chILD prevalansı milyonda 1.3-3.6 iken; insidansı 100.000'de 0.1-16 arasındadır.3 İki yaşından küçük çocuklara özgü chILD,

akciğerin diffüz gelişimsel bozuklukları, büyüme anormallikleri, etiyojisinin tanımlanamadığı spesifik durumları (bebeklik döneminde nöroendokrin hücre hiperplazisi (NEHİ) ve pulmoner interstisyel glikojenozis (PIG)) ve sürfaktan protein bozukluklarını içerir (Tablo 1). child grubunda oldukça değişkendir. Çocukta en yaygın olarak nefes darlığı, kuru öksürük, hırıltı, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve egzersiz intoleransı gibi nonspesifik solunum bulgu ve belirtiler görülür. Fizik muayenede hırıltılı solunumla birlikte raller olabilir, ancak bazı hastalarda dinleme bulgusu olmayabilir. Hastaların

üçte birinde patolojik solunum sesi duyulabilir.

Nedeni bilinmeyen solunum sıkıntısı olan term yenidoğana veya kalıcı takipnesi, öksürüğü, hipoksemisi ve yaygın pulmoner infiltrasyonu olan bir bebek/çocukta,

Aşağıdaki 4 kriterden en az 3'ünün varlığı ILD düşündürmelidir:

1) Solunum sistemi semptomları (öksürük, hızlı soluk alıp verme veya egzersiz intoleransı);

2) Solunum sistemi fizik muayene bulguları (istirahatte takipne, patolojik solunum sesleri, clubbing, retraksiyon)

**Tablo 1.** Çocukluk çağı interstisyel akciğer hastalıklarında sınıflandırma<sup>6</sup>

Yenidoğan/Bebeklik döneminde görülen ILD
<b>Akciğerin diffüz gelişimsel sorunları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• asiner displazi</li><li>• Konjenital alveolar displazi</li><li>• alveoler kapiller displazi ve pulmoner venlerde gelişimsel sorunlar</li></ul>
<b>Alveolarizasyon sorunları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pulmoner hipoplazi</li><li>• Kromozomal anomaliler ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları</li><li>• Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları</li><li>• bronkopulmoner displazi</li><li>• Alveolar simplifikasyon bozuklukları</li></ul>
<b>Bebeklik dönemine özgü etyolojisi bilinmeyen durumlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• PİG</li><li>• NEHİ</li></ul>
<b>Sürfaktan fonksiyon bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sürfaktan B mutasyonu</li><li>• Sürfaktan C mutasyonu</li><li>• ABCA 3 mutasyonu</li><li>• TTF1 mutasyonu</li><li>• GMCSF reseptör mutasyonu</li><li>• Kronik infantil pnömonitis (CPI)</li><li>• nonspesifik interstisyel pnömoni</li><li>• Deskuamatif interstisyel pnömoni</li><li>• Pulmoner alveolar proteinozis</li></ul>
<b>Matur yenidoğanda (37 hafta ve üzeri) açıklanamayan RDS</b>
<b>Geç preterm (30-36 hafta) yenidoğanda açıklanamayan RDS</b>

3) Hipoksemi

4) Göğüs radyografilerinde yaygın parankimal anormallikler

ILD şüphesi olan bir hastada tanıya yönelik yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) ve genetik testler merkezi bir rol oynamaktadır. Tanı belirsizliği durumunda laringotrakeal-bronkoskopi ve akciğer biyopsisi gerekir.4-5

Bu çalışmada merkezimizde yenidoğan döneminde chILD tanısı alan hastalarının klinik ve tanısal özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

## Yöntem

Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde Mart 2017-Mart 2024 tarihleri arasında yenidoğan döneminde chILD tanısı alan 12 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri, genetik analizleri, bronkoskopi ve akciğer biyopsi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan bebeklerin akciğer grafi ve toraks BT sonuçları çocuk radyoloji uzmanları tarafından değerlendirildi. Hasta bilgileri hastane medikal kayıt sisteminden incelendi. Klinik, radyolojik, histopatolojik ve genetik olarak chILD tanısı kesinleşmemiş hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## İstatistiksel analiz

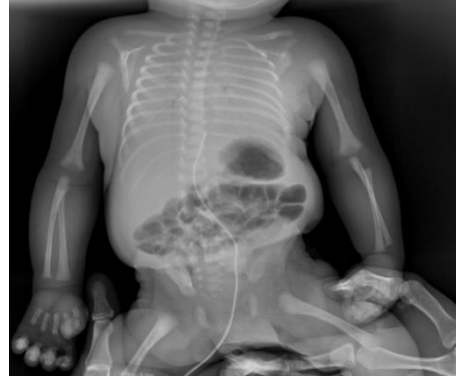
Çalışma verileri Statistical Package for the Social Science (SPSS) 22 paket programı ile analiz edildi. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, 1. çeyreklik, 3. çeyreklik, sayı ve yüzde olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin ilişki tespiti için Ki-Kare testi kullanıldı. Normallik varsayımına uyum kontrolü Shapiro-Wilk ile test edildi..

## Bulgular

Çalışmaya yenidoğan döneminde chILD tanısı alan 12 hasta dahil edildi. Hastaların tümünün toraks BT'leri vardı ve tanısal açıdan anlamlı idi. Toraks BT'de saptanan patolojik bulgular sağ orta lob anterior ve lingulada perihilar yerleşimli buzlu cam opasiteleri, linner septal kalınlaşmalar, parankimde yaygın retiküler buzlu cam

alanlar şeklinde idi. (Resim 1-2) Genetik analiz ile tanısı konulan 6 hasta vardı. Dört hastaya fleksibl fiberoptik bronkoskopi yapıldı, normaldi. Bir hastaya ise açık akciğer biyopsisi yapıldı. Patolojide kronik infantil pnömonitis (CPI) saptandı.(Resim 3) Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik verileri Tablo 2 'de özetlendi. Hastaların %66'sı erkek %34'ü kızdı. Tanı alma yaşları ortalama 14.5 (1-39) gün olarak saptandı, hastaların %83.3'ü miad doğumdu. Hastaların %33'ünde ebeveyn akrabalığı vardı. Tüm hastalar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olup hastalara tekrarlayan kereler sürfaktan uygulanmıştı. En sık görülen semptomlar takipne, retraksiyon ve hipoksiydi. Fizik muayenede %16.6'sında krepitan ral, % 8.3'ünde ronkus tespit edildi. Hastaların %41.66'sı sistemik steroid ile tedavi edildi. Dört hasta (%33.3) nöroendokrin hücre hiperplazisi (NEHI); 5 hasta (%41,66) surfaktan metabolizma bozukluğu, bir hasta kronik infantil pnömonitis (CPI), bir hasta pulmoner interstisyel glikojenozis, bir hasta integrin alfa 3 (ITGA 3) mutasyonu ilişkili İLD tanısı aldı. Yoğun bakım yatış sonrası uzamış entübasyon sonrası trakeostomi açıldı ancak izlemde hasta takibe gelmedi, 4 hasta (%33.3) halen oksijensiz izlenmeye devam ediliyor. Surfaktan metabolizma bozukluğu tanısı alan hastalardan 3'ü ABCA3 mutasyonuna; 2'si NKX2 mutasyonuna sahipti (şekil 1). İki ABCA3 mutasyonu, biri NEHI ve biri CPI olan 4 hasta (%33,3) izlemde hayatını kaybetti .

**Resim 1.** ABCA3 mutasyonlu yenidoğanın ilk gün görülen akciğer grafisi

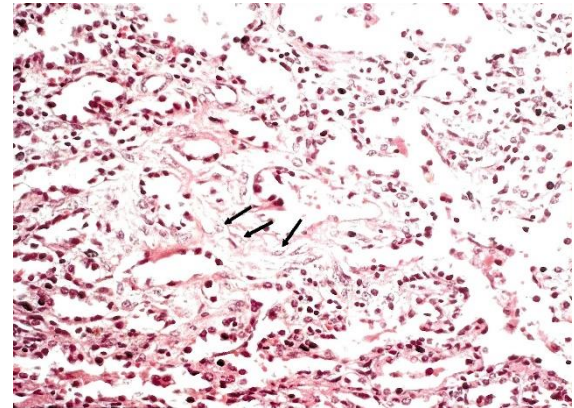


**Resim 2.** NEH

İ tanılı hastanın toraks BT'sinden kesit



**Resim 3.** İnteralveolar septumlarda izlenen fibroblast benzeri, iğsi mezenkimal hücreler



**Tablo 2.** Demografik ve klinik veriler

	<u>Sayı (%)</u>
<b>GH</b>	
Miad	10 (%83.3)
Preterm	2 (%16.7)
<b>Cinsiyet</b>	
Kız	4(%34)
Erkek	8(%66)
<b>Tanı yaşı</b>	14.5gün(1-39)*
Ebeveyn akrabalığı	4(%33)
<b>Tekrarlayan doz sürfaktan</b>	12(%100)
<b>Fizik muayene</b>	
Ral	2(%16.6)
Ronküs	1(%8.3)
<b>Toraks BT</b>	12(%100)
<b>Akciğer biyopsi</b>	1 (%8.3)
<b>Bronkoskopi</b>	4(%33.3)
<b>Genetik analiz</b>	11(%91.6)
<b>ILD kategori</b>	
NEHI	4(%33.3)
Sürfaktan metabolizma bozukluğu	5 (%41,66)
-ABCA3 mut	3
-NKX2 mut	2
CPI	1
ITGA3 mut İLD	1
<b>Exitus</b>	4 (%33.3)
<b>Oksijensiz izlenen</b>	4(%33)

\* Veriler normal dağılım göstermediğinden median (minimum-maksimum) değerler verilmiştir\*\*GH;gestasyonel hafta, BT;bilgisayarlı tomografi, NEHI;nöroendokrin hücre hiperplazisi, ABCA 3; ATP bağlayıcı kaset protein ailesi 3, CPI; kronik infantil pnömonitis, ITGA 3; integrin alfa

## Tartışma

Çalışmamız, chILD olgularını çocuklarda yaygın parankimal akciğer hastalıkları sınıflandırmasına göre tanımlayan bir çalışmadır. Buna göre “yenidoğan/bebeklik döneminde görülen” başlığı altında hastanemizde izlenen 12 vaka tartışılmıştır. İnterstisyel akciğer hastalıkları insidansı çok düşük ve tek merkezde izlenen hastaların sonuçları olduğundan hasta sayısı bazı genellemeler yapmak için yetersizdir. Term doğum öyküsü olan ve üç aydan uzun süre solunum sistemi belirti ve bulguları olan her çocukta ayırıcı tanıda chILD düşünülmelidir. Çocuklarda İLD tanısı için multidisipliner yaklaşım gereklidir.<sup>7</sup> İLD'nin ailesel formlarının azalan penetrasyonla birlikte otozomal baskın kalıtıldığı düşünülmektedir.<sup>8</sup> Bizim çalışmamızda da hastaların %33'ünde ebeveynler arasında akrabalık vardı. Deutsch ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada, iki yaşından küçük, diffüz akciğer parankim tutulumu olan 187 hasta incelenmiş, bunların yedisinde Sürfaktan protein-C (SFTP-C), altısında ABCA3 mutasyonu saptanmıştır.<sup>6</sup> Yine Nayir Buyuksahin H.ve arkadaşlarının yaptığı Türkiye çocukluk çağı interstisyel akciğer hastalıkları ulusal veritabanında 9 merkezli çalışmada 370 hastanın %28'inde sürfaktan metabolizma bozukluğu, %6'sında NEHI saptandı.<sup>1</sup> Çalışmamızda sürfaktan metabolizma bozukluğu çoğunluğu oluşturdu, SFTP-C mutasyonu saptanmadı. ABCA3 mutasyonu 3 olguda saptandı.

Nevel ve arkadaşları 683 hastadan oluşan kohortunda NEHI sıklığını % 23 olarak bildirdi.<sup>9</sup> Rauch ve arkadaşları sürfaktan disfonksiyon bozuklukları, immün yetersizlikler, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi ve kalp hastalığı gibi diğer durumların dışlanmasından ardından 89 bebekten oluşan bir kohort topladılar. Bu bebeklerin 21 tanesine NEHI tanısı konuldu.<sup>10</sup> Çalışmamızın sonuçları ile benzerdi.

chILD semptomları, tanıda gecikmeye neden olan hafif nonspesifik semptomlardan, çok ağır klinik tabloya değişkenlik gösterir. Genellikle hastalık ne kadar erken başlarsa çıkan semptomlar da o

kadar şiddetli olur. <sup>11</sup> Fan ve ark.'nın 99 chILD çocuk hastanın klinik ve fizik muayene bulgularını sistematik olarak değerlendirdikleri çalışmada, başvuruda sık görülen belirtilerin öksürük, dispne, takipne, retraksiyon ve sık solunum yolu enfeksiyonları olduğunu göstermişlerdir. <sup>12</sup> Çalışmamızda en sık görülen belirtiler nefes darlığı ve hipoksidir. En sık görülen klinik bulgular inspiratuar raller, takipne ve çekilmelerdir. Daha nadir ve daha ileri evre hastalıkta görülen bulgular ise clubbing ve siyanozdur. <sup>13</sup>

Klinik değerlendirme ile birlikte toraks BT tanıda altın standarttır. <sup>5</sup> Parankimal patolojilerin dağılımını belirlemenin yanında, NEHİ tanısını koymada kullanılır. <sup>14</sup>

chILD tedavi yönetimi çoğunlukla destekleyici tedaviden oluşur. <sup>5</sup> ChILD-EU tedavi protokolü tıbbi steroidleri, hidrosiklorokin ve azitromisin tedavilerini içerir. Ancak interferonopati ile ilişkili ILD'de Janus kinaz inhibitörleri, pulmoner alveolar mikrolitiazis için etidronat gibi hastalığın tipine spesifik tedaviler de kullanılabilir. <sup>15</sup> Çalışmamızda steroidler en sık kullanılan tedavi yöntemiydi ancak hidrosiklorokin, flutikazon propiyonat gibi tedaviler de kullanıldı.

### Sonuç

Sonuç olarak, inatçı takipne, hipoksi ve yaygın pulmoner infiltratları olan term bir bebekte bulgular yaygın nedenlerle açıklanamıyorsa, ayırıcı tanıda mutlaka chILD akla gelmelidir. Çocuklarda İLD erken tanı ve tedavisi seyri etkilemektedir. Genetik tetkiklerin yaygın kullanımı, histopatolojik tanı imkanlarının artışı ve hekimlerin farkındalığının artışı ile tanı alacak hastaların sayısının artacağı düşünülmektedir. Bu heterojen ve nadir gibi görünen hastalık grubunda uygun tanı, tedavi ve izlem yöntemleri oluşturabilmek için genetik çalışmaların da yapılabileceği çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır

**Yazar Katkıları:** AA, SEP çalışmanın tasarlanıp verilerin girilmesi, yorumlanması, yazının yazılmasında, etik onayının alınması konusunda, verilerin değerlendirilmesi ve istatistiği konusunda katkıda bulunmuşlardır.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışmanın yapılması ve makalenin yazılması süresince herhangi bir finansal destek almamışlardır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların bu makalenin yazılması ve/veya yayınlamasıyla ilgili bir çıkar çatışmaları yoktur.

### Kaynakça

1. Nayir Buyuksahin H, Kiper N. Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2023 Mar;36(1):5-15.
2. Griese M. Etiologic Classification of Diffuse Parenchymal (Interstitial) Lung Diseases. *J Clin Med.* 2022 Mar 21;11(6):1747.
3. Griese M, Irnstetter a, Hengst M, et al. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children. *Orphanet j rare Dis.* 2015;10:122.
4. Ferraro VA, Zanconato S, Zamunaro A, Carraro S. Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases (ChILD) in 2020. *Children (Basel).* 2020 Dec 9;7(12):280.
5. Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015 Nov;70(11):1078-84.
6. Deutsch gH, Young lr, Deterding rr, et al; ChILD research Co-operative. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *am j respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1120-8
7. Fan LL, Langston C. Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1466-7
8. Noguee LM, Dunbar AE 3rd, Wert S, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest.* 2002; 121(Suppl 3): 20-21.
9. Nevel RJ, Deutsch GH, Craven D, et al. chILD Registry Collaborative. The US national registry for childhood interstitial and diffuse lung disease: Report of study design and initial

- enrollment cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2023 Jul 4;10.1002/ppul.26568. doi: 10.1002/ppul.26568. Epub ahead of print. PMID: 37401889; PMCID: PMC10764638.
10. Rauch D, Wetzke M, Reu S, et al. ; PTI (Persistent Tachypnea of Infancy) Study Group of the Kids Lung Register. Persistent Tachypnea of Infancy. Usual and Aberrant. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Feb 15;193(4):438-47. doi: 10.1164/rccm.201508-1655OC. PMID: 26474448.
  11. Casey, A.M.; Deterding, R.R.; Young, L.R.; Fishman, M.P.; Fiorino, E.K.; Liptzin, D.R. Overview of the ChILD Research Network: A roadmap for progress and success in defining rare diseases. *Pediatric Pulmonol.* 2020, 55, 1819–1827
  12. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics.* 1998; 101: 82-5.
  13. Clement A, ERS Task Force. T Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J.* 2004; 24(4): 686-97.
  14. Spagnolo P, Bush A. Interstitial Lung Disease in Children Younger Than 2 Years. *Pediatrics.* 2016 Jun;137(6):e20152725. doi: 10.1542/peds.2015-2725.
  15. Nayir Buyuksahin H, Basaran O, Balık Z, Bilginer Y, Ozen S, Dogru D. Interstitial lung disease in autoinflammatory disease in childhood: A systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2023 Feb;58(2):367-373. doi: 10.1002/ppul.26220. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36314652.