

Joanna Lange¹, Megan Dishop², Katarzyna Krenke¹

¹Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Kulus

²Zakład Patologii i Medycyny Laboratoryjnej Szpital Dziecięcy Colorado, Aurora, USA

Neuroendokrynną hiperplazją wieku niemowlęcego — opis przypadku

Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy – case study

Praca nie była finansowana

Abstract

Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy is a rare form of children's interstitial lung disease recognised usually in infancy and in children younger than two years old. The typical clinical scenario, such as chest retractions, tachypnoea, hypoxaemia, crackles, characteristic changes in high-resolution computed tomography and histological examination of the lung parenchyma, is the cornerstone for diagnosis. In the article, the authors describe clinical manifestation of neuroendocrine cell hyperplasia and a present case of an infant with this rare interstitial lung disease.

Key words: children, interstitial lung diseases, neuroendocrine cells

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 358–363

Streszczenie

Neuroendokrynną hiperplazją wieku niemowlęcego jest chorobą śródmiąższową płuc rozpoznawaną przede wszystkim u niemowląt i dzieci do drugiego roku życia. Typowe objawy, takie jak: wciąganie międzyżebry, *tachypnoe* i hipoksemia, trzeszczenia, charakterystyczne zmiany w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości oraz w badaniu histopatologicznym miąższu płucnego pozwalają na postawienie rozpoznania. Autorzy w artykule opisują obraz kliniczny tej choroby oraz prezentują przypadek niemowlęcia z tą rzadką chorobą śródmiąższową.

Słowa kluczowe: dzieci, choroby śródmiąższowe płuc, komórki neuroendokrynną

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 358–363

Wstęp

Choroby śródmiąższowe płuc wieku dziecięcego (chILD, *children's interstitial lung diseases*) stanowią heterogenną grupę chorób układu oddechowego charakteryzującą się występowaniem duszności (wciąganie międzyżebry, *tachypnoe*), zmian osłuchowych o typie trzeszczeń, zaburzeń gazometrycznych oraz zmian radiologicznych. Występują one znacznie rzadziej niż choroby

śródmiąższowe u osób dorosłych, a w grupie niemowląt i dzieci poniżej 2. roku życia obserwuje się jednostki chorobowe niewystępujące w innych okresach życia. Na podstawie badań populacji brytyjskiej i irlandzkiej szacuje, że zmiany śródmiąższowe w płucach występują u 3,6/1 mln dzieci [1]. W Niemczech chILD rozpoznaje się u 1,32/1 mln dzieci w skali roku [2]. Obraz histopatologiczny tych chorób jest na tyle różnorodny, że nie można wyodrębnić jednego,

Adres do korespondencji: dr n. med. Joanna Lange, Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego WUM, ul. Działdowska 1/3, 01–183 Warszawa Wola,

tel. 22 452 33 24, e-mail: joanna_lange@wp.pl

DOI: 10.5603/PiAP.2014.0045

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.10.2013 r.

Copyright © 2014 PTChP

ISSN 0867–7077

dominującego typu zmian [3]. Neuroendokrynną hiperplazją wieku niemowlęcego (hiperplazją komórek neuroendokrynnych [NEHI, *neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*]) jest jedną z form dziecięcych chILD, która pierwotnie była rozpoznawana i opisywana jako przetrwałe *tachypnoe* u niemowląt [4]. W 2005 roku Deterding i wsp. po raz pierwszy zaproponowali nową nazwę, która jest stosowana do dziś [5]. Częstość występowania tego schorzenia nie jest znana. Do chwili obecnej opisano około 130 przypadków dzieci chorych na NEHI [4–11].

Opis przypadku

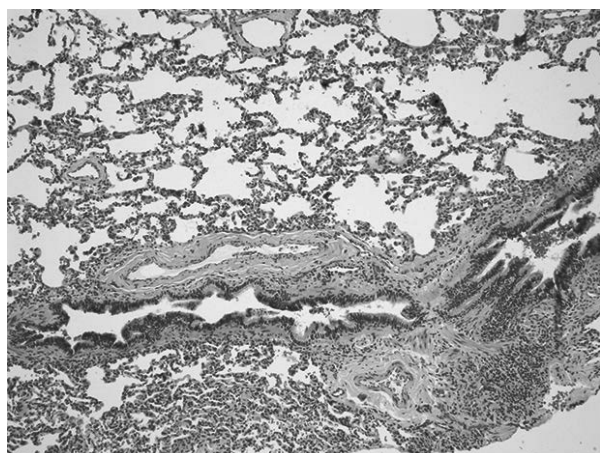
Chłopiec z ciąży pierwszej, porodu pierwszego, urodzony siłami natury w 40 Hbd, z masą ciała 3980 g, oceniony na 10 pkt. w skali Apgar, został skierowany do Kliniki Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego WUM w wieku 6 miesięcy. Powodem hospitalizacji było utrzymujące się *tachypnoe* (liczba oddechów 60–80/min), wciąganie ścian klatki piersiowej oraz zmiany osłuchowe o typie trzeszczeń i okresowo pojawiających się świstów nad obu polami płucnymi. W rodzinie nie występowały przewlekłe choroby układu oddechowego ani niewyjaśnione zgony z powodu niewydolności oddechowej w wieku niemowlęcym i w okresie wczesnodziecięcym. Pierwsze objawy, takie jak wciąganie międzyżebry oraz przyspieszony oddech zostały zauważone u dziecka w 3. miesiącu życia. Z powodu zmian osłuchowych (świsty, trzeszczenia) u chłopca rozpoznano dwukrotnie obturacyjne zapalenie oskrzeli. Leczenie w postaci wziewnych glikokortykosteroidów, leków rozkurczających oskrzela oraz antybiotyków przynosiło niewielką, przejściową poprawę. W 5. miesiącu życia z powodu progresji objawów chłopiec był hospitalizowany w szpitalu rejonowym, w którym na podstawie badań podmiotowego i przedmiotowego, mimo braku zmian w zdjęciu przeglądowym klatki piersiowej, wysunięto podejrzenie zapalenia płuc. Do leczenia włączono klarytromycynę oraz leki rozkurczające oskrzela w nebulizacji. Ze względu na progresję objawów chłopiec został skierowany do diagnostyki i leczenia do ośrodka autorów niniejszej pracy. Przy przyjęciu do szpitala w badaniu przedmiotowym stwierdzono: wciąganie międzyżebry, *tachypnoe* (liczba oddechów 60/min), trzeszczenia nad obu polami płucnymi oraz spadki saturacji krwi < 90%. Okresowe spadki saturacji obserwowano podczas całego pobytu w Klinice, zarówno we śnie, jak i podczas czuwania. Rozpoczęto diagnostykę w kierunku przewle-

łych chorób układu oddechowego oraz stanów chorobowych, które mogą nasilać ich objawy. Na podstawie badań serologicznych wykluczono zakażenie wirusem cytomegalii, Ebstein-Barra oraz HIV. Badanie echokardiograficzne wykazało prawidłowy obraz struktur serca i początkowych odcinków dużych naczyń. Prawidłowe stężenie chlorków w pocie pozwoliło na wykluczenie mukowiscydozy. Na podstawie 24-godzinnego zapisu pH-metrycznego rozpoznano kwaśny refluks żołądkowo--przełykowy. Do leczenia włączono inhibitory pompy protonowej (omperazol przez 8 tygodni) i uzyskano niewielką poprawę kliniczną. W diagnostyce, jako możliwe podłoże obserwowanych zmian uwzględniono niedobory immunologiczne. Początkowo stwierdzono nieznaczne obniżenie stężenia immunoglobulin klasy G oraz limfopenię z obniżoną bezwzględną wartością limfocytów B i T. Badania kontrolne nie potwierdziły zaburzeń immunologicznych. Podejrzewając chorobę śródmiąższową płuc, wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości stwierdzając zmiany o typie matowej szyby zlokalizowane przede wszystkim w płacie środkowym oraz w segmencie 4 i 5 płuca lewego (ryc. 1, objaw skrzydeł nietoperza [*bat sign*]). W leczeniu zastosowano okresowo bierną tlenoterapię oraz ze względu na pojawiające się świsty nad obu polami płucnymi leki rozkurczające oskrzela i glikokortykosterydy wziewne podawane w nebulizacji. W celu postawienia ostatecznego rozpoznania wykonano biopsję płuca. Na podstawie obrazu histopatologicznego, przy wykorzystaniu standardowych barwień hematoksyliną i eozyną (HE) rozpoznano śródmiąższowe zapalenie płuc. Do leczenia włączono metylprednizolon w postaci pulsów (dawka 20 mg/kg mc. przez 3 kolejne dni co 4 tygodnie). Jednocześnie w celu weryfikacji rozpoznania materiał z biopsji przesłano do Zakładu Patologii i Medycyny Laboratoryjnej Szpitala Dziecięcego w Aurora (Colorado, USA). Barwieniem hematoksyliną i eozyną nie stwierdzono cech zapalenia oskrzelików. Budowa pęcherzyków i śródmiąższu nie wykazywała ewidentnych zaburzeń. W oskrzelikach stwierdzono hiperplazję nabłonka oddechowego, małe skupiska komórek limfoidalnych i z niewielkie cechy umiarkowanego włóknienia podnabłonkowego. (ryc. 2). Dodatkowe barwienie immunohistochemiczne wykrywające komórki uwalniające bombęzynę pozwoliło na uwidocznienie znacznego zwiększenia liczby komórek neuroendokrynnych w oskrzelikach oraz sporadyczne występowanie dużych ciałek neuroepitelialnych w przewodach pęcherzyko-



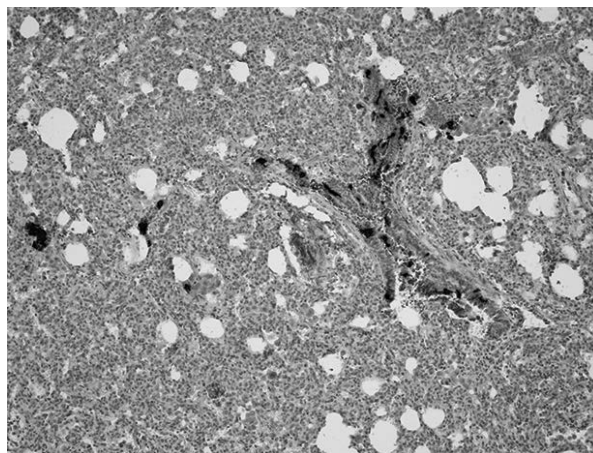
Rycina 1. Charakterystyczne zmiany w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT) — objaw skrzydeł nietoperza

Figure 1. Characteristic changes in high resolution tomography — *bat sign*



Rycina 2. Barwienie HE (pow. 10 ×) oskrzeliki z hiperplazją nabłonka oddechowego, małe skupiska komórek limfoidalnych, bez cech zapalenia oskrzelików i z niewielkimi cechami umiarkowanego włóknienia podnabłonkowego. Budowa pęcherzyków i śródmiąższu bez ewidentnych zaburzeń

Figure 2. (H&E, 10 ×): Lung biopsy shows bronchioles with respiratory epithelial hyperplasia and small lymphoid aggregates, but no evidence of bronchiolitis and only focal mild subepithelial fibrosis. The alveolar architecture and interstitium is unremarkable



Rycina 3. Barwienie immunohistochemiczne w kierunku bombesyny, wykrywające komórki neuroendokryne (pow. 10 ×) barwienie immunohistochemiczne uwidocznilo znaczne zwiększenie liczby komórek neuroendokrynych (ciemno zabarwione) w oskrzelikach, sporadycznie widoczne duże ciała neuroepitelialne w przewodach pęcherzykowych

Figure 3. (Bombesin, 10 ×): Bombesin immunohistochemistry shows a prominent increase in airway neuroendocrine cells within the respiratory bronchioles, as well as occasional large neuroepithelial bodies at the interface with alveolar ducts

wych co ostatecznie pozwoliło na rozpoznanie hiperplazji komórek neuroendokrynych (ryc. 3). Po weryfikacji rozpoznania, ze względu na dobry stan dziecka oraz brak spadków saturacji, pomimo utrzymywania się *tachypnoe* i objawów osłuchowych zakończono leczenie pulsami z metyloprednisolonu. Aktualnie chłopiec ma 4 lata, jego rozwój psychoruchowy jest prawidłowy, dobrze toleruje wysiłek fizyczny. Okresowo, przede wszystkim podczas zakażeń układu oddechowego, pojawia się *tachypnoe* oraz obustronnie

trzeszczenia wymagające krótkotrwałego leczenia glikokortykosteroidami i lekami rozkurczającymi oskrzela podawanymi w nebulizacji. Nie obserwuje się spadków saturacji ani we śnie, spoczynku, ani podczas wysiłku fizycznego. Dziecko nie wymaga długotrwałego leczenia.

Omówienie

Neuroendokrynną hiperplazją wieku niemowlęcego (hyperplazja komórek neuroen-

dokrynnych, dawniej: przetrwałe *tachypnoe* u niemowląt) jest rzadką chILD rozpoznawaną u dzieci przed 2. rokiem życia. Pierwszy opis uwzględniający przyczynę przetrwałego *tachypnoe* opublikowany został przez Deterding i wsp. w 2001 roku. Nazwa „neuroendokrynną hiperplazją wieku niemowlęcego“ została wprowadzona w 2005 roku [4, 5]. Komórki neuroendokrynną (*pulmonary neuroendocrine cells*) obecne w układzie oddechowym są wypełnionymi ziarnistościami komórkami nabłonka wyściełającymi oddechowe drogi przewodzące. Jako ciała neuroepitelialne (NEB, *neuroepithelial bodies*) występują w niewielkich skupiskach w drogach oddechowych, głównie w miejscach rozwidlenia oskrzeli. Komórki neuroendokrynną stanowią 0,17% wszystkich komórek nabłonka dróg oddechowych [8]. Najliczniej występują u płodu, biorąc aktywny udział w rozwoju i dojrzewaniu płuc. Po porodzie ich liczba gwałtownie się zmniejsza. Komórki te uczestniczą w regulacji oddychania oraz pełnią rolę chemoreceptorów. Ich zwiększoną liczbę stwierdza się u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, w zespole nagłego zgonu niemowląt, w mukowiscydozie, u osób zamieszkujących na dużych wysokościach, palaczy tytoniu, w rozstrzeniach oskrzeli oraz przewlekłych chorobach płuc prowadzących do włóknienia. Komórki neuroendokrynną produkują substancje bioaktywne takie jak m.in.: serotonina, kalcytonina oraz białko podobne do bombezyny. Substancje te, biorąc aktywny udział w różnicowaniu komórek nabłonka, mają wpływ na naczynia krwionośne oraz mięśniówkę gładką oskrzelików, przez co mogą przyczyniać się do zwężenia ich światła [12]. U niektórych niemowląt, a także u dorosłych, pod wpływem nieznanych do chwili obecnej czynników dochodzi do pojawienia się nadmiernej liczby komórek neuroendokrynną w oddechowych drogach przewodzących oraz rozwoju choroby śródmiąższowej płuc.

Do objawów klinicznych sugerujących rozpoznanie NEHI należą: duszność, *tachypnoe*, wciąganie międzyżebry, hipoksemia i zaburzenia odżywiania. W badaniu przedmiotowym dominują trzeszczenia, chociaż u części z pacjentów mogą występować świsty wydechowe nad polami płucnymi. Objawy mają charakter przewlekły. Typowy dla NEHI jest przebieg bezgorączkowy, nie obserwuje się także rozwoju nadciśnienia płucnego. Diagnostyka obrazowa obejmuje zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej oraz tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości. Zdjęcie radiologiczne może być prawidłowe lub wykazywać różnie nasilone zmiany śródmiąższowe

zlokalizowane przede wszystkim przywnękowo. Tomografia komputerowa pozwala uwidocznić zmiany o typie matowej szyby, które są zlokalizowane przede wszystkim w polach środkowych (języczku i płacie środkowym) (ryc. 1). Dodatkowo, u części pacjentów można obserwować cechy pułapki powietrznej, przede wszystkim w płatach dolnych obu płuc [6].

W celu postawienia ostatecznego rozpoznania wykonuje się biopsję płuca. W badaniu histopatologicznym w barwieniu HE nie stwierdza się nasilonych zmian zapalnych ani innych charakterystycznych cech choroby śródmiąższowej płuc (ryc. 2). „Złotym standardem“ rozpoznawania NEHI jest wykazanie zwiększonej liczby komórek neuroendokrynną w bioptacie płuca. Do tego celu wykorzystuje się dodatkowe barwienia immunohistochemiczne pozwalające na stwierdzenie ich obecności. Możliwe jest oznaczanie uwalnianych przez komórki neuroendokrynną substancji tj. serotonina i chromogranina, chociaż w diagnostyce histopatologicznej wykorzystuje się przede wszystkim barwienie wykrywające bombezynę (ryc. 3). Wytyczne histologicznego rozpoznania NEHI obejmują: 1) obecność NECs w $\geq 75\%$ oskrzelików końcowych w ocenianym bioptacie płuc, 2) obecność NECs w $\geq 10\%$ komórek nabłonka w pojedynczym ocenianym oskrzeliku, 3) obecność dużych i/lub wielu NEB oraz 4) brak innych charakterystycznych cech choroby śródmiąższowej [3].

Wieloletnie, kliniczne obserwacje dzieci z rozpoznaną na podstawie biopsji płuca NEHI oraz ich rodzeństwa z podobnymi objawami klinicznymi i radiologicznymi, u którego nie wykonywano biopsji stały się podstawą wyróżnienia jednostki chorobowej nazywanej zespołem neuroendokrynną hiperplazji [7]. Sugeruje się obecnie, że u dzieci poniżej 2. roku życia, które mają typowe dla NEHI objawy kliniczne i radiologiczne można nie wykonywać biopsji i rozpoznać zespół neuroendokrynną hiperplazji. Jednocześnie, należy wyraźnie podkreślić, że w każdym przypadku choroby śródmiąższowej płuc, której obrazu kliniczny oraz radiologiczny nie są jednoznaczne, badanie histopatologiczne miąższu płucnego jest niezbędne [9].

Leczenie NEHI jest przede wszystkim objawowe. Należy dbać o prawidłowe odżywienie dziecka, gdyż w najcięższych przypadkach (*tachypnoe* do 100 oddechów na minutę) praca mięśni oddechowych pociąga za sobą znaczny wydatek energetyczny. Większość dzieci wymaga biernej tlenoterapii w celu zapewnienia prawidłowego utlenowania krwi tętniczej. Takie postępo-

wanie jest podstawą terapii w wielu ośrodkach zarówno w Europie, jak i w Ameryce Północnej. W przypadkach przebiegających z towarzyszącą obturacją można stosować leki rozkurczające oskrzela, a podczas infekcji układu oddechowego dodatkowo u każdego pacjenta glikokortykosteroidy wziewne podawane w nebulizacji. Glikokortykosteroidy systemowe mogą być zalecane przede wszystkim u dzieci z ciężkim przebiegiem klinicznym choroby, znaczną hipoksją oraz nasilonymi zaburzeniami odżywiania. Ponieważ jednak w badaniu histopatologicznym płuc w przypadku NEHI brakuje cech charakterystycznych dla zapalenia, skuteczność steroidoterapii jest niewielka. Podobnie jak u innych dzieci z chILD, wskazane jest przestrzeganie obowiązującego kalendarza szczepień oraz stosowanie szczepień dodatkowych przeciwko grypie i pneumokokom. U wszystkich pacjentów w ciągu kolejnych lat trwania choroby obserwuje się stopniową poprawę, choć część z nich wymaga długotrwałego, nawet kilkuletniego stosowania tlenoterapii. Do chwili obecnej w grupie pacjentów z NEHI nie opublikowano doniesień o zgonach.

Ponieważ NEHI została zdefiniowana jako odrębna jednostka chorobowa stosunkowo niedawno rodzi się pytanie o odległe natępstwa przebiecia tej choroby w dzieciństwie. Do tej pory brak publikacji przedstawiających los chorych w kilkunastoletnich okresach obserwacji. Kerby i wsp. opublikowali wyniki badań czynnościowych układu oddechowego 37 pacjentów (15 z NEHI oraz 22 z zespołem NEHI) wykonanych u dzieci w momencie postawienia rozpoznania oraz badań spirometrycznych po 4–5 latach od oceny wstępnej (niewielka grupa chorych – 5 dzieci). Badania czynnościowe przeprowadzone w wieku niemowlęcym wykazały obecność obturacji i pułapki powietrznej [9]. U 5 pacjentów z analizowanej grupy, wyniki badań spirometrycznych wykonanych 4–5 lat później potwierdziły utrzymywanie się wstępnie stwierdzanych zaburzeń obturacyjnych. Lukkarinen i wsp. Na podstawie obserwacji grupy 9 pacjentów sugerują rozważenie kwalifikacji NEHI do grupy chorób obturacyjnych dróg oddechowych, co może usprawiedliwiać włączanie do leczenia leków rozkurczających oskrzela oraz tłumaczy przejściowy charakter objawów części pacjentów. Jednocześnie, podobnie jak inni autorzy, potwierdzają oni łagodny, w porównaniu z innymi chILD, przebieg choroby oraz stopniowe, chociaż nawet kilkuletnie, ustępowanie objawów i poprawę czynności układu oddechowego wyrażoną zmniejszeniem zapotrzebowania na tlen [10]. Gomes i wsp. w ciągu 91 miesięcy ob-

serwacji 12 pacjentów z tą chorobą stwierdzili poprawę zarówno kliniczną, jak i radiologiczną [11]. Pomocne w różnicowaniu NEHI z innymi chILD, w szczególności z zaburzeniami budowy surfaktantu, może mieć oznaczenie m.in. markera KL-6 (marker występujący w pneumocytach II typu), którego stężenie w tej jednostce chorobowej jest prawidłowe. Brak jego wzrostu świadczy o braku uszkodzenia pneumocytów II typu i może mieć pozytywne znaczenie rokownicze [13]. Obserwacje ostatnich lat pozwalają na wysunięcie wniosku o możliwości genetycznego podłoża NEHI [7]. Potwierdza to pierwsze doniesienie Young i wsp. występowania mutacji w TTF1/ NKX2.1 w rodzinach, w których u jej członków rozpoznano neuroendokrynną hiperplazję [14]. W celu zdefiniowania innych genów odpowiedzialnych za dziedziczenie konieczne są jednak dalsze badania genetyczne obejmujące większą grupę pacjentów z tą rzadką jednostką chorobową.

Podsumowanie

Neuroendokrynną hiperplazja wieku niemowlęcego jest dobrze rokującą chorobą śródmiąższową układu oddechowego. Charakterystyczne objawy, obraz radiologiczny oraz wynik biopsji płuca pozwalają na postawienie rozpoznania NEHI. Typowe obrazy kliniczny i radiologiczny dają podstawy do rozpoznania zespołu NEHI. Obecnie leczenie jest przede wszystkim objawowe (tlenoterapia, leki rozkurczające oskrzela). W ciężkich przypadkach można podjąć próbę zastosowania glikokortykosteroidów systemowych. Objawy kliniczne, w tym przede wszystkim hipoksemia, mogą utrzymywać się kilka lat i mają charakter stopniowo samoograniczający się.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Dinwiddie R., Sharief N., Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 23–29.
2. Griesse M., Haug M., Brasch F. i wsp. Incidence and classification of pediatric parenchymal lung disease in Germany. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2009; 4: 26–36
3. Dishop M. Paediatric interstitial lung disease: classification and definitions. *Paediatr. Respir. Rev.* 2011; 12: 230–237.
4. Deterding R.R., Fan L.L., Morton R., Hay T.C., Langston C. Persistent tachypnea of infancy (PTI) – a new entity. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; (supl. 23): 72–73.
5. Deterding R.R., Pye C., Fan L.L., Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40: 157–165.

6. Brody A.S., Gullerman R.P., Hay T.C. i wsp. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy – diagnosis with high-resolution CT A.J.R. 2010; 194: 238–244.
7. Popler J., Gower W.A., Mogayzel P.J. Jr. i wsp. Familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45: 749–755.
8. Young L.R., Brody A.S., Inge T.H. i wsp. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. *Chest* 2011; 139: 1060–1071.
9. Kerby G.S., Wagner B.D., Popler J. i wsp. Abnormal infant pulmonary function in young children with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48: 1008–1015.
10. Lukkarinen H., Pelkonen A., Lohi J. i wsp. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a prospective follow-up of nine children. *Arch. Dis. Child.* 2013; 98: 141–144.
11. Gomes V.C., Silva M.C., Maia J.H. i wsp. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. *J. Bras. Pneumol.* 2013; 39: 569–578.
12. Langfort R., Rudziński P., Burakowska B. Rozrosty neuroendokrynné płuc. Histologiczne spectrum podtypów, aktualne poglądy dotyczące rozpoznawania i leczenia. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78: 33–46.
13. Doan M.L., Elidemir O., Dishop M.K. i wsp. Serum KL-6 differentiates neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from the inborn errors of surfactant metabolism. *Thorax* 2009, 64: 577–581.
14. Young L.R., Deutsch G.H., Bokulic R., Brody A., Noguee L.M. A mutation in TTF1/NKX2.1 is associated with familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) *Chest* 2013; 144: 1199–1206.