

CAZURI CLINICE

Fibroza pulmonară idiopatică – caz clinic*

Oxana Munteanu

USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

* Caz prezentat în cadrul sesiunii „Cazul Anului” la al 21-lea Congres al SRP, 2010.

REZUMAT

Abordarea pneumopatiilor interstițiale difuze (PID) a suportat schimbări dramatice în ultimul deceniu, în special în ceea ce privește clasificarea, metodele de diagnostic și rolul diagnostic și prognostic al tomografiei computerizate de înaltă rezoluție (HRCT) pulmonare. Cea mai importantă modificare a fost evidențierea unor subtipuri histopatologice, ceea ce a dat naștere clasificării actuale a pneumonitelor interstițiale idiopatică.

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este o patologie pulmonară cronică de etiologie necunoscută ce necesită a fi inclusă în lista de diagnostic diferențial la un pacient cu dispnee, tuse și reducerea toleranței la efort fizic. Rolul HRCT pulmonare în diagnosticul patologiei pulmonare interstițiale s-a amplificat odată cu ameliorarea cunoașterii acurateței și preciziei diagnostice ale metodei.

Este descris cazul unei femei de 59 ani ce s-a prezentat cu acuze ca dispnee, tuse și subfebrilitate prezente pe parcursul a trei ani (tiroidectomie pentru neoplasm tiroidian efectuată 4 luni anterior adresării actuale). La examenul imagistic prin HRCT pulmonară s-au determinat opacități „în sticlă mată” și reticulare cu predominarea localizării în regiunile subpleurale și câmpurile pulmonare inferioare. În scopul diagnosticului diferențial între fibroza pulmonară idiopatică, pneumonita interstițială nespecifică și metastaze pulmonare din cancer tiroidian a fost efectuată biopsia pulmonară. La examenul histologic a fost determinat pattern-ul pneumonitei interstițiale uzuale (UIP) caracteristic pentru fibroza pulmonară idiopatică.

Cuvinte cheie: fibroza pulmonară idiopatică, biopsie pulmonară

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis – a case report

Our understanding of the idiopathic interstitial lung disease (ILD) has undergone dramatic changes in the last decade, mostly in disease classification and diagnostic processes, and the role of high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest in assessment of diagnosis and prognosis. The most important change has been the evidence of different histopathologic subgroups that make up the current classification of idiopathic interstitial pneumonias.

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic lung condition of uncertain aetiology that should be considered in the differential diagnosis of patients who experience breathlessness, cough and reduced exercise tolerance. The role of high-resolution computed tomography in the diagnosis of interstitial lung disease is increasing as our understanding of its diagnostic accuracy improves. The patient described in the present case was a 59-year-old female who presented with 3 years history of dyspnea on exertion, cough, and low grade fever (thyroidectomy for thyroid malignancy 4 months before current presentation). The findings on HRCT were ground-glass opacities and reticular abnormality with subpleural and lower lung zone predominance. She underwent surgical lung biopsy for differential diagnosis between IPF, nonspecific interstitial pneumonia and thyroid lung metastases. The histological examination showed a pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) what is the underlying lesion in IPF.

Key words: usual interstitial pneumonia, lung biopsy

Introducere

Prezența infiltratelor pulmonare difuze pe radiografia toracelui este o problemă frecventă în practica clinică. Multiple și diverse procese patologice pulmonare pot cauza pneumopatii interstițiale difuze, printre care infecții, neoplazii, edemul pulmonar, hemoragiile, pneumopatiile profesionale, pneumopatiile medicamentoase, pneumonia prin aspirație, pneumonitele interstițiale idiopatică etc.

Pneumonitele interstițiale idiopatică (subgrup al pneumopatiilor interstițiale difuze) sunt definite ca un grup heterogen de afecțiuni cu etiologie necunoscută, caracterizate prin

afectarea difuză a interstițiului pulmonar și un grad variat de inflamație și fibroză^{1,8}.

Abordarea pneumonitelor interstițiale idiopatică (PII) a suportat schimbări dramatice în ultimele decenii. Cea mai importantă modificare a fost evidențierea unor subtipuri histopatologice, ceea ce a dat naștere clasificării actuale a pneumonitelor interstițiale idiopatică. Definirea fibrozei pulmonare idiopatică (FPI), la fel ca și clasificarea altor pneumonite interstițiale idiopatică (PII), a fost pusă la punct de către experții unui consensus sub egida *American Thoracic Society* și *European Respiratory Society*¹.

Diagnosticul și managementul pneumonitelor interstițiale idiopatice (PII) au fost o provocare pentru medici pentru mai mult de un secol. În fața unui pacient suspect de pneumonită interstițială idiopatică, clinicienii trebuie să prezinte o abordare riguroasă și organizată pentru a stabili acest diagnostic, fapt subestimat de o mare parte dintre medici și, ca rezultat, pacienții adeseori sunt incomplet evaluați și tratați empiric.

Prezentarea cazului

Pacientă de 59 ani, se prezintă în septembrie 2007 cu acuze la dispnee de efort minim, tuse, fatigabilitate pronunțată, periodic subfebrilitate. Relatează prezența dispneei și a tusei pe parcursul ultimilor 3 ani, dar cu agravare în dinamică. Tusea, semnalată ca și cel mai deranjant simptom, era frecventă, cu spută vâscoasă, greu expectorabilă. În anul 2004 a fost tratată de pneumonie bilaterală în lobii inferiori, administrând mai multe cure de antibioticoterapie pe parcursul unui an, ulterior fiind diagnosticată cu BPCO (fără tratament bronhodilatator).

Din antecedente se remarcă tiroidectomia în mai 2007 pentru cancer tiroidian ($T_3N_0M_x$). Pacienta neagă tabagismul și abuzul de alcool; nu au fost identificate antecedente de expuneri la factori de mediu sau ocupaționali. Printre membrii familiei nu au fost cazuri cu afecțiuni pulmonare.

La examenul fizic menționăm o femeie supraponderală (IMC 31), cu acrocianoză, tahipnee (FR 24) și hipocratism digital exprimat (figura 1). La auscultația plămânilor – respirație aspră, diminuată bazal bilateral, crepitații subscapular și axilar bilateral. Auscultația cordului fără particularități, doar tahicardie până la 100/min. SaO_2 în repaus 94%, la efectuarea testului de mers timp de 6 minute parcurge 225 metri (50% din distanța prezisă) și desaturează până la 88%. Spirografic se atestă modificări restrictive (FVC 53%, FEV1 67%, FEV1/FVC 87%).

Analiza arhivei radiologice (2004, 2005, 2006, aprilie 2007, iulie 2007) a evidențiat progresarea leziunilor pulmonare: micșorarea câmpurilor pulmonare bilateral, prezența opacităților tip „sticlă mată”, opacităților reticulare care în timp se extind spre câmpurile pulmonare superioare, interesând mai mult zonele subpleurale (figura 2).

HRCT efectuată în septembrie 2007 (figura 3) prezintă opacități reticulare și opacități tip „sticlă mată” cu implicarea lobilor inferiori bilateral și a zonelor subpleurale pe toată aria pulmonară – aspect imagistic caracteristic pentru FPI sau pentru pneumonita interstițială nespecifică (NSIP). Luând în considerație tabloul imagistic sugestiv FPI și NSIP și prezența în antecedente a neoplaziei tiroidiene, a fost indicată biopsia pul-

Figura 1.
Hipocratism digital



monară. Examenul morfologic a infirmat metastazele pulmonare și a relevat manifestările pneumonitei interstițiale uzuale (UIP): focare fibroblastice, distorsionarea arhitectonicii pulmonare cu apariția microfagurelui, hiperplazia pneumocitelor tip II (figura 4), care reprezintă *pattern*-ul morfologic al fibrozei pulmonare idiopatice. Astfel, a fost stabilit diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică (FPI) și inițiat tratament cu metilprednisolon 60 mg/zi, ACC 1800 mg/zi, IPP, bifosfonați, preparate de calciu. Peste 17 zile după biopsie dezvoltă pneumotorace și emfizem subcutanat, rezolvate chirurgical (figura 5).

Tratamentul conform schemei menționate a fost continuat pe parcursul unui an, la finele căruia se constată evoluția pozitivă atât clinic (diminuarea dispneei, dispariția tusei, majorarea toleranței la efort), cât și imagistic (HRCT: reducerea semnificativă a ariilor de opacități „în sticlă mată” fără apariția imaginii „în fagure de miere”, deși mai persistă opacitățile reticulare – figura 6). Din cauza efectelor secundare ale corticoterapiei (creșterea masei corporale cu IMC 40, hipertensiune arterială, miopatie) s-a impus reducerea treptată a dozei de metilprednisolon cu 2 mg săptămânal până la 12 mg doza de întreținere. Pe parcursul a 10 luni starea s-a menținut stabilă spirometric și radiografic (evaluare la fiecare 3 luni).

Peste 22 luni de la inițierea tratamentului (ultimele 6 luni cu doze mici de metilprednisolon) s-a observat agravarea bolii cu doze mici de metilprednisolon) reparația tusei, înrăutățirea testelor funcționale pulmonare, agravarea hipoxemiei (SaO_2 – 84% în repaus), majorarea proteinei C reactive (15 x valoarea normală). La efectuarea HRCT pulmonare s-au decelat modificări imagistice în favoarea exacerbării fibrozei pulmonare idiopatice – extinderea și apariția zonelor noi de opacități „în sticlă mată”, apariția fagurelui de miere subpleural (figura 7).

Figura 2.

Arhiva radiologică (X.2004-IV.2007-VII.2007) a evidențiat o dinamică negativă a leziunilor pulmonare: micșorarea câmpurilor pulmonare bilateral, prezența opacităților tip „sticlă mată”, opacităților reticulare care în dinamică se extind spre câmpurile pulmonare superioare.



Figura 3.
HRCT efectuat la momentul adresării (IX.2007) prezintă opacități reticulare și opacități tip „sticlă mată” cu implicarea lobilor inferiori bilaterali și a zonelor subpleurale pe toată aria pulmonară.
Scor „sticlă mată” - 20; scor fibroză - 5

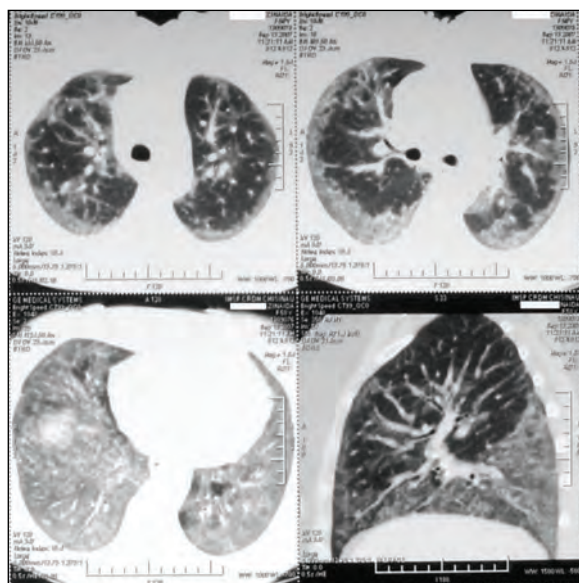


Figura 4.
Aspecte morfologice
A - Infiltrație inflamatorie interstițială severă cu multiple focare fibroblastice
B - Infiltrație inflamatorie septală neomogenă (heterogenitate spațială) cu multiple focare fibroblastice
C - Transformarea microchistică a parenchimului pulmonar în zona subpleurală cu infiltrație inflamatorie interstițială pronunțată; hiperplazia pneumocitelor tip II.

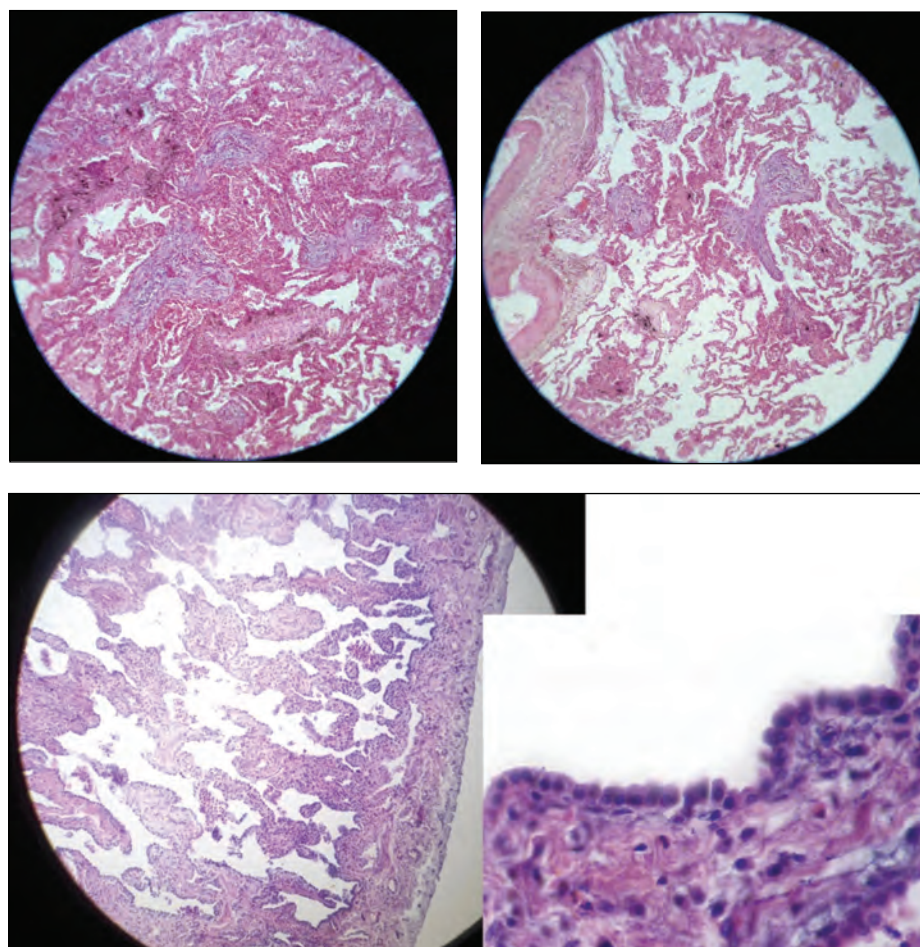


Figura 5.
Radiografia toracică după 17 zile de la biopsie atestă dezvoltarea pneumotoracelui și emfizemului subcutanat pe dreapta.



Figura 6.
HRCT peste 12 luni de tratament steroidian: micșorarea ariilor de opacități „în sticlă mată”, persistența opacităților reticulare, lipsa imaginii „în fagure de miere”.
Scor „sticlă mată”- 10; scor fibroză – 5.

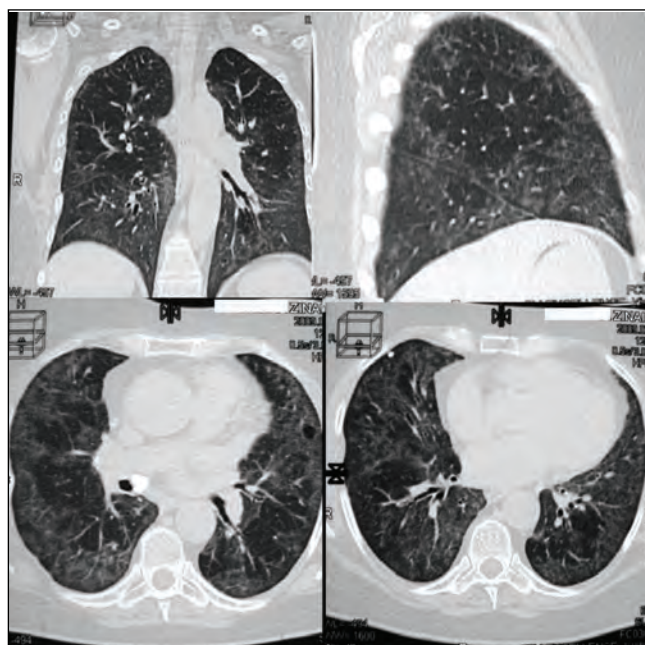
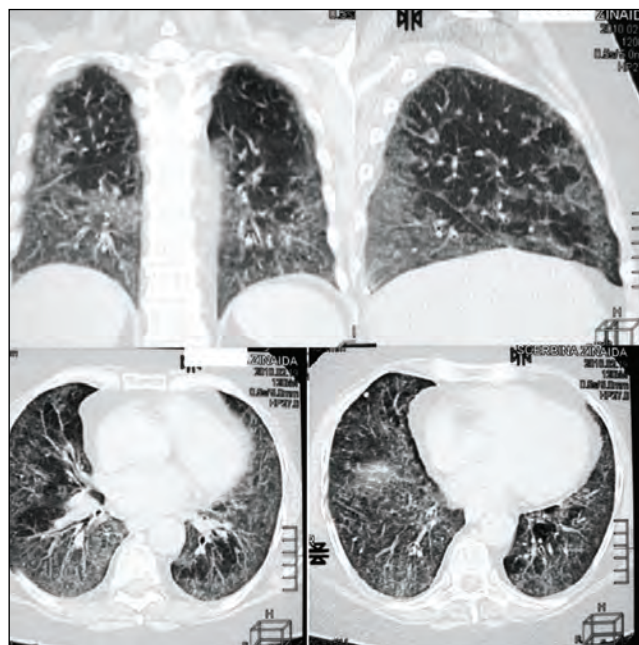


Figura 7.
HRCT pulmonară la 22 luni de la inițierea tratamentului evidențiază extinderea și apariția zonelor noi de opacități, subpleural apariția „fagurelui de miere” – leziuni imagistice în favoarea exacerbării fibrozei pulmonare idiopatică.
Scor „sticlă mată”- 20; scor fibroză – 7.



Discuții

În ultimul deceniu au fost obținute progrese importante în cunoașterea și înțelegerea mecanismelor patogenetice și evoluției clinice a fibrozei pulmonare idiopatică. Evaluarea imagistică prin HRCT cu identificarea trăsăturilor cheie a contribuit la perceperea distincțiilor față de celelalte forme ale pneumonitelor interstițiale idiopatică cu o precizie și siguranță mai înaltă, iar uneori la evitarea biopsiei pulmonare^{5,6,7,17}. *Pattern*-urile histopatologice ale fibrozei observate în fiecare

formă de PII sunt diferite, ceea ce se reflectă în conduita clinică a fiecăreia dintre ele¹⁶. FPI evoluează mult mai agresiv față de alte forme de PII.

De regulă, FPI debutează insidios la vârsta de 50-70 ani, cu o ușoară prevalență la bărbați. Pacienții cu vârsta sub 50 ani sunt rar întâlniți și, de obicei, au un istoric familial de pneumopatie interstițială difuză^{1,4,8}.

Cel mai pronunțat și invalidant simptom este dispneea progresivă, însoțită de tuse seacă (sau cu spută în cantități mici),

deseori paroxistică și refractară la medicația antitusivă. Dispneea este cu o durată de cel puțin 6 luni (durata medie fiind 24 luni) până la stabilirea diagnosticului, pacienții fiind frecvent diagnosticați și tratați cu altă boală (bronșită cronică, astm bronșic, insuficiență cardiacă, pneumonie)^{1,9}.

Hipocratismul digital, deși este un semn sugestiv pentru FPI și prezent în 25-50% cazuri, totuși nu este specific: poate fi observat în fibroza pulmonară din cadrul altor boli (azbestoza, artrita reumatoidă etc.)²⁰. Crepitațiile, inițial depistate la baze, ulterior se auscultă pe toată aria pulmonară („plămân de celofan”). Odată cu progresarea maladiei și dezvoltarea hipertensiunii pulmonare secundare poate apărea accentuarea zgomotului II în focarul pulmonarei. Manifestările de insuficiență cardiacă dreaptă apar în stadiile tardive.

La unii pacienți (până la 10% dintre toți bolnavii cu FPI) insuficiența respiratorie se poate agrava rapid, însoțită de febră. Obiectiv se atestă crepitația la sfârșitul inspirului, iar testele de laborator sugerează o infecție – sporește numărul neutrofilelor, se majorează VSH, PCR, fibrinogenul. Majorarea LDH seric indică leziunea pulmonară acută. Acest tip de evoluție este numit *exacerbare* sau *forma acută (accelerată)* a fibrozei pulmonare idiopatice^{12,13,14}.

Exacerbarea FPI trebuie suspectată în cazurile când pe parcursul unei luni se atestă:

- agravarea dispneei;
- apariția opacităților „în sticlă mată” sau opacităților infiltrative bilaterale pe radiografie cu agravarea tabloului radiologic preexistent;
- reducerea importantă a PaO₂¹⁵.

Asocierea infecției și insuficiența cardiacă sunt excluse prin definiție. Proteina C reactivă și LDH sunt considerați markeri ce corelează cu severitatea leziunii.

În majoritatea cazurilor diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică este suspectat în baza tabloului clinic și a *examenului radiologic toracic*. Uneori boala suspectată doar clinic este confirmată biptic, însă în majoritatea cazurilor la momentul adresării modificările pe radiografie sunt deja prezente, ba mai mult, analiza retrospectivă a arhivei radiologice personale le atestă chiar și cu câțiva ani anterior, fapt semnalat și în cazul prezentat unde modificările radiologice au fost atribuite inițial pneumoniei, iar ulterior BPCO.

În FPI se atestă o corelație joasă între *pattern*-ul imagistic de la radiografia toracelui și stadiul bolii (clinic sau histopatologic), astfel că majoritatea pacienților prezintă radiografia toracelui modificată la momentul adresării. Leziunile cele mai frecvente sunt opacitățile liniare și reticulare periferice (cortical), care frecvent se manifestă ca și opacități difuze cu distribuție predominant bazală și posterioară (necesară radiografia de profil). Reticulația grosieră și modificările fibrochistice (*pattern* reticular grosier cu hipertransparențe de la 0,5 până la 1,0 cm în diametru – imaginea „în fagure de miere”) mai exprimate subpleural și în zonele inferioare sunt leziuni imagistice ce apar tardiv și presupun un prognostic nefavorabil. Micșorarea volumului pulmonar este prezentă adesea, cu excepția cazurilor de asociere a obstrucției bronșice. Implicarea pleurală nu este caracteristică pentru FPI, iar când este prezentă, sugerează un alt diagnostic: colagenoză (în special, artrita reumatoidă sau lupusul eritematos sistemic), boala mitrală, insuficiență cardiacă, azbestoza, infecția, limfangita carcinomatoasă.

Rolul primar al HRCT la un pacient suspect de pneumonie interstițială idiopatică este în a separa pacienții cu leziuni imagistice tipice pentru FPI de celelalte pneumonite interstițiale idiopatice¹. HRCT permite realizarea unui diagnostic precoce de FPI, contribuie la îngustarea listei de diagnostic diferențial bazat pe *pattern*-ul tomografic.

Prezentarea tipică la HRCT a fibrozei pulmonare idiopatice prin modificări reticulare predominant subpleural bazale, modificări fibrochistice („fagure”) și bronșiectazii de tracțiune este foarte caracteristică (aproape patognomonică) și permite stabilirea diagnosticului cu un grad înalt de certitudine. Odată cu extinderea cranială a leziunii, modificările fibrochistice rămân subpleural, dar capătă o localizare tot mai antero-laterală; astfel că în zonele superioare ele sunt situate mai mult anterior, spre deosebire de localizarea posterioară la bazele pulmonare.

FPI începe cu o *fază inițială* exsudativă, caracterizată prin opacități „în sticlă mată” (care însă pot fi datorate și fibrozei!). Implicarea parenchimului are distribuție în focare, periferică, cu insule de plămân normal interpușe între zonele afectate, formând un aspect „vărgat”. Deseori se atestă o adenopatie mediastinală, nelegată de infecții sau de malignități. Apariția rapidă a unor arii noi de opacitate „în sticlă mată” în zonele unde anterior plămânul avea aspect normal, poate semnala faza accelerată a FPI^{1,2,6,10,18}.

Prezența manifestărilor radiologice atipice (noduli, distribuția leziunilor în câmpurile pulmonare superioare sau peribronhovascular, predominarea opacităților „în sticlă mată” sau a micronodulilor, prezența emfizemului sau a chisturilor, colecțiile pleurale) sau existența uneia sau mai multor trăsături clinice atipice (vârsta tânără, anamneza de expunere, lipsa dispneei, absența *pattern*-ului restrictiv la probele funcționale, prezența limfocitozei marcate în LBA) dictează necesitatea efectuării biopsiei pulmonare^{1,18}. În cazul pacientei prezentate predominau opacitățile „în sticlă mată”, ceea ce a determinat necesitatea biopsiei pulmonare pentru diagnosticul diferențial cu pneumonita interstițială nespecifică (NSIP) și metastazele pulmonare (anterior operată pentru cancer tiroidian).

Biopsia trebuie efectuată în stadiile precoce ale bolii, nu numai din motivul reducerii factorilor de risc, dar și din faptul reducerii informațiilor oferite de rezultatul histologic în stadiile finale ale bolii. Ideală ar fi prelevarea specimenului dintr-o arie suficient de fibrotică, dar nu din cea cu stadiu final și distorsionare severă a arhitectonicii pulmonare, în baza căreia este foarte dificil a distinge trăsăturile histologice caracteristice anumitor *pattern*-uri^{3,8}.

Pattern-ul imagistic obținut la HRCT poate corela cu datele morfologice și are semnificație prognostică¹⁶. Opacitatea „în sticlă mată” detectată la CT este de obicei asociată cu inflamație interstițială, umplerea spațiilor alveolare cu macrofage, fibroză neuniformă sau combinația lor. Prezența acestor leziuni la pacienții cu FPI/UIP ar putea fi asociată cu o potențială reversibilitate a acestor procese, fapt determinat și la pacienții prezentată. Cu toate acestea, în FPI/UIP aceste arii de opacități în sticlă mată se pot asocia și cu linii reticulare, bronșiectazii de tracțiune sau bronșioloectazii, care de obicei, progresează și se transformă în opacități reticulare și imagini în fagure de miere la evaluările imagistice ulterioare. Unele studii au arătat că opacitățile „în sticlă mată” sunt predictorii ai ameliorării fiziologice după administrarea corticoterapiei¹¹. Opacitățile reticulare de la HRCT tind să se coreleze cu fibroza la examenul histopatologic. Fagurele de miere vizualizate la CT se corelează cu fagurele de miere la biopsie¹. Majoritatea chisturilor din fagurele văzute la CT în stadiile finale ale bolii reprezintă bronșiole dilatate ce comunică cu căile respiratorii proximale și își modifică dimensiunile în timpul respirației. Pacienții la care predomină opacitățile reticulare și modificările chistice au o evoluție progresivă a bolii, în pofida tratamentului administrat^{11,19}.

Câteva studii recente au arătat că HRCT este foarte util în stabilirea diagnosticului cert la unele subgrupuri de pacienți cu FPI². În general sensibilitatea pentru un diagnostic cert este joasă (≈ 48%), dar specificitatea este înaltă (≈ 95%). De ase-

menea, utilizarea sistemului de scoruri semicantitative HRCT, poate fi foarte utilă în prezicerea celei mai probabile patologii (FPI versus alte pneumonite interstițiale idiopatice) și în prognostic¹⁹.

Flaherty și colegii au arătat că utilizarea scorurilor pentru prezența opacităților „în sticlă mată” în toți lobii pe o scală de la 0 la 5 și determinarea scorului total este o metodă foarte utilă atât pentru prognosticul, cât și pentru diagnosticul PII¹⁶. Un scor al fibrozei peste 2 este cu certitudine în favoarea pacienților cu FPI/UIP. Flaherty și colegii au arătat că biopsia pulmonară este obligatorie la pacienții care nu prezintă fagure de miere la HRCT, deoarece absența fagurelui nu exclude diagnosticul morfologic de UIP. Suplimentar ei au sugerat combinarea algoritmului de diagnostic (la pacienții cu PII) cu scorul semicantitativ HRCT în indicațiile pentru efectuarea biopsiei pulmonare; în studiile sale ei au obținut necesitatea efectuării biopsiei pulmonare la 43% pacienți (54 din 126), iar la acei la care biopsia nu era recomandată, doar la 8% (6 din 72) a fost subdiagnosticat UIP¹⁶.

Concluzii

HRCT și biopsia pulmonară ocupă un loc important în evaluarea pacientului suspect de PII. HRCT permite a oglindi tipul și distribuția opacităților pulmonare, a identifica extinderea radiologică a plămânului lezat, a aprecia locul preferențial al biopsiei pulmonare. Diagnosticul diferențial al PII va fi facilitat de interpretarea a trei parametri de bază: timpul evoluției bolii (acut versus cronic), *pattern*-ul radiologic și contextul clinic. Biopsia pulmonară chirurgicală (toracoscopică sau prin toracotomie clasică) rămâne standardul de aur pentru diagnostic și este recomandată în toate cazurile (în absența contraindicațiilor) suspecte de PII.

Bibliografie

1. Travis WD, King TE, Bateman ED, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
2. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193-196.
3. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, et al. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 621-626.
4. Collard HR, King TE. Demystifying Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 17-29.
5. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143-148.
6. Lynch DA, Travis WD, Muller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236: 10-21.
7. Suh RD, Goldin JG. High-Resolution Computed Tomography of Interstitial Pulmonary Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 623-633.
8. Botnaru V. Pneumonitele interstițiale idiopatice. Chișinău, 2007.
9. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-967.
10. Lynch DA, David Godwin J, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488-493.
11. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 1159-1165.
12. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-643.
13. Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143-150.
14. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821-826.
15. Swigris JJ, Brown K K Acute Interstitial Pneumonia and Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Semin Respir Crit Care Med* 2006, vol. 27, 659-667.
16. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. In: *Eur Respir J*. 2002, vol. 19, 275-283.
17. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904-910.
18. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116: 1168-1174.
19. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063-1072.
20. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35: 170-181.