11. Bebeklik Dönemi Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi ve Yaygın İdiyopatik Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi: Akciğer Nöroendokrin Hücre Patolojisinin İki Yüzü

Prof. Dr. Velat ŞEN, Dr. Öğr. Üyesi Mürüvvet YANAZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Pulmoner nöroendokrin hücreler (PNEH), hava yolu epitelinde seyrek olarak bulunan; hipoksi, karbondioksit, mekanik uyarılar, patojen, allerjen ve kirleticileri algılayan, nöral ve endokrin özellikleri bir arada taşıyan özelleşmiş epitel hücreleridir. Normal fizyolojik koşullarda PNEH sayısı ve dağılımı yaşla birlikte azalır. Ancak bazı patolojik durumlarda PNEH'de belirgin sayı artışı ve hava yolu epiteli içinde yaygın dağılım gözlenir. Bebeklik dönemi nöroendokrin hücre hiperplazisi (neuroendocrine cell hyperplasia of infancy, NEHI), çoğunlukla yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkan; persistan takipne, göğüs duvarında çekilmeler, hipoksemi ve akciğerlerde krepitan raller ile karakterize nadir bir çocukluk çağı diffüz akciğer hastalığıdır. Genel prognozu iyi olup, hastaların çoğunda yaşla birlikte takipne ve hipoksemi azalır. Buna karşılık, ağırlıklı olarak erişkin yaşta görülen yaygın idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi (diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, DIPNECH) ise, bronş ve bronşiyol epitelindeki PNEH'in yaygın veya multifokal proliferasyonu ile karakterize nadir bir akciğer hastalığıdır. Çoğunlukla orta veya ileri yaştaki kadınlarda kronik öksürük, dispne, hava yolu obstrüksiyonu ve çoklu pulmoner nodüllerle seyreden preinvaziv bir nöroendokrin hücre proliferasyonudur. Bu iki hastalık, aralarında doğrudan bir dönüşüm ilişkisi gösterilmemiş olmakla birlikte, pulmoner nöroendokrin hücre patolojisinin yaşamın farklı dönemlerinde ortaya çıkan iki farklı yüzü olarak değerlendirilebilir.

I. PULMONER NÖROENDOKRİN HÜCRELER

Yaşam için gerekli oksijen solunum ile vücuda alınırken, akciğerler aerosol, patojen, alerjen ve kirleticiler gibi çok sayıda çevresel etkene sürekli olarak maruz kalır. Akciğerlerimiz, bu uyaranları algılayarak immün sinyal yolaklar ve nöral devreler aracılığıyla uygun savunma yanıtları oluşturur. Pulmoner nöroendokrin hücreler, hava yolu epitelinde seyrek olarak bulunan ve bu algılama sisteminin önemli bileşenlerinden biri olan, nöral ve endokrin özellikleri bir arada taşıyan özelleşmiş epitel hücreleridir (1). Hatta hava yollarındaki oksijen, kimyasal ve fiziksel uyaranları algılayan en önemli hücreler olarak kabul edilmektedir (2). İlk kez Fröhlich tarafından 1949 yılında Almanca "helle zellen" (parlak hücreler) olarak tanımlanmıştır (3). Bunu takiben, 1954 yılında Feyrter yaygın nöroendokrin sistem kavramını ortaya koymuştur (4).

PNEH, diğer akciğer epitel hücrelerinin aksine, havayolu epitelinin yaklaşık olarak yalnızca %0.5'ine katkı sağlamalarına rağmen, çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde kritik roller üstlenmektedir (5). Trakeadan terminal bronşiyollere kadar hava yolu epiteli boyunca tek tek yerleşebildikleri gibi, özellikle hava yolu dallanma bölgelerinde nöroepitelyal cisimcikler olarak adlandırılan kümeler de oluşturabilir ve intraepitelyal sinir lifleriyle sıklıkla ilişki içerisindedirler (1,6). Başlıca vagal kökenli olan hem duyusal (afferent) hem de motor (efferent) sinir lifleri tarafından innerve edilmeleri, bu hücrelerin ayırt edici özelliklerinden biridir (6). Hipoksi, karbondioksit, mekanik uyarılar ve solunan çeşitli çevresel sinyalleri algılayan lokal sensörler olarak işlev görür. Salgıladıkları serotonin, bombesin ve kalsitonin geniyle ilişkili peptit gibi mediyatörler aracılığıyla bronşiyal tonusu, mukosiliyer klirensi, pulmoner damar yanıtlarını ve solunum kontrolünü etkileyebilirler (7,8).

Son yıllarda modern hücresel ve moleküler biyoloji yöntemleriyle gerçekleştirilen çalışmalar, PNEH'in erken akciğer gelişiminden itibaren karmaşık işlevler üstlendiğini; fetal akciğerin büyüme ve farklılaşmasını düzenlediğini ve doğum sırasında yenidoğanın adaptasyonuna katkı sağlayan hava yolu oksijen sensörleri olarak görev yaptığını ortaya koymuştur. Fetal ve erken postnatal dönemde daha yoğun sayıda olmaları bunu desteklemektedir (9). Postnatal dönem ve yaşamın sonraki evrelerinde ise PNEH'ler ve nöroepitelyal cisimcikler, hava yolu epitelinin yenilenmesi ve akciğer karsinogenezinde rol oynayan önemli bir kök hücre nişi oluşturur. Akciğer hasarı sonrası bu hücreler çoğalarak, tıpkı bir klasik kök hücre gibi, epitel onarımını destekleyen farklı hücre tiplerini oluşturabilirler, nadir olarak da nöroendokrin özelliklerini kaybederek amplifiye olur ve özellikle küçük hücreli akciğer kanseri gelişiminde rol oynayabilir (10).

Normal fizyolojik koşullarda PNEH sayısı ve dağılımı yaşla birlikte değişir. Gelişim ilerledikçe ve akciğer olgunlaştıkça bu hücrelerin yoğunluğu azalır. Ancak bazı patolojik durumlarda PNEH'de belirgin sayı artışı ve hava yolu epiteli içinde yaygın dağılım gözlenir. PNEH sistemiyle ilişkili iki önemli klinik tablo, bebeklik dönemi nöroendokrin hücre hiperplazisi (neuroendocrine cell hyperplasia of infancy, NEHI) ve erişkin yaş grubunda tanımlanan yaygın idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisidir (diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, DIPNECH). Aralarında doğrudan bir gelişimsel süreklilik veya NEHI'den DIPNECH'ye dönüşüm gösterilmemekle birlikte, bu bölümde bu iki hastalık pulmoner nöroendokrin hücre patolojisinin "iki yüzü" olarak ele alınacaktır.

II. BEBEKLİK DÖNEMİ NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPERPLAZİSİ

NEHI, çoğunlukla yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkan; persistan takipne, göğüs duvarında çekilmeler, hipoksemi ve akciğerlerde krepitan raller ile karakterize nadir bir çocukluk çağı diffüz akciğer hastalığıdır (11). Hastalık ilk olarak "bebekliğin persistan takipnesi" (persistent tachypnea of infancy, PTI) adıyla tanımlanmış, daha sonra akciğer biyopsilerinde bombesin pozitif pulmoner nöroendokrin hücrelerin ve nöroepitelyal cisimciklerin arttığının gösterilmesi üzerine NEHI olarak adlandırılmıştır (11,12). NEHI'nin toplumdaki gerçek insidans ve prevalansı bilinmemektedir. Türkiye Çocukluk Çağı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Ulusal Kayıt Sistemi'nin 19 merkezden 370 hastayı içeren ilk sonuçlarında NEHI, çocukluk çağı interstisyel akciğer hastalığı olgularının %1,8'ini oluşturmuştur (13). Bu oran, 683 hastalık Kuzey Amerika kohortunda bildirilen %23'lük orandan belirgin biçimde düşüktür (14). Bu farklılığın sebebi, hastalığın toplumdaki gerçek sıklığından çok tanısal farkındalık, kayıt döneminin kısalığı, merkezler arasındaki tanısal yaklaşımlar ve hafif olguların gözden kaçmasıyla ilişkili olabilir.

1. Klinik Bulgular

Hastaların büyük bölümü miadında ve doğumda solunum sıkıntısı bulunmadan doğar. Bulgular genellikle yaşamın ilk haftaları veya aylarında sinsi şekilde başlar. Ortalama semptom ortaya çıkma yaşı 3.8 aydır, tanı ise altı ay civarında konulur (15,16). En sık görülen pulmoner klinik bulgular enfeksiyon veya kardiyak hastalıkla açıklanamayan takipne, nefes darlığı, hipoksemi ve krepitan rallerdir. Öksürük ve hırıltı eşlik edebilse de çoğu vakada görülmez, çomak parmak görülmesi beklenmez (15). İnfantlara uygulanan solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif patern, artmış rezidüel volüm, hava hapsi ve azalmış zorlu ekspiratuvar akımlar görülebilir (17). Büyüme gelişme geriliği, gastro-özefageal reflü hastalığı ve hipogammaglobulinemi sık görülen ekstrapulmoner bulgulardır (15).

2. Tanısal Yaklaşım

NEHI tanısı; tipik yaş ve klinik bulguların varlığı (2 yaşından önce başlayan takipne), destekleyici radyolojik bulgular ve daha seyrek olarak akciğer biyopsisiyle konulur. İlk değerlendirmede ayrıntılı doğum

ve aile öyküsü alınmalı, semptomların başlangıç zamanı, beslenmeyle ilişkisi, enfeksiyon öyküsü, aspirasyon riski, büyüme seyri ve oksijen gereksinimi belirlenmelidir. Tüm hastalarda kistik fibrozis, konjenital veya edinsel immünyetmezlikler, konjenital kalp hastalıkları, bronkopulmoner displazi, akciğer enfeksiyonları, primer siliyer diskinezi ve tekrarlayan aspirasyon ekarte edilmelidir.

NEHI tanılı hastaların akciğer grafisinde perihiler opasite artışı, hiperinflasyon veya her ikisi birden görülebilir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de özellikle orta lob ve lingulayı etkileyen, merkezi yerleşimli buzlu cam opasiteleri, hava hapsi ve mozaik patern dikkat çekmektedir (15). Avrupa'da 17 ülkeden 378 NEHI tanılı hastanın katıldığı bir çalışmada, hastaların hepsine YRBT incelemesi gerçekleştirildiği, buna karşılık yalnızca %23.5'inde akciğer biyopsisi yapıldığı gösterilmiştir. Biyopsi sıklığı yıllar içinde azalmış ve biyopsi yapılması daha uzun tanısal gecikmeyle ilişkili bulunmuştur (18). Ayrıca, Young ve ark.'nın 2011 tarihli çalışmasında, NEHI'de gözlenen nöroendokrin hücre artışının diğer akciğer hasarları veya hastalıklarıyla karşılaştırıldığında özgül olmadığı gösterilmiştir (12). Biyopsi, atipik veya ilerleyici hastalık, tanısal olmayan BT, alternatif hastalıkların dışlanamaması ya da elde edilecek sonucun tedaviyi değiştirecek olması durumunda düşünülmelidir. Amerikan Toraks Derneği klinik uygulama kılavuzu da, uyumlu klinik bulguların varlığında karakteristik YRBT bulgularına dayanılarak NEHI tanısının noninvaziv yöntemlerle konulmasını önermektedir (19).

3. Tedavi Yaklaşımı

NEHI için hastalığa özgü, etkinliği kanıtlanmış bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Önceki çalışmalar sistemik steroid ve antibiyotik tedavilerinin, NEHI hastalarını tedavi etmede pek fayda sağlamadığını göstermiştir (20,21). Marczak ve ark.'nın 31 çocuk hastada yaptığı çalışmada inhale bronkodilatör ve kortikosteroidlerin semptom ve solunum fonksiyonlarına pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir, ancak etkinliğinden emin olunması için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da belirtilmiştir (22). Yönetimin temelini hipokseminin düzeltilmesi, yeterli büyümenin sağlanması, enfeksiyonlardan korunma ve eşlik eden hastalıkların tedavisi oluşturur.

4. Prognoz

NEHI hastalarının genel prognozu iyidir ve hastaların çoğunda yaşla birlikte takipne ve hipoksemi azalır. Ancak düzelme yavaş olabilir; oksijen gereksinimi birkaç yıl devam edebilir. NEHI tanılı 54 hastanın 68 ay boyunca izlendiği bir kohortta, hastaların %72'sinde solunum veya beslenme semptomlarının devam ettiği, %34'ünde oksijen ihtiyacının devam ettiği, %57'sinde radyolojik ve %41'inde fonksiyonel iyileşme olduğu gösterilmiştir (20). Okul çağındaki 35 çocuğu değerlendiren başka bir çalışmada ise hastaların %74'ünün beş yaşında asemptomatik olduğu, yaklaşık 10 yaşına gelindiğinde semptomatik çocukların hiçbirinde uyku veya egzersiz sırasında hipoksemi kalmadığı ve solunum fonksiyonlarının genel olarak normal olduğu bildirilmiştir (23).

III. YAYGIN İDİYOPATİK PULMONER NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPERPLAZİSİ

DIPNECH, bronş ve bronşiyol epitelindeki PNEH'in belirgin bir altta yatan akciğer hastalığı olmaksızın yaygın veya multifokal proliferasyonu ile karakterize nadir bir akciğer hastalığıdır. İlk kez Aguayo ve ark. tarafından 1992 yılında, kronik öksürük ve dispnesi bulunan, çoğunluğu sigara içmemiş kadınlardan oluşan altı hastalık bir seriyle tanımlanmıştır (24). Dünya Sağlık Örgütü tarafından "hava yolu mukozasıyla sınırlı kalabilen (lümen içine protrüzyon olsun veya olmasın), lokal invazyon göstererek tümörletler oluşturabilen ya da karsinoid tümörlere dönüşebilen yaygın pulmoner nöroendokrin hücre proliferasyonu" olarak tanımlanmaktadır (25).

DIPNECH'in gerçek insidans ve prevalansı bilinmemektedir. Hastalığın nadir olması, tanısal ölçütlerin tam olarak standartlaşmaması ve olguların uzun süre astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanılarıyla izlenebilmesi gerçek sıklığın olduğundan düşük tahmin edilmesine neden olabilir. Hastalık kadınlarda daha sık görülür ve çoğunlukla orta veya ileri yaşta, sigara içmemiş ya da çok az sigara içmiş kadınlarda ortaya çıkar (24,26). Onsekiz uluslararası merkezden 258 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ortalama tanı yaşı 63,3 yıl, kadınların oranı ise %93,4 olarak bildirilmiştir (26). Ülkemizden geniş bir DIPNECH kohortu bulunmamaktadır. Ulusal literatür büyük ölçüde olgu bildirimleri ve küçük serilerden oluşmaktadır. Ogan ve ark., kronik öksürük ve nefes darlığı bulunan 66 ve 67 yaşındaki iki kadın hastada, çoklu pulmoner nodüller ve bir hastada eşlik eden mozaik perfüzyon temelinde şüphelenilen ve cerrahi biyopsiyle doğrulanan iki DIPNECH olgusu bildirmiştir (27). Ersöz ve ark., ise karsinoid tümörlerin eşlik ettiği iki histopatolojik DIPNECH olgusunu sunmuştur (28).

1. Klinik Bulgular

DIPNECH, asemptomatik olabileceği gibi en sık kronik kuru öksürük, efor dispnesi ve hırıltı şikayetleriyle karşımıza çıkar. Daha nadir olarak hemoptizi ve hışıltı da eşlik edebilir (29,30). Semptomların özgün olmaması nedeniyle, hastalar yıllarca astım veya KOAH tanısıyla izlenebilir. Hastalık genellikle yavaş seyirli olup, olguların yalnızca küçük bir bölümünde pulmoner karsinoid tümörlere ilerleme görülür.

2. Solunum Fonksiyonları

Bazı hastalarda solunum fonksiyonları normal olabilmekle birlikte, spirometrede tipik olarak bronkodilatöre yanıt vermeyen havayolu obstrüksiyonu karşımıza çıkmaktadır. Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacimde (FEV_1) ve FEV_1/zorlu vital kapasite (FVC) oranında azalma ile seyreder. Hava hapsi sık görülür ve rezidüel volümde artışa neden olur (31). Çok merkezli büyük ölçekli çalışmalarda %30-42 oranında spirometrede obstrüktif patern tespit edilmiştir (26,32). Bazı hastalarda restriktif bulgular da görülebilir (29).

3. Radyolojik Bulgular

YRBT, DIPNECH tanısında en önemli görüntüleme yöntemidir. Neredeyse hastaların tamamında dağınık yerleşimli pulmoner nodüller görülür (26,29,32). Mozaik atenüasyon, konstriktif bronşiyolit ve küçük hava yolu obstrüksiyonuna bağlı bölgesel hava hapsini yansıtır ve ekspiryum görüntülerinde daha belirgin hâle gelir. O'Callaghan ve ark.'nın çalışmasında diffüz pulmoner nodüller hastaların %98,8'inde, mozaik atenüasyon ise %59,1'inde saptanmıştır (26). O'Brien ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %99.6'sında pulmoner nodüller, %69.3'ünde mozaik atenüasyon ve %28.9'unda havayolu dilatasyonu görülmüştür (32).

5. Histopatolojik Özellikleri

DIPNECH, PNEH'in hava yolu epiteli içinde yaygın proliferasyonu ile tanımlanır. Bu proliferasyon bazen yalnızca epitelle sınırlı kalırken, bazen bazal membranı aşarak bronşiol duvarına veya çevre akciğer parankimine ilerler ve tümörlet oluşumuna yol açar. DIPNECH için evrensel olarak kabul edilmiş nicel histopatolojik eşik bulunmamaktadır. Marchevsky ve Walts, cerrahi akciğer rezeksiyonlarının incelenmesine dayanarak patolojik tanı için daha kesin ölçütler önermiştir. Buna göre multifokal nöroendokrin hücre hiperplazisi, en az üç ayrı küçük hava yolunun her birinde beş veya daha fazla pulmoner nöroendokrin hücrenin bulunması ve buna üç veya daha fazla karsinoid tümörletin eşlik etmesi şeklinde tanımlanmıştır (30). Bununla birlikte bu ölçüt küçük biyopsilerde örnekleme hatasına sebep olabilir; hasta, klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

6. Tanısal Yaklaşım

DIPNECH tanısı klinik, radyolojik ve patolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konulmalıdır. Özellikle orta veya ileri yaştaki kadınlarda; uzun süredir devam eden kuru öksürük, dispne veya hırıltıya bronkodilatör yanıtı olmayan obstrüktif solunum fonksiyon bozukluğunun eşlik etmesi ve YRBT'de bilateral çok sayıda bronkosentrik nodül, mozaik atenüasyon ve hava hapsinin görülmesi DIPNECH şüphesini artırmalıdır. Tanı, histopatolojik olarak multifokal nöroendokrin hücre hiperplazisi, tümörlet veya karsinoid tümörlerin gösterilmesi ve nöroendokrin hücre proliferasyonuna yol açabilecek diğer akciğer hastalıklarının dışlanmasıyla desteklenmelidir.

7. Tedavi Yaklaşımı

DIPNECH hastalarında tedavi, uzun dönem izlem ve klinik sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır. Tedavi seçenekleri arasında oral ve inhale kortikosteroidler, azitromisin, mTOR inhibitörleri, somatostatin analogları (SSA), cerrahi akciğer rezeksiyonu ve akciğer transplantasyonu yer almakta; hafif ve stabil olgularda ise yalnızca klinik izlem uygulanabilmektedir (26,33-35). İnhale bronkodilatör ve kortikosteroid kullananların %46,3'ünde semptomlarında iyileşme bildirilmiştir (26). Kronik öksürük veya dispnesi devam eden semptomatik hastalarda SSA sık kullanılan bir tedavi seçeneğidir. SSA kullanımı ile Al-Toubah ve ark.'nın çalışmasında %78.6 oranında, O'Callaghan ve ark.'nın çalışmasında ise %54.1 oranında semptomlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir (26,36). Ancak bu çalışmalar randomize ve plasebo kontrollü değildir; hasta seçimi, doz ve tedavi süresi heterojendir.

8. Prognoz

DIPNECH çoğunlukla yavaş seyirli bir hastalıktır, ölüm çok nadir görülür. Hastaların çoğu stabil seyrederken yaklaşık %30'unda klinik veya radyolojik ilerleme, %11'inde ise klinik ya da radyolojik iyileşme görülmektedir. Solunum fonksiyon testlerindeki kötüleşme çoğunlukla obliteratif bronşiyolitin ilerlemesi ve/veya akciğerdeki diğer fibrotik değişikliklerle ilişkilidir. DIPNECH hastalarında mortalite, başlıca akciğer nakline bağlı komplikasyonlara ve nadiren hastalığın ilerlemesine bağlanmıştır (30,35). Hastalığın seyrinde karsinoid tümöre progresyon görülebilir

ve bu durumda prognoz tümörün evresi ve histolojisine bağlı olarak değişir (37).

IV. NEHI VE DIPNECH KARŞILAŞTIRILMASI

NEHI ve DIPNECH'in her ikisi de PNEH'den köken almakla birlikte görüldükleri yaş, klinik özellikler, hastalığın seyri ve neoplastik potansiyel bakımından belirgin biçimde ayrılır. NEHI, bebeklik döneminde takipne ve hipoksemiyle ortaya çıkan, çoğunlukla karakteristik YRBT bulgularıyla tanınabilen ve genellikle yaşla birlikte iyileşen, neoplastik olmayan gelişimsel bir hastalıktır. DIPNECH ise çoğunlukla orta veya ileri yaştaki kadınlarda kronik öksürük, dispne, hava yolu obstrüksiyonu ve çoklu pulmoner nodüllerle seyreden preinvaziv bir nöroendokrin hücre proliferasyonudur. NEHI'de destekleyici tedavi ve oksijen desteği ön plandayken; DIPNECH yönetimi klinik izlemden somatostatin analogları, dominant lezyonların cerrahi rezeksiyonu ve nadiren ileri tedavilere kadar değişebilir. Dolayısıyla bu iki hastalık, aralarında doğrudan bir dönüşüm ilişkisi gösterilmemiş olmakla birlikte, pulmoner nöroendokrin hücre patolojisinin yaşamın farklı dönemlerinde ortaya çıkan iki farklı yüzü olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. *Noguchi M, Furukawa KT, Morimoto M. Pulmonary neuroendocrine cells: physiology, tissue homeostasis and disease. Dis Model Mech 2020; 13: dmm046920.*
2. *Garg A, Sui P, Verheyden JM, et al. Consider the lung as a sensory organ: A tip from pulmonary neuroendocrine cells. Curr Top Dev Biol 2019; 132: 67-89.*
3. *Frohlich F. Die Helle Zelle der Bronchialschleimhaut und ihre Beziehungen zum Problem der Chemoreceptoren [The Light Cell Of the Bronchial Mucosa and Its Relationship to the Problem Of Chemoreceptors]. Frankf Z Pathol 1949; 60: 517-59.*
4. *Feyrter F. Uber die Argyrophilie des Helle-Zellen-Systems im Bronchialbaum des Menschen [Argyrophilia of bright cell system in bronchial tree in man]. Z Mikrosk Anat Forsch 1954; 61(1): 73-81.*
5. *Travaglini KJ, Nabhan AN, Penland L, et al. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing. Nature 2020; 587: 619-25.*
6. *Thakur A, Mei S, Zhang N, et al. Pulmonary neuroendocrine cells: crucial players in respiratory function and airway-nerve communication. Front Neurosci 2024; 18: 1438188.*
7. *Xu J, Yu H, Sun X. Less is more: rare pulmonary neuroendocrine cells function as critical sensors in lung. Dev Cell 2020; 55: 123-32.*
8. *Mou H, Yang Y, Riehs MA, et al. Airway basal stem cells generate distinct subpopulations of PNECs. Cell Rep 2021; 35: 109011.*
9. *Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances. Pediatr Dev Pathol 2007; 10: 419-35.*
10. *Ouadah Y, Rojas ER, Riordan DP, et al. Rare pulmonary neuroendocrine cells are stem cells regulated by Rb, p53, and Notch. Cell 2019; 179: 403-16.*
11. *Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. Pediatr Pulmonol 2005; 40: 157-65.*
12. *Young LR, Brody AS, Inge TH, et al. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. Chest 2011; 139: 1060-71.*
13. *Nayır-Büyükşahin H, Emiralioğlu N, Kılınç AA, et al. Childhood interstitial lung disease in Turkey: first data from the national registry. Eur J Pediatr 2024; 183: 295-304.*
14. *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 2024; 59: 2236-46.*
15. *Fabre C, Thumerelle C, Dervaux M, et al. French national cohort of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (FRENCHI) study: diagnosis and initial management. Eur J Pediatr 2022; 181: 3067-73.*
16. *Balinotti JE, Maffey A, Colom A, et al. Clinical, functional, and computed tomography findings in a cohort of patients with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. Pediatr Pulmonol 2021; 56: 1681-86.*
17. *Breuer O, Cohen-Cymberknoh M, Picard E, et al. The use of infant pulmonary function tests in the diagnosis of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. Chest 2021; 160: 1397-405.*
18. *Marczak H, Krenke K, Griese M, et al. Diagnostic evaluation and clinical findings in children with persistent tachypnea of infancy/neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a European multicenter retrospective study. Chest 2025; 168: 171-82.*
19. *Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al; American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. 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: 376-94.*
20. *Dervaux M, Thumerelle C, Fabre C, et al. Long-term evolution of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: the FRENCHI findings. Eur J Pediatr 2023; 182: 949-56.*
21. *Lukkarinen H, Pelkonen A, Lohi J, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a prospective follow-up of nine children. Arch Dis Child 2013; 98: 141-4.*
22. *Marczak H, Peradzyńska J, Seidl E, et al. The improved clinical course of persistent tachypnea of infancy with inhaled bronchodilators and corticosteroids. Pediatr Pulmonol 2021; 56: 3952-59.*
23. *Seidl E, Carlens J, Schwerk N, et al. Persistent tachypnea of infancy: Follow up at school age. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 3119-25.*

24. *Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr, et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. N Engl J Med 1992; 327: 1285-8.*

25. *Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. Geneva, Switzerland: IARC Press; 2015; 2015.*

26. *O'Callaghan M, Forde SH, Franciosi AN, et al. Clinical characteristics of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. ERJ Open Res 2026; 12: 00829-2025.*

27. *Ogan N, Akpınar EE, Baha A, et al. Rarely occurrence of two diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia cases. Eurasian J Pulmonol 2018; 20: 167–70.*

28. *Cansız Ersöz C, Cangır AK, Dizbay Sak S. Diffuse neuroendocrine cell hyperplasia: report of two cases. Case Rep Pathol 2016; 2016: 3419725.*

29. *Little BP, Junn JC, Zheng KS, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: imaging and clinical features of a frequently delayed diagnosis. AJR Am J Roentgenol 2020; 215: 1312-20.*

30. *Marchevsky AM, Walts AE. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). Semin Diagn Pathol 2015; 32: 438-44.*

31. *Carr LL, Kern JA, Deutsch GH. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and neuroendocrine hyperplasia of infancy. Clin Chest Med 2016; 37: 579-87.*

32. *O'Brien H, O'Callaghan M, Forde S, et al. Dipnech: clinical characteristics of an international case series. Am J Respir Crit Care Med 2025; 211: A1804.*

33. *Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. Eur Respir J 2016; 47: 1829-41.*

34. *Myint ZW, McCormick J, Chauhan A, et al. Management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review and a single center experience. Lung 2018; 196: 577-81.*

35. *Ramirez RA, Cass AS, Das S, et al. A multidisciplinary approach to the work up and management of pulmonary carcinoid tumors and DIPNECH: a narrative review. Transl Lung Cancer Res 2022; 11: 2567-87.*

36. *Al-Toubah T, Strosberg J, Halfdanarson TR, et al. Somatostatin analogs improve respiratory symptoms in patients with diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia. Chest 2020; 158: 401-5.*

37. *Babalola O, Muskrat J, Kanchustambham V. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) progressing to carcinoid tumor: a case of chronic cough. Cureus 2023; 15: e46659.*