

# SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

2021

## MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME DU SURFACTANT

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination du  
**Dr Céline DELESTRAIN - Dr Nadia NATHAN**

Centre de Référence  
des maladies respiratoires rares

(RespiRare)

**RespiRare**  
CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES RESPIRATOIRES RARES

**RespiFIL**  
Filère Maladies Respiratoires Rares

# Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Liste des abréviations.....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>1 Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>  | <b>5</b>  |
| 1.1 Introduction   | 5         |
| 1.2 Les maladies du surfactant pulmonaire  | 6         |
| 1.3 Diagnostic   | 7         |
| 1.4 Prise en charge  | 8         |
| 1.4.1 Prise en charge respiratoire   | 8         |
| 1.4.2 Prise en charge nutritionnelle et de l'oralité   | 9         |
| 1.4.3 Autres traitements   | 9         |
| 1.5 Suivi et prise en charge des événements évolutifs de la maladie                                | 11        |
| <b>2 Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients .....</b> | <b>12</b> |
| <b>3 Liste des participants .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>4 Références bibliographiques .....</b>   | <b>14</b> |

## Liste des abréviations

|                  |   |
|------------------|---|
| ABCA3            | ATP-binding cassette sub-family A member 3                  |
| AD               | Autosomique dominant  |
| AEC              | Alveolar epithelial cell                                    |
| AMM              | Autorisation de mise sur le marché                          |
| AR               | Autosomique récessif  |
| BPCO             | Bronchopneumopathie chronique obstructive                   |
| CFTR             | Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator         |
| CPDPN            | Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal            |
| CPT              | Capacité pulmonaire totale                                  |
| CRF              | Capacité résiduelle fonctionnelle                           |
| CRMRR            | Centre de référence maladies rares                          |
| CV               | Capacité vitale   |
| DLCO             | Capacité de diffusion pulmonaire par le monoxyde de carbone |
| DRNN             | Détresse respiratoire néonatale                             |
| EAPA             | Enseignant en activité physique adaptée                     |
| EFR              | Exploration fonctionnelle respiratoire                      |
| FC               | Fréquence cardiaque   |
| GDS              | Gaz du sang   |
| HAS              | Haute autorité de santé                                     |
| HES              | Héματοxyline, éosine, safran                                |
| HTAP             | Hypertension artérielle pulmonaire                          |
| IRM              | Imagerie par résonance magnétique                           |
| IV               | Intraveineux  |
| kDa              | Kilodalton  |
| LBA              | Lavage bronchoalvéolaire                                    |
| LBP              | Lamellar body-like particles                                |
| MDPH             | Maison départementale des personnes handicapées             |
| NFS              | Numération formule sanguine                                 |
| NGS              | Next generation sequencing                                  |
| NKX2-1           | Homeobox protein NK-2 homolog 1                             |
| OCT              | Tomographie en cohérence optique                            |
| PAO <sub>2</sub> | Pression partielle en oxygène                               |
| PAS              | Acide périodique de Schiff                                  |
| PCO <sub>2</sub> | Pression partielle de gaz carbonique                        |
| PedsQL           | Pediatric quality of life                                   |
| PID              | Pneumopathie interstitielle diffuse                         |
| PNDS             | Protocole national de diagnostic et de soins                |
| QoL              | Quality of life - Qualité de vie                            |
| RCP              | Réunion de concertation pluridisciplinaire                  |
| RespiFIL         | Filière de santé des maladies respiratoires rares           |
| RespiRare        | Centre de référence des maladies respiratoires rares        |
| RGO              | Reflux gastro-œsophagien                                    |
| SpO <sub>2</sub> | Saturation en oxygène                                       |
| SP               | Surfactant protein – protéine du surfactant                 |

|                     |                                  |
|---------------------|----------------------------------|
| TA                  | Tension artérielle               |
| TDM                 | Tomodensitométrie                |
| TTF-1               | Thyroid transcription factor-1   |
| VO <sub>2</sub> max | Consommation maximale en oxygène |

# 1 Synthèse à destination du médecin traitant

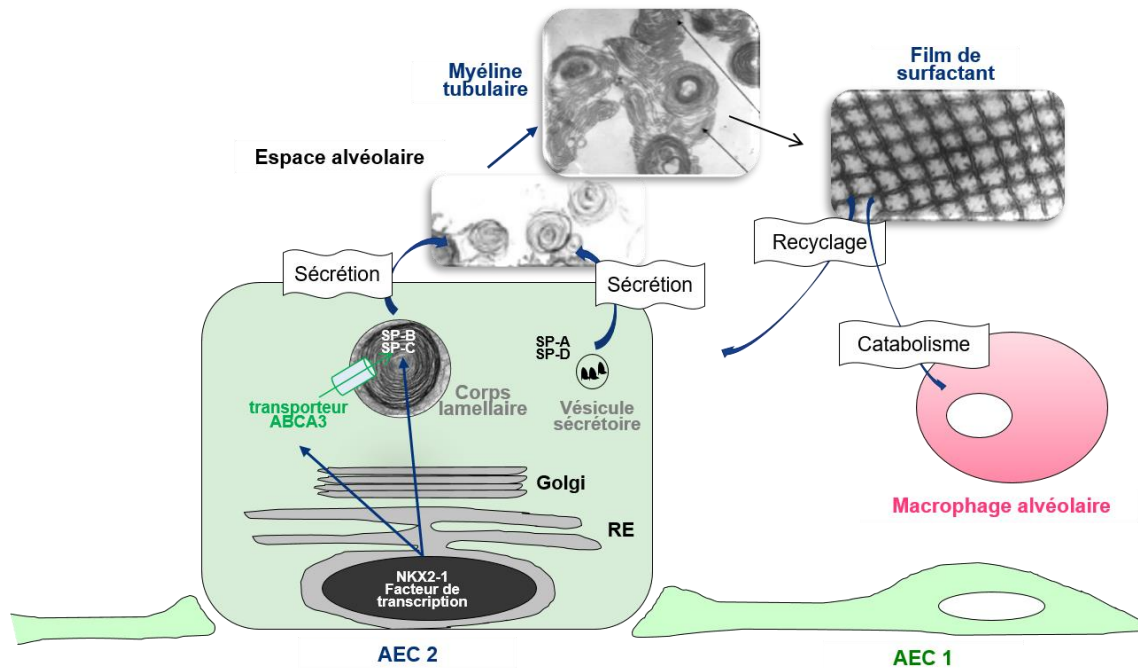
Cette fiche de synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## 1.1 Introduction

Les maladies du surfactant pulmonaire sont les causes principales de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) chroniques de l'enfant (1). Elles sont responsables d'une morbidité et mortalité élevées. Elles regroupent les maladies génétiques liées aux anomalies moléculaires des gènes codant les protéines du surfactant (SP)-A1, SP-A2, SP-B, SP-C, du transporteur de phospholipides ATP-Binding Cassette, famille A, membre 3 (ABCA3) et du facteur de transcription NK2 homeobox 1 (NKX2-1), anciennement appelé TTF-1.

Le surfactant est un film phospholipidique tensio-actif qui tapisse la surface des alvéoles à leur interface air-liquide. Il empêche le collapsus alvéolaire, diminuant ainsi le travail respiratoire (2). Il présente par ailleurs des propriétés anti-infectieuses et immunomodulatrices (3,4). Il est synthétisé par les cellules épithéliales alvéolaires (AEC) de type 2 et est formé de 90 % de lipides, principalement des phospholipides, et de 10 % de protéines dont 2 à 3% de protéines du surfactant (SP) spécifiques appelées SP-A1, SP-A2, SP-B, SP-C, et SP-D, respectivement codées par les gènes *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPB*, *SFTPC* et *SFTPD*.

Les protéines SP-B et SP-C sont hydrophobes et ont un rôle majeur dans la structure du film tensio-actif du surfactant. Elles sont assemblées aux phospholipides, stockées et transportées du cytoplasme vers l'espace alvéolaire, successivement dans des corps multi vésiculaires puis des corps lamellaires, organites spécifiques de la voie de synthèse du surfactant. La protéine ABCA3, localisée au niveau de leurs membranes limitantes externes, permet l'apport des phospholipides dans ces organites spécifiques. Les protéines SP-A et SP-D sont des protéines hydrophiles de la famille des collectines, impliquées dans l'immunité locale. Elles sont intégrées dans des vésicules de sécrétion puis sont sécrétées dans la lumière alvéolaire. Elles interagissent avec les micro-organismes, et sont nécessaires à la conformation de la myéline tubulaire, structure importante du réservoir du surfactant intra-alvéolaire (5) (**Figure 1**).



**Figure 1 : Le système du surfactant alvéolaire**

L'expression des protéines ABCA3, SP-B et SP-C est régulée au niveau nucléaire par le facteur de transcription NKX2-1. Les protéines SP-B et SP-C sont importées dans les corps lamellaires par le transporteur ABCA3. Les corps lamellaires sont ensuite transportés vers la surface alvéolaire. Les protéines hydrophiles SP-A et SP-D transitent dans des vésicules sécrétoires vers l'espace alvéolaire. Les SP s'assemblent aux phospholipides du surfactant, après « débobinage » des corps lamellaires, formant ainsi une structure en mailles souples appelée myéline tubulaire. Le film de surfactant est en partie recyclé par les AEC-2, et dégradé par les macrophages alvéolaires et la clairance muco-ciliaire.

## 1.2 Les maladies du surfactant pulmonaire

**Maladies liées à SP-B.** La quasi-totalité des enfants sont des nouveau-nés à terme présentant une détresse respiratoire néonatale (DRNN) rapidement fatale malgré une prise en charge intensive. De rares cas de survie prolongée ont été décrits, notamment après transplantation pulmonaire néonatale. La transmission est autosomique récessive. La mutation NM\_000542.4 et.5: c.361delinsGAA, p.(Asp121Glufs\*95), anciennement appelée 1549C-->GAA (121ins2), est rapportée dans 2/3 des cas mais plus de 40 autres mutations ont été décrites (6,7).

**Maladies liées à SP-C.** Le phénotype est très hétérogène, allant d'une DRNN sévère à l'apparition progressive d'une PID dans l'enfance voire d'une fibrose pulmonaire à l'âge adulte. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Il semble que la moitié des mutations soient des mutations *de novo*. La mutation faux-sens c.218T>C (p.Ile73Thr ou I73T) est rapportée dans environ 1/3 des cas, mais plus de 50 mutations ont été décrites (8–14).

**Maladies liées à ABCA3.** Le phénotype est très hétérogène, depuis une DRNN sévère jusqu'à des PID d'apparition plus progressive dans l'enfance voire des fibroses pulmonaires à l'âge adulte (15–17). La transmission est autosomique récessive. Le variant c.875A>T p.(Glu292Val) ou E292V, est fréquent (0,4% de la population générale d'origine européenne). Sa pathogénicité semble modérée (18). À ce jour, plus de 200 mutations ont été décrites dans *ABCA3*.

**Maladies liées à NKX2-1.** Elles sont appelées dans leur forme complète syndromes « cerveau-poumon-thyroïde » associant une hypotonie évoluant vers une chorée bénigne, une PID du nouveau-né, de l'enfant ou de l'adulte, et une hypothyroïdie périphérique (19). La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance et une expressivité variable, tant en termes de sévérité que des organes atteints, y compris au sein d'une même famille (20,21). Notamment, le signe d'appel peut être une atteinte respiratoire isolée. Environ la moitié des cas décrits sont liés à des mutations *de novo*. Plus de 50 mutations ont été décrites à ce jour (22).

**Maladies liées à SP-A.** Elles ont surtout été décrites chez des adultes présentant des formes variables de PID fibrosantes mais aussi des adénocarcinomes pulmonaires (23–27). Cependant, un cas pédiatrique de mutation *SFTPA1* a été rapporté chez un nourrisson décédé de PID (28).

### 1.3 Diagnostic

La démarche diagnostique comprend trois étapes : le diagnostic de la PID suivant les critères en vigueur, la recherche d'une cause génétique, et l'évaluation du retentissement de la maladie.

Dans la majorité des cas le diagnostic de maladie du surfactant se fait dans les premiers mois ou années de vie, excepté pour les maladies liées à SP-A1 ou SP-A2 qui se révèlent préférentiellement à l'âge adulte. Rarement, le diagnostic moléculaire chez un enfant permet aussi celui de l'un de ses parents à l'âge adulte.

Une enquête anamnestique complète du patient et de sa famille est nécessaire. Elle comprend :

- L'origine ethnique des deux parents
- Une éventuelle notion de consanguinité
- Des antécédents familiaux de PID et/ou d'adénocarcinome pulmonaire

- Des antécédents de détresse respiratoire néonatale et d'une éventuelle efficacité transitoire de l'instillation de surfactant exogène
- Une notion de douleurs articulaires, d'hypothyroïdie périphérique, de troubles neurologiques à type d'hypotonie ou de chorée bénigne.

Les symptômes au diagnostic sont non spécifiques. L'examen clinique complet recherchera une polypnée, une cyanose, un hippocratisme digital, une déformation thoracique, des signes de lutte, des anomalies auscultatoires, mais aussi des signes extra-pulmonaires tels que des signes neurologiques ou d'hypothyroïdie ou encore des signes articulaires.

Les examens utiles au diagnostic et à l'évaluation de son retentissement sont :

- Une imagerie thoracique avec une radiographie de thorax de face complétée par une tomodensitométrie (TDM) thoracique haute résolution ;
- Une mesure des échanges gazeux : saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) voire gaz du sang (GDS) artériels ou capillaires artérialisés ;
- Des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) si l'âge de l'enfant le permet ;
- Un bilan biologique thyroïdien, d'évaluation nutritionnelle et pré-thérapeutique ;
- Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) lors d'une fibroscopie bronchique ;
- Une évaluation des comorbidités : une pH-métrie en cas de suspicion de reflux gastro œsophagien (RGO), une échographie cardiaque à la recherche d'un retentissement cardiaque et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ;
- En l'absence de cause identifiée : une étude génétique spécialisée dans le cadre d'une consultation de conseil génétique ;
- Dans certains cas une biopsie pulmonaire ;

## 1.4 Prise en charge

Un patient atteint de PID doit être pris en charge de façon multidisciplinaire dans l'un des centres de référence ou de compétence du réseau RespiRare (liste des centres disponibles sur [www.respirare.fr](http://www.respirare.fr)) pour les enfants ou du réseau OrphaLung ([www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr)) pour les adultes, en collaboration étroite avec le médecin traitant.

### 1.4.1 Prise en charge respiratoire

La corticothérapie est le traitement principal des PID chez l'enfant. Elle peut être administrée sous forme de bolus intraveineux (IV) ou orale. Compte tenu des effets secondaires de la corticothérapie, les mesures associées sont généralement un traitement prophylactique par



triméthoprime sulfaméthoxazole, une supplémentation en calcium, en vitamine D, éventuellement en potassium, et une surveillance de l'ostéodensitométrie osseuse.

La seconde ligne de traitement des PID est moins consensuelle. Cependant, deux molécules sont largement utilisées : l'hydroxychloroquine et l'azithromycine. En cas de traitement par hydroxychloroquine, un suivi ophtalmologique est nécessaire. Les traitements anti-fibrosants en cours d'utilisation ou de développement chez l'adulte (pirfenidone, nintedanib, etc.) ne sont pas validés chez l'enfant.

Les PID se traduisent souvent par une hypoxémie chronique d'effort, voire de repos, nocturne et/ou diurne. En cas d'hypoxémie chronique, les indications d'une oxygénothérapie au long cours ne sont pas spécifiques aux maladies du surfactant, et une recherche des complications est régulièrement réalisée (HTAP, hypertrophie du ventricule droit voire insuffisance cardiaque droite, polyglobulie, altération de la croissance).

#### **1.4.2 Prise en charge nutritionnelle et de l'oralité**

En cas d'insuffisance respiratoire, les apports caloriques nécessaires seront supérieurs à la normale pour l'âge (120% environ). Les enfants, et notamment les nourrissons présentant une PID ont souvent des difficultés alimentaires multifactorielles liées à l'insuffisance respiratoire, à la dyspnée, à un éventuel RGO, et parfois à des troubles de l'oralité. La prise en charge nutritionnelle doit donc être assurée par une équipe spécialisée.

#### **1.4.3 Autres traitements**

- Un RGO est fréquemment associé aux maladies du surfactant et constitue un facteur aggravant de la pathologie du fait du risque de micro-inhalations acides. Son traitement n'est pas spécifique aux maladies du surfactant.
- En cas d'HTAP, le traitement doit être discuté avec des équipes cardio-pédiatriques spécialisées. L'oxygénothérapie est le traitement principal mais un traitement médicamenteux (bosentan, sildenafil) peut être nécessaire.
- Le schéma vaccinal habituel des enfants doit être poursuivi.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pour les enfants traités par corticothérapie en bolus (et jusqu'à 3 mois après l'arrêt des bolus) ou à des doses supérieures à 2 mg/kg/j ou supérieures à 10 mg/j d'équivalent prednisone. Les autres injections vaccinales seront réalisées à distance des bolus (J15).

- Une vaccination contre la grippe est indiquée pour les enfants ou leurs parents si l'enfant a moins de 6 mois.

- En cas de PID sévère, l'immunothérapie anti-VRS peut être discutée si l'enfant a moins de 2 ans au début de l'épidémie.
- Une vaccination anti-varicelleuse doit être envisagée avant de débiter des bolus de corticoïdes en l'absence d'immunité acquise.
- La vaccination anti-hépatite B est aussi recommandée, et chez les adolescents, la vaccination contre les papillomavirus est à discuter, notamment si un projet de greffe pulmonaire est envisagé.
- La vaccination anti-SARS-CoV-2 doit être proposée si l'âge du patient le permet
- Une vaccination anti-pneumococcique selon le schéma suivant :

| Âge               | Statut vaccinal pour le Pneumocoque   | Conduite à tenir  |
|-------------------|---|---|
| <b>2 - 5 ans</b>  | Correctement vacciné avant 2 ans (primo-vaccination + rappel à 11 mois par Prevenar 13)   | 1 dose de Pneumovax à renouveler tous les 5 ans   |
|                   | Pas de vaccination avant 2 ans  | 2 doses de Prevenar 13 à deux mois d'intervalle puis 1 dose de Pneumovax au moins 2 mois après la dernière injection de Prevenar 13 |
| <b>&gt; 5 ans</b> | Correctement vacciné avant 2 ans + rappel par Pneumovax entre 2 et 5 ans  | Renouveler 1 dose de Pneumovax tous les 5 ans   |
|                   | Correctement vacciné avant 2 ans sans rappel par Pneumovax entre 2 et 5 ans ou aucune vaccination antérieure par le Prevenar 13 | 1 dose de Prevenar 13 suivie d'une dose de Pneumovax 2 mois plus tard puis 1 dose tous les 5 ans                                    |
| <b>Adulte</b>     | Non vacciné   | 1 dose de Prevenar 13 suivie d'une dose de Pneumovax 2 mois plus tard puis 1 dose tous les 5 ans                                    |

Dans tous les cas, sous corticothérapie, l'efficacité vaccinale peut être amoindrie et un contrôle des sérologies vaccinales peut aider à guider une éventuelle revaccination.

- Une activité physique régulière favorise le maintien de la fonction respiratoire. Elle est donc recommandée en fonction des possibilités et de l'âge de l'enfant.
- Une prise en charge psychologique et sociale de l'enfant et de sa famille doit également être systématiquement proposée.

## 1.5 Suivi et prise en charge des événements évolutifs de la maladie

Le suivi des enfants atteints de maladies du surfactant a pour objectif :

- D'améliorer ou de stabiliser la fonction respiratoire
- D'assurer une croissance staturo-pondérale adéquate
- D'optimiser la qualité de vie
- De surveiller l'apparition possible d'effets secondaires liés aux thérapeutiques mises en place.



Les PID de l'enfant doivent être prises en charge dans l'intention d'un suivi de la pathologie de l'enfance jusqu'à l'âge adulte. Le centre de référence RespiRare travaille de façon coordonnée avec le centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte, OrphaLung, au sein de la filière de santé des maladies respiratoires rares RespiFIL ([www.respifil.fr](http://www.respifil.fr)). Ce regroupement de réseaux de soins permet de gérer au mieux la transition enfant-adulte du patient.

## 2 Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le centre de référence des maladies respiratoires rares de l'enfant **RespiRare** est multi-site. Il comprend les centres suivants (coordonnées complètes disponibles sur : [www.respirare.fr](http://www.respirare.fr)).

Le centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte OrphaLung est multi-site. Il comprend les centres suivants (coordonnées complètes disponibles sur : [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr)).

Plusieurs associations de patients existent. Leur liste est disponible sur le site [www.respirare.fr](http://www.respirare.fr)

|   |   |
|---|---|
|    | « Association Respirer c'est Grandir »<br><br><a href="https://www.facebook.com/Respirarebelleherbe">https://www.facebook.com/Respirarebelleherbe</a>                               |
|    | Association française des pneumopathies interstitielles de l'enfant<br><br><a href="http://www.pneumopathie-interstitielle.fr">www.pneumopathie-interstitielle.fr</a>               |
|  | Association « Ensemble pour Pedro » pour le syndrome cerveau-poumon-thyroïde<br><br><a href="http://ensemblepourpedro.simplesite.com/">http://ensemblepourpedro.simplesite.com/</a> |
|  | « Alliance maladies rares »<br><br><a href="http://www.alliance-maladies-rares.org/">http://www.alliance-maladies-rares.org/</a>  |
|  | « Maladies rares info services »<br><br><a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a>   |

**Vivre avec une maladie rare** (<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org>) : cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de 10 grandes thématiques :

- Être soigné à l'hôpital / en ville
- Vivre avec son handicap
- Poursuivre sa scolarité
- Mener sa vie professionnelle
- Connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement
- Se déplacer en transports
- Évoluer au quotidien
- Accompagner un malade comme aidant
- S'informer : où s'adresser ?

### **3 Liste des participants**

Ce travail a été coordonné par le Dr Céline Delestrain et le Dr Nadia Nathan, pneumopédiatres, Centre de référence des maladies respiratoires rares (RespiRare).

Ont participé à l'élaboration du PNDS (par ordre alphabétique) :

#### **Rédacteurs**

- Dr Céline Delestrain, pneumopédiatre, Créteil
- Dr Nadia Nathan, pneumopédiatre, Paris

#### **Relecteurs**

- Dr Laureline Berteloot, radiologue pédiatre, Paris
- Dr Alix de Becdelièvre, généticien moléculaire, Créteil
- Dr Lauren Bitton, pédiatre, Paris & Versailles
- Pr Raphaël Borie, pneumologue, Paris
- Mme Yaelle Castellana, association française des pneumopathies interstitielles de l'enfant (AFPIE)
- Pr Aurore Coulomb, anatomopathologiste, Paris
- Pr Hubert Ducou le Pointe, radiologue, Paris
- Pr Ralph Epaud, pneumopédiatre, Créteil
- Dr Marie Legendre, généticien moléculaire, Paris
- Dr Laura Moscova, médecin généraliste - assistante universitaire, Coulommiers
- Dr Frédéric Schlemmer, pneumologue, Créteil
- Dr Chiara Sileo, radiologue pédiatre, Paris

#### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## 4 Références bibliographiques

1. Nathan N, Berdah L, Delestrain C, Sileo C, Clement A. Interstitial lung diseases in children. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2020 Jun;49(2):103909.
2. Pérez-Gil J. Molecular interactions in pulmonary surfactant films. *Biol Neonate*. 2002;81 Suppl 1:6–15.
3. Glasser JR, Mallampalli RK. Surfactant and its role in the pathobiology of pulmonary infection. *Microbes Infect Inst Pasteur*. 2012 Jan;14(1):17–25.
4. Rooney SA, Young SL, Mendelson CR. Molecular and cellular processing of lung surfactant. *FASEB J*. 1994 Jan 9;8(12):957–67.
5. Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Jun;1838(6):1568–85.
6. Nathan N, Taam RA, Epaud R, Delacourt C, Deschildre A, Reix P, et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:40.
7. Nogee LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L, Murphy AM, deMello DE, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest*. 1994 Apr;93(4):1860–3.
8. Salerno T, Peca D, Menchini L, Schiavino A, Boldrini R, Esposito F, et al. Surfactant Protein C-associated interstitial lung disease; three different phenotypes of the same SFTPC mutation. *Ital J Pediatr*. 2016 Feb 29;42:23.
9. Hawkins A, Guttentag SH, Deterding R, Funkhouser WK, Goralski JL, Chatterjee S, et al. A non-BRICHOS SFTPC mutant (SP-CI73T) linked to interstitial lung disease promotes a late block in macroautophagy disrupting cellular proteostasis and mitophagy. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Jan 1;308(1):L33-47.
10. Avital A, Hevroni A, Godfrey S, Cohen S, Maayan C, Nusair S, et al. Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Nov;49(11):1097–105.
11. Abou Taam R, Jaubert F, Emond S, Le Bourgeois M, Epaud R, Karila C, et al. Familial interstitial disease with I73T mutation: A mid- and long-term study. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(2):167–75.
12. Gupta A, Zheng SL. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child*. 2017 Jan;102(1):84–90.
13. Litao MKS, Hayes D, Chiwane S, Nogee LM, Kurland G, Guglani L. A novel surfactant protein C gene mutation associated with progressive respiratory failure in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jan;52(1):57–68.

14. Delestrain C, Simon S, Aissat A, Medina R, Decrouy X, Nattes E, et al. Deciphering the mechanism of Q145H SFTPC mutation unmasks a splicing defect and explains the severity of the phenotype. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2017;25(6):779–82.
15. Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1296–303.
16. El Boustany P, Epaud R, Grosse C, Barriere F, Grimont-Rolland E, Carsin A, et al. Unusual long survival despite severe lung disease of a child with biallelic loss of function mutations in ABCA-3. *Respir Med Case Rep*. 2018;23:173–5.
17. Epaud R, Delestrain C, Louha M, Simon S, Fanen P, Tazi A. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):638–41.
18. Wambach JA, Wegner DJ, Depass K, Heins H, Druley TE, Mitra RD, et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):e1575-1582.
19. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1317–8.
20. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, White FV, Dishop MK, Alfano DN, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest*. 2013 Sep;144(3):794–804.
21. Jovien S, Borie R, Doummar D, Clement A, Nathan N. Respiratory Distress, Congenital Hypothyroidism and Hypotonia in a Newborn. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2016;92(3):188–91.
22. Nattes E, Lejeune S, Carsin A, Borie R, Gibertini I, Balinotti J, et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir Med*. 2017 Aug;129:16–23.
23. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet*. 2009;84(1):52–9.
24. Coghlan MA, Shifren A, Huang HJ, Russell TD, Mitra RD, Zhang Q, et al. Sequencing of idiopathic pulmonary fibrosis-related genes reveals independent single gene associations. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000057.
25. van Moorsel CHM, Ten Klooster L, van Oosterhout MFM, de Jong PA, Adams H, Wouter van Es H, et al. SFTPA2 Mutations in Familial and Sporadic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 15;192(10):1249–52.
26. Doubková M, Staňo Kozubík K, Radová L, Pešová M, Trizuljak J, Pál K, et al. A novel germline mutation of the SFTPA1 gene in familial interstitial pneumonia. *Hum Genome Var*. 2019;6:12.

27. Legendre M, Butt A, Borie R, Debray M-P, Bouvry D, Filhol-Blin E, et al. Functional assessment and phenotypic heterogeneity of SFTPA1 and SFTPA2 mutations in interstitial lung diseases and lung cancer. *Eur Respir J*. 2020 Aug 27;
28. Nathan N, Giraud V, Picard C, Nunes H, Dastot-Le Moal F, Copin B, et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet*. 2016 Jan 19;25(8):1457–67.