

特发性肺含铁血黄素沉着症的病因及发病机制

鲁智垚, 李渠北*

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月13日; 发布日期: 2022年5月19日

摘要

特发性肺含铁血黄素沉着症是儿童时期的罕见病, 以咯血、缺铁性贫血、胸部影像学上弥漫性肺浸润为临床三主征, 同时排除其它原因引起的弥漫性肺泡出血, 其诊断困难, 预后不佳。虽然其病因及发病机制不清, 研究者普遍认为与免疫因素、遗传因素、环境因素等相关, 本文主要通过对特发性肺含铁血黄素沉着症的病因和发病机制文章进行综述, 增强临床医生对IPH的认识。

关键词

特发性肺含铁血黄素沉着症, 病因, 发病机制

The Etiology and Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis

Zhiyao Lu, Qubei Li*

Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 18th, 2022; accepted: May 13th, 2022; published: May 19th, 2022

Abstract

Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a rare disease in childhood, which presents with hemoptysis, iron deficiency anemia, and diffuse lung infiltration on chest imaging, while excluding diffuse alveolar hemorrhage caused by other reasons. The diagnosis of IPH is difficult and the prognosis is poor. Although the etiology and pathogenesis of IPH are unclear, researchers generally believe that it is related to immune factors, genetic factors and environmental factors, etc. This paper

*通讯作者。

mainly reviews the etiology and pathogenesis of IPH to advance our understanding of IPH.

Keywords

Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis, Etiology, Pathogenesis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

弥漫性肺泡出血的病因广泛多样,而临床上一部分弥漫性肺泡出血病人特定的病因学检查均为阴性,被诊断为特发性肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH)。特发性肺含铁血黄素沉着症以咯血、缺铁性贫血、胸部影像学上弥漫性肺浸润为临床三主征,部分患儿以贫血为唯一表现,在儿童中,IPH 还可表现为反复咳嗽、呼吸困难、生长发育受累等。其预后不良,严重者遗留广泛肺纤维化,甚至急性期出现大咯血而死亡,本文旨在通过对特发性肺含铁血黄素沉着症的病因和发病机制文章进行综述,增强临床医生对 IPH 的认识。

2. 免疫因素

目前研究最多也被认为是 IPH 最有可能的发病机制,已有诸多证据证明免疫因素参与 IPH 的发病过程:

1) IPH 患者存在多种形式的肺泡损伤,包括含铁血黄素巨噬细胞沉积、炎症细胞浸润、肺泡隔胶原纤维增厚等,均无免疫球蛋白沉积表现。最近报告显示,即使是反复复发,并最终发展为终末期肺病等待肺移植的 IPH 患者,其肺病理学检查仍无血管炎表现,这表明 IPH 是一个特定的临床现象[1]。但有研究表明,在存活超过 10 年的 IPH 患者中,大约 1/4 的人进展为或者共存某一类自身免疫性疾病[2]。基于 IPH 的随访现状,甚至有学者提出 IPH 可能为自身免疫性疾病的器官特异性表现,随着疾病的进展,最终出现全身性表现[3] [4]。

2) 部分 IPH 患者中能检测到自身抗体。一项来自法国的队列研究表明大约有 90% 以上的 IPH 患者在随访过程中自身抗体阳性,检出较多的抗体为抗核抗体(ANA)、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、平滑肌抗体(ASM)、特异性牛奶 IgE 抗体,且抗体水平并不固定,可在随访过程中持续存在或逐渐降低甚至消失[5]。自身抗体尤其是 ANCA 在呼吸系统免疫损伤中占有重要地位,在痰液 ANCA 阳性的嗜酸性肉芽肿伴多血管炎患者中,痰液的炎症介质 VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A, 血管内皮细胞生长因子 A)、CXCL5、CXCL8、CXCL12、(趋化因子)、TNF- α 和 MCP-1 (单核细胞趋化蛋白-1)等明显升高,这些炎症介质可导致血管通透性增加,中性粒细胞、淋巴细胞、树突状细胞、单核细胞等在局部聚集,证实 ANCA 抗体可在肺内促使局部炎症微环境形成,而这正是 ANCA 抗体致呼吸道病变的必要条件。ANCA 主要通过识别中性粒细胞上的 PR3 或 MPO 而致中性粒细胞过度激活,触发炎症级联反应,释放活性氧、溶酶等引发血管损伤[6]。Blanco A 等的研究发现,ANCA 水平高的患儿最终死亡,ANCA 水平低的患儿在后续治疗中呈现激素依赖性,而 ANCA 阴性患儿未使用长程激素可获得完全缓解,推测 ANCA 抗体阳性与 IPH 的不良预后相关[7]甚至近期发现 ANCA 阳性的 IPH 的患者似乎与肺部囊性/肺气肿样改变相关,这仍需进一步研究以揭示[8]。

3) 炎症细胞、细胞因子参与弥漫性肺泡出血形成。Tolga Barker 等用普司坦诱导小鼠弥漫性肺泡出

血,发现肺泡巨噬细胞和中性粒细胞的聚集先于肺泡出血,将小鼠分为3组,T细胞及B细胞缺陷组(B6 Rag1^{-/-})、T细胞缺陷组(B6 TCR^{-/-})、B细胞缺陷组(B6 Igu^{-/-}),B6 Rag1^{-/-}组小鼠肺泡出血发生率约50%,低于同源小鼠(84%);B6 TCR^{-/-}组小鼠肺泡出血发生率与同源小鼠相当(2/3);B6 Igu^{-/-}组小鼠仅一只发生肺泡出血(7%),用野生型B细胞重组B6 Igu^{-/-}小鼠后,其肺泡出血发生率增加至50%,证明B细胞参与弥漫性肺泡出血的病理过程。一方面B细胞可分泌自身抗体如ANCA引发致病,另一方面,B细胞可将抗原呈递给T细胞,促进细胞炎症反应;同时能产生促炎因子和趋化因子,促进单核细胞和中性粒细胞局部聚集[9]。

Haoyang Zhuang等在普司坦肺泡出血小鼠中发现,小鼠肺血管周围可见中性粒细胞浸润,耗竭中性粒细胞后,对DAH的发生影响不大,通过CloLip(氯膦酸盐脂质体,可耗竭巨噬细胞)处理后,肺泡出血得到明显改善,证明单核-巨噬细胞系统是弥漫性肺泡出血的核心[10]。IL-10可通过与肺巨噬细胞上的IL-10R结合,下调肺巨噬细胞的促炎因子,同时可诱导M2型(抗炎)巨噬细胞的转化发挥其抗炎作用。普司坦肺泡出血小鼠中,肺泡巨噬细胞被TLRs激活,IL-10受体信号转导被抑制,促使巨噬细胞释放更多炎症细胞因子,在炎症过程中,巨噬细胞可分化为(M1)促炎巨噬细胞,(M2)抗炎巨噬细胞明显减少,清除凋亡细胞的能力明显下降。肝X受体激动剂通过选择性促进M2巨噬细胞活化,粘液瘤病毒通过增强肝X受体表达促进M2巨噬细胞极化以及使IL-10的产生增加,明显减少普司坦小鼠的肺出血。证明巨噬细胞在弥漫性肺泡出血中的作用[11]。

NETs(Neutrophil Extracellular Traps)在弥漫性肺泡出血中具有重要作用,它是由活化的中性粒细胞释放到细胞外间质的网状结构,主要由核蛋白、细胞骨架蛋白、中性粒细胞酶等组成[12]。Pierre-André等用普司坦诱导小鼠弥漫性肺泡出血,这些小鼠中均检测到NETs,将小鼠分为2组,对比未吸入Rh-DNase-1(重组人脱氧核糖核酸酶-1,可以催化NETs网状结构的水解)组,吸入Rh-DNase-1的小鼠,NETs结构明显消除,动脉氧合增加,生存率明显上升,证明NETs在弥漫性肺泡出血的小鼠中具有致病作用[13]。NETs可作为自身免疫性疾病中的自身抗原,诱导B细胞产生自身抗体,同时NETs结构中的NDA与抗菌肽LL-37结合,激活TLR9,通过TLR9和TLR7信号激活浆细胞样树突状细胞(PDC),从而促进I型IFN的表达,驱动炎症前馈环,诱导更多NETs形成引发致病[14]。此外NETs在自身免疫性疾病中可促进成纤维细胞生成,导致肺结构及功能异常丧失[15]。

4)临床上大部分IPH患者对免疫抑制治疗反应较好。目前虽尚无标准化IPH诊疗方案,但目前临床证据表明,糖皮质激素为急性发作期为首选,在有生命危险DAH患者中,静脉注射甲强龙为首选,有一部分患者在添加第二种免疫抑制剂后获得良好效果[16]。一项来自台湾的研究发现,在确诊为IPH的患儿中,早期使用糖皮质激素后续发展为重症入住ICU的几率明显低于未使用糖皮质激素患儿[17]。免疫抑制剂在IPH治疗中的良好效果,反证免疫因素在IPH的致病过程中的重要作用。

免疫机制被认为是IPH最可能的发病机制,在感染等诱发因素下,机体可产生异常免疫反应,一方面机体可直接产生大量炎症介质及细胞因子造成局部内皮细胞损伤,一方面机体可产生自身抗体,促进局部炎症微环境形成,同时一些特殊的炎症细胞可能参与局部自身抗原形成,诱发抗原抗体反应,加重局部炎症损伤。但IPH诊断困难,目前尚无IPH的前瞻性试验,其免疫机制的具体致病过程仍需更多研究揭示。

3. 遗传因素

早在20世纪70年代,Choremis首次报道了一对双胞胎均被诊断为IPH的病例,之后陆续报道了家族性IPH病例,引出IPH的遗传倾向可能。一项来自法国的研究表明唐氏综合征为IPH的危险因素,且与IPH的不良预后密切相关。该研究认为唐氏综合征患者患IPH的风险更高,而且IPH在唐氏综合征人

群中表现更为严重, 并指出唐氏综合征患儿应早期筛查 IPH, 以便预防缺氧及阻止肺部病变进展[18]。虽然这种遗传性疾病中 IPH 的发病率增加, 不良预后增多, 但实际上, 这可能与患儿先天性心肺结构异常、自身免疫失调等相关。临床上大部分被诊断为 IPH 的患者并不共存遗传性疾病, IPH 的遗传位点及致病基因并未被找到, 进一步的遗传学研究或基因检测技术有望揭示其遗传机制。

4. 环境暴露

IPH 是特发性的, 暴露于已知的出血性毒性剂而引发的弥漫性肺泡出血不属于 IPH 的病因。

早前有研究提示水污染、农药接触与 IPH 的发病有关。近期有少量病例报道了诊断为弥漫性肺泡出血患者, 均未找到明确原因, 且具有明确长期吸烟史[19], 另有 1 例吸烟患者使用七氟醚麻醉后出现弥漫性肺泡出血[20], 引出吸烟与弥漫性肺泡出血之间的联系。香烟烟雾是由多种有毒化学物及气体组成的混合物, 可以使细胞活力下降、细胞器(线粒体、内质网、溶酶体)损坏, 受损的细胞器通过多种途径诱导细胞死亡, 促进大量炎症介质的释放如 IL-6、IL-8, 使肺上皮细胞抗菌活性受损[21]。其参与多种肺部疾病过程, 包括肺纤维化、肺气肿、机化性肺炎、急性肺损伤等[22]。且现已证实香烟烟雾的暴露极大增加了肺上皮细胞内铁的浓度[23], 增加活性氧的产生并诱导线粒体内稳态紊乱, 在支气管上皮细胞中诱导铁死亡。

5. 过敏理论

有研究发现, 少数 IPH 儿童中可检测到牛奶蛋白的血浆抗体 IgE 和 IgG。Ji Young Lee 报道了 3 例诊断为海纳综合症的患儿, 主要表现为肺浸润, 其中两例均可检测到牛奶蛋白 IgG, 第 1 例避免饮用牛奶后未再复发, 第 2 例在多次意外饮用牛奶后肺出血复发, 严格限奶后未再复发。第 3 例牛奶蛋白激发引发肺出血[24]。Natalie 报道了 1 例患者以劳累性呼吸困难、反复咯血、严重贫血和肺部浸润为主要表现, 无胃肠道症状, 排除性诊断为 IPH, 后因空肠活检呈阳性被诊断为汉密尔顿综合征。经小剂量激素和无麸质饮食, 其呼吸道症状、贫血和肺部浸润得到缓解[25]。因此有观点认为 IPH 是患者食源性过敏的肺部表现, 早期严格规避过敏原会给患者更好的临床改善及预后。也有观点认为, 牛奶蛋白抗体并不是海纳综合征等肠病的特异性抗体, 正常儿童中亦可检测到, 大部分合并乳糜泻的 IPH 患者都不是只无麸质饮食或者只避免牛奶, 均联合免疫抑制剂的使用, 因此无麸质饮食或限制牛奶对 IPH 的效益并不确切。

免疫性肠病(乳糜泻)患者肠道免疫耐受破坏, T 细胞对外源性抗原及自身抗原均产生反应, 破坏肠道上皮引发肠道表现, 同时亦作用于肠道外上皮细胞(肺、鼻甚至皮肤)引发肺部、皮肤等处表现[26]。Pastré 等在 II 型难治性乳糜泻(RCD II)患者的肺泡灌洗液中检测到异常 T 淋巴细和重组 T 细胞受体 γ , 与在肠道中检测到的大量 T 淋巴细胞相似, 证明气道上皮细胞是 RCD II 患者的特异性靶点, 乳糜泻可以引发肺部病变, 更严重将会引发肠病型相关 T 细胞淋巴瘤。也有假说认为乳糜泻患者中, 循环免疫复合物沉积在肺泡毛细血管基底膜, 可通过 III 型过敏反应可引发肺部表现[27]。

6. 代谢理论

人体的大部分铁存在于血红蛋白的血红素中, 缺铁会导致缺氧及细胞功能损害, 铁过量亦会对身体产生有害影响。肺泡上皮细胞及肺泡巨噬细胞在维持肺铁稳态中发挥重要作用, 铁通过转铁蛋白受体(TfR1)、二价金属离子转运体(DMT1)进入肺泡上皮细胞, 通过转铁蛋白 1 输出[28]。肺巨噬细胞吞噬气道红细胞回收血红素铁, 但肺巨噬细胞处理和释放铁的能力较低, 肺外(肝、脾)巨噬细胞吞噬衰老红细胞能力是单核细胞的三倍, 是肺泡巨噬细胞的六倍。Baker 等发现血红素处理后的肺组织中, 肺泡巨噬细胞 CD14 和 CD163 的表达下调, 大肺巨噬细胞明显增多, 肺泡巨噬细胞对 NTHi(未分型流感嗜血杆菌)的吞

噬作用明显下降, 证明肺内红细胞源性铁可引起肺巨噬细胞功能障碍, 导致肺巨噬细胞的吞噬和抗感染能力明显下降[29]。当肺内积聚大量红细胞, 超过肺泡巨噬细胞处理能力, 过载铁将会启动细胞氧化损伤机制。当肺暴露于高水平铁时, 肺成纤维细胞增殖增强, 细胞因子与细胞外基质结合反应, 促进肺功能下降及肺纤维化形成[30]。

7. 总结

目前 IPH 的病因及发病机制尚不清楚, 综合国内外研究及报道, IPH 与免疫因素、遗传因素、环境暴露、肠道过敏及肺铁代谢等密切相关, 免疫机制被最多人接受, 实际上, 自身免疫性疾病相关的弥漫性肺跑出血发病机制亦不十分清楚, 仍需进一步研究揭示, 环境及代谢因素在包括弥漫性肺泡出血的多种肺部疾病中的作用被越来越多的人重视, 遗传因素的最终确定依赖更深入的病例调查分析及遗传学、基因检测的发展。

参考文献

- [1] Saha, B.K. and Chong, W.H. (2022) Lung Transplant to Manage End-Stage Lung Disease Due to Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: A Review of the Literature. *Respiratory Investigation*, **60**, 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.06.009>
- [2] Le Clainche, L., Le Bourgeois, M., Fauroux, B., Forenza, N., Dommergues, J.P., Desbois, J.C., *et al.* (2000) Long-Term Outcome of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Children. *Medicine*, **79**, 318-326. <https://doi.org/10.1097/00005792-200009000-00005>
- [3] Ren, X., Yang, T., Li, J., Zhang, J., Geng, J. and Dai, H. (2020) Possible Association of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis with Rheumatoid Arthritis: A Case Report. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 2291-2297. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8938>
- [4] Buckley, M. and Van Mater, H. (2020) Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis as a Mimic of Pulmonary Vasculitis: A Case Report and Review of the Literature. *Current Allergy and Asthma Reports*, **20**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00907-7>
- [5] Taytard, J., Nathan, N., De Blic, J., Fayon, M., Epaud, R., Deschildre, A., *et al.* (2013) New Insights Into Pediatric Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: The French RespiRare((R)) Cohort. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **8**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-161>
- [6] Mukherjee, M., Thomas, S.R., Radford, K., Dvorkin-Gheva, A., Davydchenko, S., Kjarsgaard, M., *et al.* (2019) Sputum Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Serum Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Negative Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 158-170. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0809OC>
- [7] Blanco, A., Solis, P., Gomez, S., Valbuena, C. and Telleria, J.J. (1994) Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) in Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. *Pediatric Allergy and Immunology*, **5**, 235-239. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1994.tb00246.x>
- [8] Stainer, A., Rice, A., Devaraj, A., Barnett, J.L., Donovan, J., Kokosi, M., *et al.* (2019) Diffuse Alveolar Haemorrhage Associated with Subsequent Development of ANCA Positivity and Emphysema in Three Young Adults. *BMC Pulmonary Medicine*, **19**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0947-y>
- [9] Barker, T.T., Lee, P.Y., Kelly-Scumpia, K.M., Weinstein, J.S., Nacionales, D.C., Kumagai, Y., *et al.* (2011) Pathogenic Role of B Cells in the Development of Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Pristane. *Laboratory Investigation*, **91**, 1540-1550. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.108>
- [10] Zhuang, H., Han, S., Lee, P.Y., Khaybullin, R., Shumyak, S., Lu, L., *et al.* (2017) Pathogenesis of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Murine Lupus. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 1280-1293. <https://doi.org/10.1002/art.40077>
- [11] Han, S., Zhuang, H., Shumyak, S., Wu, J., Xie, C., Li, H., *et al.* (2018) Liver X Receptor agonist Therapy Prevents Diffuse Alveolar Hemorrhage in Murine Lupus by Repolarizing Macrophages. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 135. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00135>
- [12] Frangou, E., Vassilopoulos, D., Boletis, J. and Boumpas, D.T. (2019) An Emerging Role of Neutrophils and NETosis in Chronic Inflammation and Fibrosis in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and ANCA-Associated Vasculitides (AAV): Implications for the Pathogenesis and Treatment. *Autoimmunity Reviews*, **18**, 751-760. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.06.011>

- [13] Jarrot, P.A., Tellier, E., Plantureux, L., Crescence, L., Robert, S., Chareyre, C., *et al.* (2019) Neutrophil Extracellular Traps Are Associated with the Pathogenesis of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Murine Lupus. *Journal of Autoimmunity*, **100**, 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.009>
- [14] Bruschi, M., Bonanni, A., Petretto, A., Vaglio, A., Pratesi, F., Santucci, L., *et al.* (2020) Neutrophil Extracellular Traps Profiles in Patients with Incident Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *The Journal of Rheumatology*, **47**, 377-386. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181232>
- [15] Negreros, M. and Flores-Suárez, L.F. (2021) A Proposed Role of Neutrophil Extracellular Traps and Their Interplay with Fibroblasts in ANCA-Associated Vasculitis Lung Fibrosis. *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article ID: 102781. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102781>
- [16] Saha, B.K. and Milman, N.T. (2021) Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: A Review of the Treatments Used During the Past 30 Years and Future Directions. *Clinical Rheumatology*, **40**, 2547-2557. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05507-4>
- [17] Yang, C.T., Chiang, B.L. and Wang, L.C. (2021) Aggressive Corticosteroid Treatment in Childhood Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis with Better Outcome. *Journal of the Formosan Medical Association*, **120**, 838-846. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.05.022>
- [18] Alimi, A., Taytard, J., Abou Taam, R., Houdouin, V., Forgeron, A., Lubrano Lavadera, M., *et al.* (2018) Pulmonary Hemosiderosis in Children with Down Syndrome: A National Experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **13**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0806-6>
- [19] Edmonds, P.J., Copeland, C., Conger, A. and Richmond, B.W. (2020) Vaping-Induced Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Respiratory Medicine Case Reports*, **29**, Article ID: 100996. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.100996>
- [20] Hao, D., Basnet, S., Melnick, S. and Kim, J. (2019) Negative Pressure Pulmonary Edema-Related Diffuse Alveolar Hemorrhage Associated with Sevoflurane and Cigarette Smoking. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, **9**, 247-251. <https://doi.org/10.1080/20009666.2019.1608140>
- [21] Park, E.J., Park, Y.J., Lee, S.J., Lee, K. and Yoon, C. (2019) Whole Cigarette Smoke Condensates Induce Ferroptosis in Human Bronchial Epithelial Cells. *Toxicology Letters*, **303**, 55-66. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.12.007>
- [22] Dawod, Y.T., Cook, N.E., Graham, W.B., Madhani-Lovely, F. and Thao, C. (2020) Smoking-Associated Interstitial Lung Disease: Update and Review. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **14**, 825-834. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1766971>
- [23] Zhang, W.Z., Butler, J.J. and Cloonan, S.M. (2019) Smoking-Induced Iron Dysregulation in the Lung. *Free Radical Biology and Medicine*, **133**, 238-247. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.024>
- [24] Lee, J.Y., Park, M., Jung, J.H., Kim, S.Y., Kim, Y.H., Hahn, S.M., *et al.* (2021) Children with Heiner Syndrome: A Single-Center Experience. *Children*, **8**, Article No. 1110. <https://doi.org/10.3390/children8121110>
- [25] Berger, N., Nichols, J. and Datta, D. (2016) Idiopathic Pulmonary Haemosiderosis with Celiac Disease (Lane-Hamilton Syndrome) in an Adult—A Case Report. *The Clinical Respiratory Journal*, **10**, 661-665. <https://doi.org/10.1111/crj.12258>
- [26] Rossi, C.M., Lenti, M.V., Merli, S., Santacroce, G. and Di Sabatino, A. (2022) Allergic Manifestations in Autoimmune Gastrointestinal Disorders. *Autoimmunity Reviews*, **21**, Article ID: 102958. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102958>
- [27] Pastré, J., Juvin, K., Malamut, G., Derriex, C., Cellier, C. and Israël-Biet, D. (2014) Phenotypically Aberrant Clonal T Cells in the Lungs of Patients with Type II Refractory Celiac Disease. *Blood*, **123**, 3674-3675. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-566513>
- [28] Zhang, V., Nemeth, E. and Kim, A. (2019) Iron in Lung Pathology. *Pharmaceuticals*, **12**, Article No. 30. <https://doi.org/10.3390/ph12010030>
- [29] Baker, J.M., Hammond, M., Dungwa, J., Shah, R., Montero-Fernandez, A., Higham, A., *et al.* (2021) Red Blood Cell-Derived Iron Alters Macrophage Function in COPD. *Biomedicines*, **9**, Article No.1939. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121939>
- [30] Ali, M.K., Kim, R.Y., Brown, A.C., Donovan, C., Vanka, K.S., Mayall, J.R., *et al.* (2020) Critical Role for Iron Accumulation in the Pathogenesis of Fibrotic Lung Disease. *The Journal of Pathology*, **251**, 49-62. <https://doi.org/10.1002/path.5401>