



Síndrome de Fibrosis Pulmonar Combinado con Enfisema

ANA GIMÉNEZ

Resumen

La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (FPCE), es un síndrome de reciente definición, caracterizado por la existencia en el mismo paciente de un patrón de enfisema en los lóbulos superiores y de fibrosis en los lóbulos inferiores. Estos pacientes presentan una alteración funcional respiratoria característica, con volúmenes pulmonares mínimamente alterados e hipoxemia arterial, que dificulta su diagnóstico.

La prevalencia de hipertensión pulmonar es alta y se considera un factor importante en el pronóstico de estos pacientes. La FPCE es una patología que mantiene todavía numerosas incógnitas, debido a sus particularidades clínico-funcionales. Las técnicas de imagen, especialmente la tomografía computarizada (TC), tienen un papel primordial en el diagnóstico de esta entidad, permitiendo establecer la distribución tanto del enfisema como de la neumopatía intersticial,

y estableciendo también la sospecha diagnóstica de la hipertensión pulmonar. En algunos casos, la delimitación entre las imágenes de enfisema y de fibrosis es complicada, lo que puede dificultar su interpretación, sin embargo la correlación de las imágenes de la TC con el patrón histopatológico es estrecha, siendo el patrón de NIU el descrito con mayor frecuencia.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más frecuente de las enfermedades pulmonares infiltrativas difusas (EPID) (40-60% de los casos), con una incidencia estimada en España de 1,6 casos/100.000 habitantes/año¹. Es una enfermedad de causa desconocida, carácter progresivo y evolución fatal en un plazo relativamente corto de tiempo. Clínicamente se caracteriza por la presencia de tos no productiva y disnea progresiva de evolución relativamente rápida.

El examen histológico de la fibrosis pulmonar idiopática se caracteriza por la presencia del llamado patrón de neumonía intersticial usual (NIU), caracterizado por la coexistencia de fibrosis en distintos estadios y pulmón normal (heterogeneidad temporal y espacial); las lesiones se distribuyen en la periferia de los lobulillos, sobre todo en las zonas subpleurales.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se considera actualmente una enfermedad sistémica, en la que la afectación de diversos compartimentos (vías aéreas, alvéolos, circulación pulmonar, músculos respiratorios y esqueléticos, etc.) puede producirse en proporción variable en pacientes diferentes. El enfisema pulmonar, como parte de la EPOC, se define, en términos anatomopatológicos, como la destrucción permanente de los espacios aéreos más allá del bronquiolo terminal. La desaparición de las paredes alveolo-capilares supone la coalescencia de alvéolos vecinos, causa la aparición de auténticas cavidades en el seno del parénquima pulmonar (bullas), dificulta el tránsito de sangre a través del pulmón y altera de forma notable el intercambio pulmonar de gases, especialmente durante el ejercicio. Tanto en la fibrosis pulmonar idiopática como en el enfisema pulmonar se han descrito anomalías vasculares, incluyendo hipertensión arterial pulmonar.

La aparición conjunta en el mismo paciente de enfisema y de fibrosis pulmonar idiopática fue ya descrita hace más de 30 años por Auerbach² en una revisión de los pulmones de 1824 autopsias de pacientes fumadores. En los años 90, Wiggins y col.³ introducen la valoración por imagen mediante la tomografía computarizada (TC), correlacionando los hallazgos funcionales y radiológicos en 8 individuos con antecedentes de tabaquismo, que presentaban disnea importante con espirometría sin evidencia de obstrucción, volúmenes estáticos conservados y DL-

CO muy alterada. Estos pacientes presentaban en la TC enfisema predominantemente localizado en los lóbulos superiores y lesiones de aspecto compatible con fibrosis pulmonar en los campos pulmonares inferiores.

Desde el año 2005, Cottin y col.⁴ han recuperado el interés sobre esta entidad que ha recibido una atención especial en los últimos años, tanto desde el punto de vista clínico como de las técnicas de imagen radiológica. La detección de los patrones radiológicos implicados en esta entidad (hallazgos combinados de enfisema pulmonar y de neumopatía intersticial fibrosante) juega un importante papel en el diagnóstico y en la caracterización fenotípica de esta entidad.

Desde el punto de vista histopatológico, la fibrosis pulmonar combinada con enfisema (FPCE) puede generar controversia, debiéndose establecer de forma clara la diferenciación entre los casos en que el enfisema se combina con una neumopatía intersticial fibrosante difusa, generalmente neumonía intersticial usual (NIU), de aquellos casos en los que existen áreas localizadas de fibrosis pulmonar coexistiendo con enfisema pulmonar, bronquiolitis respiratoria o ambas, sin asociarse en estos casos, a los hallazgos clínicos o radiológicos de una enfermedad intersticial pulmonar⁵⁻⁸.

La aparición conjunta de fibrosis pulmonar y enfisema puede generar problemas en la interpretación de los hallazgos radiológicos ya que existe poca mención a este síndrome en la literatura radiológica. Para la mejor comprensión de esta entidad puede ser de interés la cuantificación radiológica tanto del enfisema como de la fibrosis pulmonar, lo que permitirá una mejor interpretación de las alteraciones funcionales observadas. Además también puede ser de interés en la valoración de la progresión de las lesiones observadas la visualización de signos sugestivos de proceso

inflamatorio activo, como puede ser la identificación de áreas de densidad en vidrio deslustrado⁹.

Patogenia y fisiopatología de la FPCE

En los últimos años se ha establecido el papel que juegan los macrófagos alveolares en el desarrollo de una serie de enfermedades pulmonares entre las que se encuentran la fibrosis pulmonar y el enfisema.

El desarrollo de pequeños quistes en la neumonía intersticial descamativa (NID) se ha correlacionado mediante especímenes de biopsia pulmonar con dilatación de los conductos alveolares y bronquiolectasias^{10,11}.

Paralelamente, se observan quistes pulmonares en el enfisema pulmonar en fases precoces. También se observan quistes pulmonares en la panalización de las fases más avanzadas de la fibrosis pulmonar idiopática. El conjunto de estos hallazgos conducen a la teoría que implica el papel de los macrófagos alveolares en el desarrollo de la fibrosis pulmonar en estadio final. Al parecer, los macrófagos juegan un importante papel en la remodelación de la matriz pulmonar secundaria a la implicación de determinados estímulos que ocasionan el daño pulmonar¹². En este proceso convergen dos mecanismos que inducen a la acumulación de factores de crecimiento de los fibroblastos y finalmente, a la remodelación de la matriz pulmonar:

- 1) La falta de agentes protectores producidos por los macrófagos alveolares conlleva la formación de variedades reactivas de oxígeno y de radicales libres, que ocasionan la activación celular inflamatoria.
- 2) La reabsorción de la matriz extracelular provisional por los macrófagos alveolares se inhibe debi-

do a la excesiva presencia de inhibidores de las proteasas.

La acción conjunta de ambos procesos es responsable del desarrollo de la fibrosis pulmonar.

La fisiopatología de la FPCE no está todavía aclarada, a pesar de que se considera que el tabaco es una causa mayor de este síndrome. El papel del tabaco está ampliamente estudiado en el desarrollo del enfisema¹³ y estudios controlados también han sugerido su papel en el desarrollo de la FPI^{4, 14}. Se sugieren también factores agroquímicos como desencadenantes. También parece existir una predisposición genética en el desarrollo de la FPCE, ya que se ha identificado un polimorfismo en el gen promotor de la matriz metaloproteinasa-1^{15, 16}.

La FPCE puede derivar de la ocurrencia incidental de una enfermedad intersticial pulmonar asociada al tabaco en un paciente con enfisema, pudiendo favorecer el enfisema el desarrollo de panalización en un pulmón fibrótico.

La prevalencia de HTAP en los pacientes con FPCE es particularmente alta^{4, 17-19} especialmente si la comparamos con la FPI o la EPOC, incluso en estadios avanzados de la enfermedad²⁰⁻²⁴. La HTAP refleja sobre todo la reducción del lecho capilar pulmonar secundaria a la acción conjunta del enfisema y de la fibrosis, más que la vasoconstricción refleja secundaria a la hipoxemia. Esto se sugiere por la correlación significativa observada entre la KCO y la presión arterial sistólica pulmonar⁴.

Hallazgos clínicos en la FPCE

El síndrome de fibrosis pulmonar combinada con enfisema (FPCE) se ha caracterizado ya como una entidad individual o fenotipo, separada de la fibrosis

pulmonar idiopática y del enfisema pulmonar⁴. A pesar de sus alteraciones espirométricas no demasiado importantes que son responsables de su infradiagnóstico, esta entidad se considera actualmente una enfermedad grave. Este síndrome resulta de la asociación de diferentes elementos, como son el tabaquismo, la disnea importante, los hallazgos espirométricos inesperados, la alteración importante de la transferencia de monóxido de carbono, la presencia de hipoxemia al esfuerzo, la presencia con gran frecuencia de hipertensión arterial pulmonar, así como unos hallazgos característicos en las técnicas de imagen radiológicas, especialmente mediante la TC.

Estudios recientes han demostrado que el pronóstico de los pacientes con FPCE es peor que el de los pacientes que presentan fibrosis pulmonar no asociada a enfisema, y que este mal pronóstico lo determina la presencia de hipertensión pulmonar grave y no sólo la presencia de enfisema^{16,17}.

Mejía y col. al mencionan algunos factores clínicos que condicionan el síndrome. En primer lugar, el riesgo elevado de desarrollar hipertensión pulmonar (50-90%)^{4,17} que se asocia a una supervivencia baja. Esta supervivencia a los 5 años fue del 25% en los pacientes con hipertensión pulmonar detectada por ecocardiografía, y del 75% en los pacientes que no presentaban hipertensión pulmonar. La presencia de hipertensión pulmonar también se asocia a mayor riesgo de muerte. En segundo lugar, debe de tenerse en cuenta que dado que los volúmenes pulmonares están relativamente conservados en este síndrome (al contrario que en la fibrosis pulmonar no asociada a enfisema), puede no ser relevante realizar un seguimiento de estos parámetros funcionales en estos pacientes. Se consideran mejores predictores de la evolución la capacidad de difusión, la hipoxemia o la presión de la arteria pulmonar.

Hallazgos de imagen en la FPCE

SIGNOS RADIOLÓGICOS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL.

Los patrones radiológicos característicos de neumopatía intersticial en los pacientes con FPCE se localizan predominantemente en las bases pulmonares. El patrón más frecuentemente descrito es el de neumonía intersticial usual (NIU), pero también pueden observarse patrones de neumonía intersticial no específica (NINE), y de bronquiolitis respiratoria (BR)- bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (BREIP)-neumonía intersticial descamativa (NID).

PATRÓN DE NEUMONÍA INTERSTICIAL USUAL (NIU).

Los hallazgos radiológicos más frecuentes de la NIU incluyen la disminución global del volumen pulmonar, la presencia de opacidades pulmonares bilaterales de tipo reticular y de localización basal y la existencia de panalización. Los hallazgos TC típicos de esta entidad son los quistes de panal, los engrosamientos septales y la presencia de bronquiectasias de tracción, con una distribución parcheada o difusa y afectación predominante basal. Se pueden ver zonas parcheadas de opacidad en vidrio deslustrado, pero predomina el patrón de fibrosis. Con el tiempo, las zonas de vidrio deslustrado evolucionan a engrosamiento septal y a panal (Fig. 1). Cuanto mayor es el grado de fibrosis detectado, peor es el pronóstico. En un 30-40% de los casos, los hallazgos no son típicos y, por ejemplo, la fibrosis no predomina en las bases o en las zonas periféricas, o prevalece el vidrio deslustrado sobre los signos de fibrosis. Otros hallazgos asociados son la pérdida de volumen pulmonar (si la fibrosis es extensa) y la presencia de adenopatías mediastínicas.



Figura 1A.- TC de tórax en plano transverso, en ventana de pulmón y corte a través de LLSS pulmonares, que muestra signos TC de enfisema pulmonar de tipo paraseptal, con presencia de bullas especialmente en LSD.

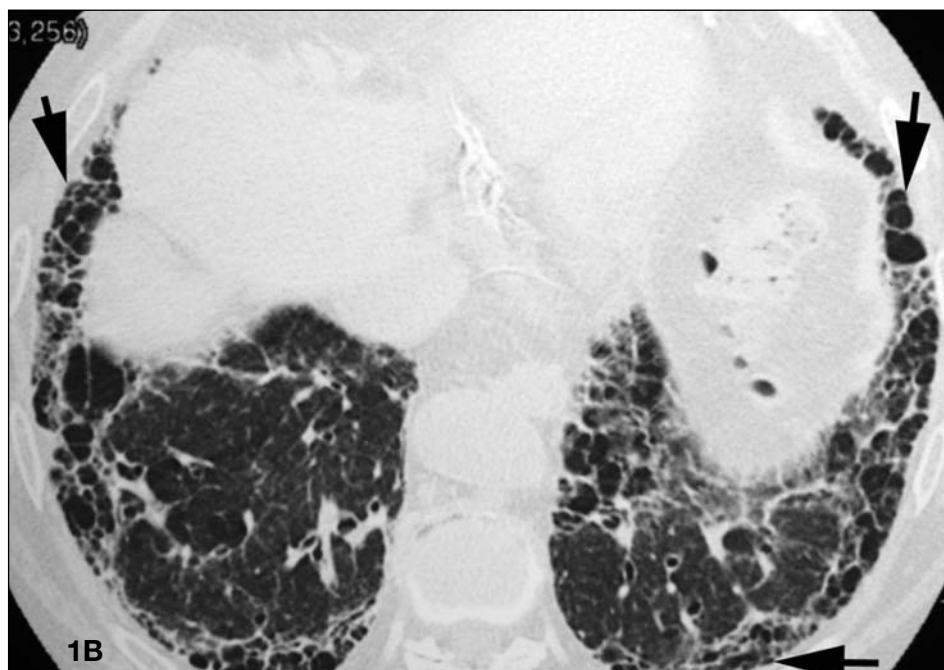


Figura 1B.- La imagen TC del mismo paciente realizada a nivel de los LLII muestra una neumopatía intersticial fibrosante con patrón de NIU. Obsérvese la presencia de panal de localización periférica y subpleural (flechas).

PATRÓN DE NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA (NINE).

El hallazgo radiológico más frecuente en la neumonía intersticial no específica (NINE) es la presencia de opacidades pulmonares bilaterales de tipo reticular y predominio bibasal. En algunos casos, como suele suceder en otras neumonías intersticiales, el estudio simple de tórax es normal. El hallazgo radiológico más frecuente en la TC de tórax es la presencia de opacidades en vidrio deslustrado, parcheadas o difusas, bilaterales y simétricas, de predominio periférico subpleural en lóbulos inferiores (Fig. 2). También se observa engrosamiento septal y bronquiectasias de tracción, de distribución periférica. Las bronquiecta-

sias de tracción son más extensas en la fase fibrótica. Los quistes de panal son un hallazgo infrecuente en el patrón de neumonía intersticial no específica. Los hallazgos radiológicos pueden desaparecer por completo tras el tratamiento con esteroides.

Patrones de bronquiolitis respiratoria (BR)-bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (BREIP) y neumonía intersticial descamativa (NID)

Estas tres entidades se consideran actualmente un espectro de enfermedades asociadas al papel de los macrófagos alveolares en relación al humo del tabaco²⁵.

Los hallazgos radiográficos en estas entidades son poco específicos y tienden a solaparse. Los hallazgos radiográficos en la BR y en la BREIP suelen ser poco

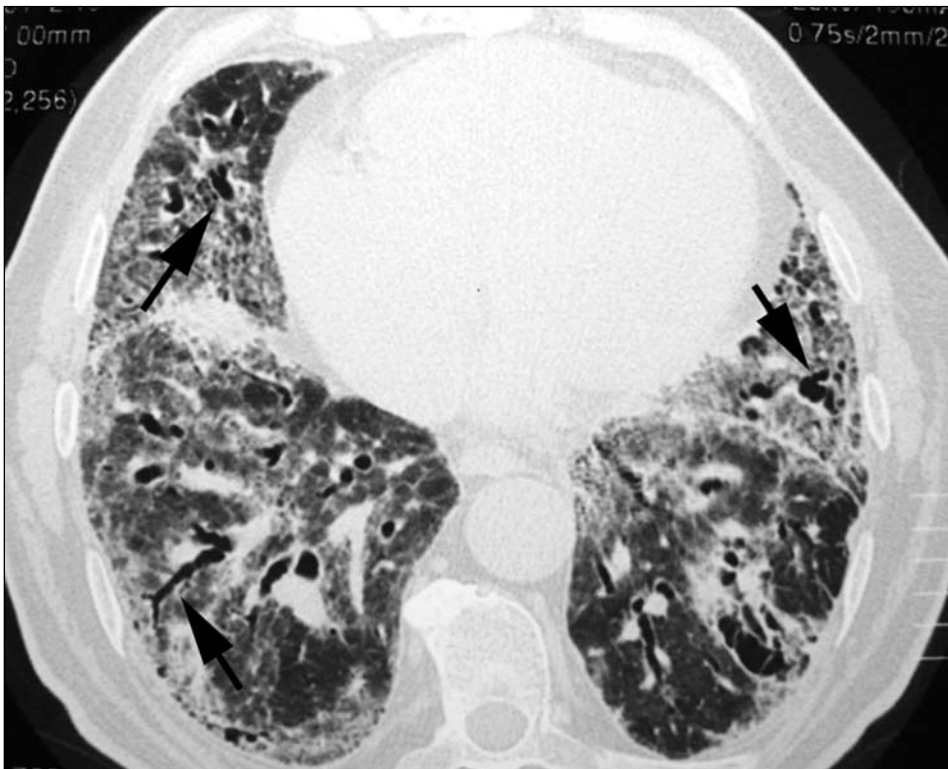


Figura 2.- TC de tórax en plano transverso, en ventana de pulmón y corte a través de LLII pulmonares en paciente con FPCE que presenta una patrón de NINE. Se observan extensas áreas de densidad en vidrio deslustrado en ambos LLII, con presencia de imágenes de bronquiectasias de tracción (flechas) que traducen la presencia de fibrosis.

expresivos, y la radiografía de tórax puede ser normal en un 20-30% de los pacientes. Se han descrito en algunos pacientes un patrón fino reticulonodular, opacidades parcheadas en vidrio deslustrado y engrosamiento de paredes bronquiales. Los hallazgos en la NID son similares, pudiendo ser normales en casos histopatológicamente comprobados^{26, 27}.

Los principales hallazgos en TC en la BREIP son tenues opacidades nodulares de densidad en vidrio deslustrado y localización centrolobulillar, a menudo superpuestas sobre una opacidad difusa en vidrio deslustrado. Algunos lobulillos pulmonares secunda-

rios pueden mostrar una disminución en su atenuación, lo que revela atrapamiento aéreo en relación a afectación de la pequeña vía aérea. Los hallazgos en la BR son similares pero habitualmente menos importantes. El hallazgo TC que caracteriza a la NID es la presencia de opacidades en "vidrio deslustrado" de localización periférica y que afectan a las zonas medias y basales de ambos pulmones. Se asocia con frecuencia a engrosamientos septales de localización basal. A diferencia de en las dos entidades anteriores, en la NID los nódulos centrolobulillares de densidad en vidrio deslustrado son infrecuentes (Fig. 3).



Figura 3. Imagen de reconstrucción en plano coronal de TC de tórax en ventana de pulmón, en paciente con signos de enfisema pulmonar centrolobulillar (puntas de flecha) y áreas de densidad en vidrio deslustrado (flechas) que representan un patrón de NID.

SIGNOS RADIOLÓGICOS DE ENFISEMA PULMONAR

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax suele ser normal en los casos leves. Su seguridad diagnóstica aumenta con la gravedad. Los hallazgos radiológicos en el enfisema reflejan la presencia de obstrucción al flujo aéreo y la destrucción pulmonar.

Los signos radiológicos de obstrucción al flujo aéreo son:

1. Hiperinsuflación pulmonar:

Este es un signo indirecto de enfisema muy sensible que refleja el aumento del volumen pulmonar. El indicador más real es el aplanamiento diafragmático, que se objetiva mejor en la radiografía lateral de tórax, visualizándose como una pérdida de la altura de la convexidad del hemidiafragma: trazando una línea desde el ángulo costofrénico posterior al esternofrénico anterior, la altura del arco debe de ser mayor o igual a 2,5cm; medidas menores se correlacionan bien con hiperinsuflación.

Otro signo muy útil es el aumento del espacio aéreo retroesternal, por medio de la distancia de una línea horizontal entre un punto situado 3 cm por debajo de la unión entre el manubrio y el cuerpo esternal, en la cortical posterior del esternón, y su intersección con la aorta ascendente. Cuando esta distancia supera los 2,5cm hablamos de hiperinsuflación.

2. Atrapamiento aéreo:

Excursión diafragmática menor a 3 cm entre las radiografías en inspiración y espiración.

Los signos radiológicos de destrucción pulmonar son:

1. Bullas:

El único signo directo de enfisema en la radiografía de tórax, pero es un hallazgo infrecuente. Son espacios aéreos enfisematosos de localización subpleural y tamaño superior a 1 cm, de pared fina.

2. Signos indirectos:

Disminución de calibre de las estructuras vasculares periféricas, causadas por la oligohemia y la hiperinsuflación.

TC

Es más sensible que la radiografía simple, ya que permite la visualización directa de pequeñas áreas de destrucción parenquimatosa. Posibilita la detección, la caracterización y la gradación del enfisema, incluso en formas mínimas.

Las áreas enfisematosas se ven en la TC como zonas de baja atenuación en el lobulillo secundario. Típicamente, son áreas sin pared, con una densidad TC inferior a -950 unidades Hounsfield (UH).

De forma característica, se distinguen tres tipos morfológicos de enfisema:

1. Enfisema centrolobulillar

Comienza en el centro del lobulillo pulmonar secundario, en donde aparecen áreas de radiolucencia, que preservan la periferia del lobulillo. En ocasiones se puede ver la arteria centrolobulillar rodeada por el enfisema. La destrucción no es uniforme, y en el mismo sujeto pueden haber lobulillos destruidos y otros preservados.

2. Enfisema panlobulillar

El lobulillo pulmonar se destruye homogéneamente, y conduce a áreas extensas de baja atenuación.

3. Enfisema paraseptal

Las áreas radiolucetas son de localización subpleural, con paredes muy finas. Si estas áreas son mayores de 1 cm se denominan bullas.

SIGNOS RADIOLÓGICOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HTAP)

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

En la hipertensión pulmonar de cualquier etiología se observa un aumento de tamaño del tronco de la arteria pulmonar y de las arterias pulmonares derecha e izquierda. En ocasiones puede observarse un cambio brusco de calibre con respecto a las arterias periféricas.

Si en la proyección posteroanterior se representan transversalmente la arteria y el bronquio cerca del hilio, se observa un aumento de tamaño arterial respecto del bronquio.

El diámetro de la arteria interlobular derecha, cuando excede los 16mm, permite el diagnóstico de hipertensión pulmonar. Sin embargo, esta medida no suele resultar muy útil ya que en muchas ocasiones es difícil de verificar.

En la placa lateral de tórax puede observarse un crecimiento de las cavidades cardiacas derechas.

TC

La TC tiene un papel importante en la valoración no invasiva de la sospecha de hipertensión arterial pulmonar, ya que puede ser una técnica de ayuda en su detección y, además, sugerir las causas probables.

a) Signos vasculares

- a.1 Diámetro del tronco de la arteria pulmonar. Cuando este diámetro excede los 30mm, se

debe sospechar hipertensión pulmonar (Fig. 4). Este hallazgo tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar²⁸. Cuando este hallazgo se asocia a una relación arteria/bronquio segmentario superior a 1 al menos en tres lóbulos, la especificidad llega hasta casi el 100%.

- a.2 Relación del tronco de la pulmonar con la aorta descendente. Cuando el tronco de la pulmonar supera al diámetro de la aorta ascendente en pacientes mayores de 50 años, se debe sospechar hipertensión pulmonar.
- a.3 Calibre de los vasos periféricos. Puede estar disminuido de forma abrupta en pacientes con hipertensión pulmonar.
- a.4 Venas pulmonares. En la hipertensión pulmonar precapilar pueden tener un tamaño pequeño.
- a.5 Circulación bronquial. Está hipertrofiada en respuesta a la disminución del flujo e isquemia pulmonar. Sin embargo, este hallazgo se asocia con mayor frecuencia a la hipertensión pulmonar asociada a tromboembolismo pulmonar crónico.
- a.6 Complicaciones vasculares. Puede observarse trombosis de las arterias proximales, calcificaciones arterioscleróticas y, muy raramente, la disección de las arterias pulmonares.

b) Signos parenquimatosos pulmonares

Patrón en mosaico. El patrón en mosaico se corresponde con áreas de aumento y disminución de la densidad del parénquima pulmonar. En este patrón, cuando se presenta en la hipertensión pulmonar, las áreas de mayor atenuación



Figura 4A.- Paciente con FPCE e HTAP. A) Imagen de reconstrucción en plano coronal en ventana de pulmón, que muestra extensa afectación de enfisema pulmonar de predominio en LLSS, y fibrosis pulmonar en bases (flechas).

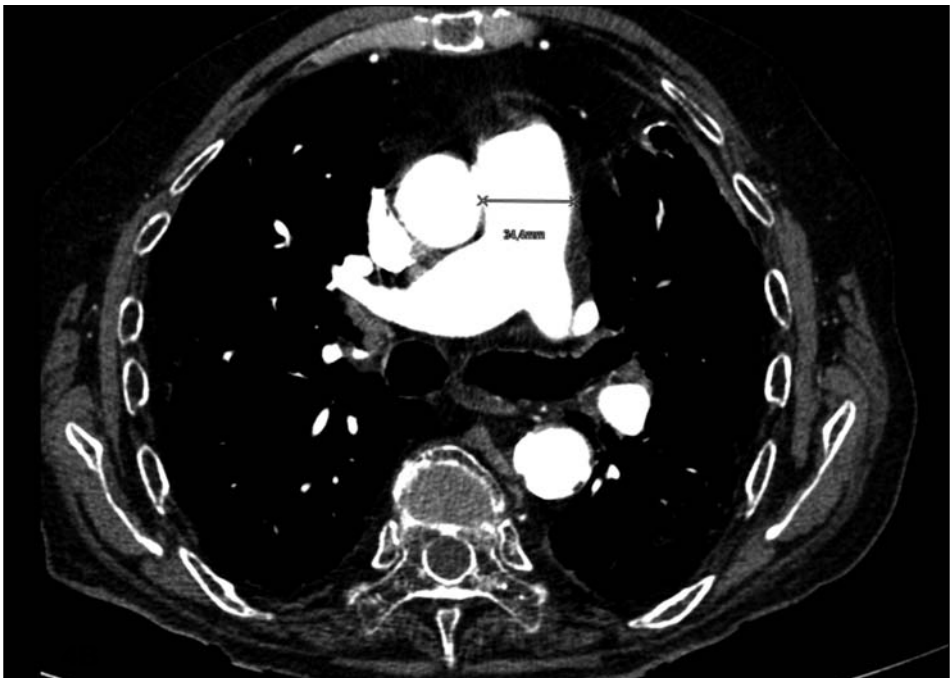


Figura 4B.- Paciente con FPCE e HTAP. La TC con contraste intravenoso en plano transverso a la altura del cono de la arteria pulmonar, muestra un aumento de calibre del vaso (3.4 cms).

corresponden a la redistribución del flujo vascular, y en ellas el tamaño y el número de los vasos pulmonares es mayor que en las áreas de hipoate- nuación. Este patrón se observa más frecuentemente cuando la causa de la hipertensión es el tromboembolismo pulmonar crónico.

c) Signos cardiacos

- c.1 Alteraciones de las cavidades derechas. El aumento de presión provoca un incremento del trabajo del ventrículo derecho que lleva a su dilatación e hipertrofia. Se considera que el ventrículo derecho está dilatado cuando la relación entre su diámetro y el del ventrículo izquierdo es mayor que 1.
- c.2 Reflujo del contraste a la vena cava inferior y a las venas suprahepáticas. Este hallazgo puede observarse en los pacientes con hipertensión pulmonar, cuando la exploración se realiza con contraste intravenoso.
- c.3 Alteraciones pericárdicas. En ocasiones puede observarse un pequeño engrosamiento o derrame pericárdico.

PAPEL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) EN EL ESTUDIO DE LA FIBROSIS PULMONAR COMBINADA CON ENFISEMA (FPCE)

La RM ha demostrado importantes limitaciones en los estudios de valoración del parénquima pulmonar. Sin embargo es una técnica no invasiva con un papel prometedor en los estudios vasculares. Aunque los parámetros hemodinámicos como la resistencia vascular pulmonar (PVR) y la presión arterial pulmonar media (mPAP) pueden ser valorados mediante cateterización cardiaca derecha^{29,30}, es preferible la utilización de técnicas no invasivas para su determinación.

La ecocardiografía con doppler se utiliza ampliamente en la estimación de la presión arterial pulmonar sistólica. Sin embargo esta técnica puede sobrestimar la presencia de hipertensión arterial pulmonar y no mide directamente la resistencia vascular pulmonar (PVR).

La angioRM es una técnica no invasiva que permite no sólo la visualización anatómica de la vasculatura pulmonar, sino también la evaluación hemodinámica^{31,32}. En concreto, la angioRM 3D puede detectar parámetros con relevancia fisiológica como el tiempo de captación pico (TTP) y el tiempo medio de tránsito (MTT)³³.

Bibliografía

1. Ancochea Bermúdez J, Girón Moreno RM. Enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas. En Álvarez-Sala W, Casán Clarà P, Rodríguez de Castro F, et al. *Neumología Clínica*. 2010. Elsevier España. Barcelona.
2. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond E. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. *Chest* 1974; 65:29-35.
3. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 1990; 84:365-369.
4. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognized entity. *Eur Respir J* 2005; 26:586-593.
5. Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol* 2006; 19:1474-1479.
6. Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008; 53:707-714.
7. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, et al. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol* 2010; 41:316-325.
8. Wright JL, Tazelaar HD, Churg A. Fibrosis with emphysema. *Histopathology* 2011; 58:517-524.
9. Brillet PY, Cottin V, Letoumelin P, et al. Syndrome emphysème des sommets et fibrose pulmonaire des bases combinés (syndrome emphysème/fibrose): aspects tomodensitométriques et fonctionnels. *J Radiol* 2009; 90:43-51.
10. Akira M, Yamamoto S, Hara H, et al. Serial computed tomographic evaluation in desquamative interstitial pneumonia. *Thorax* 1997; 52:333-337.
11. Marten K, Hansell DM. Imaging of macrophage-related lung diseases. *Eur Radiol* 2005; 15:727-741.
12. Chapman HA. Disorders of lung matrix remodeling. *J Clin Invest* 2004; 113:148-157.

13. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818-900.
14. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:242-248.
15. Mercer BA, Wallace AM, Brinkerhoff CE, et al. Identification of a cigarette smoke-responsive region in the distal MMP-1 promoter. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40:4-12.
16. Cottin V, Cordier JF. The Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Chest* 2009; 136:1-2.
17. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136:10-15.
18. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132:998-1006.
19. Portillo Carroz K, Roldán Sánchez J, Morera Prat J. Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(12): 646-651.
20. Jebrak G, Brugieres O, Daurial G, et al. Time-course changes in pulmonary haemodynamics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) waiting for lung transplantation (LT). *Eur Respir J* 2004; 24:Suppl. 48, 668S.
21. Weitzenblum E, Ehrhart M, Rasaholinjanahary J, et al. Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pulmonary diseases. *Respiration* 1983; 44:118-127.
22. Jezek V. The prognosis and development of pulmonary hypertension in idiopathic diffuse interstitial lung fibrosis. *G Ital Cardiol* 1984; 14:Suppl. 1, 39-45.
23. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:219-224.
24. Weitzenblum E, Hirth C, Duculone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36:752-758.
25. Hidalgo A, Franquet T, Giménez A, et al. Smoking-related interstitial lung diseases : radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2006; 16(11):2463-2470.
26. Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol* 2003; 58:259-268.
27. Kanne JP, Bilawitch AM, Lee CH, et al. Smoking-related Emphysema and Interstitial Lung Diseases. *J Thorac Imaging* 2007; 22(3):286-291.

28. Ley S, Kreitner KF, Heussel CP, et al. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol* 2004; 14:359-368.
29. Sergiacomi G, Bolacchi F, Cadioli M, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: 3D time-resolved MR angiographic evaluation of pulmonary arterial mean transit time and time to peak enhancement. *Radiology* 2010; 254(2):601-608.
30. Chemla D, Castelain V, Hervé P, et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20(5):1314-1331.
31. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):735-740.
32. Yacel EK, Anderson CM, Edelman RR, et al. AHA scientific statement: magnetic resonance angiography-update on applications for extracranial arteries. *Circulation* 1999; 100(22): 2284-2301.
33. Nael K, Michaely HJ, Kramer U, et al. Pulmonary circulation: contrast-enhanced 3.0-T MR angiography- initial results. *Radiology* 2006; 240(3):858-868.