

# Nueva clasificación de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas

ANTONI XAUBET<sup>1</sup>, MARÍA MOLINA-MOLINA<sup>2</sup>, JULIO ANCOCHEA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neumología. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>2</sup> Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

<sup>3</sup> Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

axaubet@clinic.ub.es

## RESUMEN

Las neumopatías intersticiales idiopáticas (NII), son las enfermedades pulmonares intersticiales más frecuentes. En 2002, un panel de expertos de la European Respiratory Society y la American Respiratory Society elaboró un documento de consenso en el que se clasificaban y definían por primera vez las neumopatías intersticiales idiopáticas. En 2013 se publicó una puesta al día del consenso de 2002 en el que se introdujeron novedades en el conocimiento de las NII y nuevas entidades clínicas no contempladas en la clasificación de 2002. Aunque la mayoría de entidades clínicas permanece en la nueva clasificación, se han introducido importantes cambios, con nuevas entidades clínico-patológicas hasta ahora poco definidas. En este artículo, se revisan las novedades en la clasificación de las NII y se resumen los puntos principales de las entidades clínico-patológicas.

**Palabras Clave:** Enfermedades pulmonares intersticiales difusas, Neumonías intersticiales idiopáticas, Fibrosis pulmonar idiopática.

## Enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo de entidades clínicas radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las que las principales alteraciones anatómo-patológicas afectan las estructuras alveolo-intersticiales, aunque en algunas ocasiones también afectan las pequeñas vías respiratorias, así

como los vasos pulmonares. Se dividen en tres grupos: a) neumonías intersticiales idiopáticas, que son las frecuentes; b) de causa conocida o asociada, en el que se incluyen entre otras las enfermedades del colágeno, las producidas por fármacos, las neumoconiosis y las neumonitis por hipersensibilidad; c) primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos, constituyen un conjunto de entidades idiopáticas pero con clínica e histología bien definidas<sup>1</sup>.

## Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII)

En 2002, un panel de expertos de la European Respiratory Society y la American Respiratory Society elaboró un consenso en el que se clasificaban y definían por primera vez las NII. Se definieron los criterios diagnósticos y las características clínicas de siete entidades clínico-patológicas<sup>2</sup> (tabla I). En 2013 se publicó una puesta al día del consenso de 2002, en el que se introdujeron las novedades en el conocimiento de las NII y las nuevas entidades clínicas no contempladas en la clasificación de 2002<sup>3</sup> (tabla II). Aunque la mayoría de entidades clínicas permanece en la nueva clasificación, se han introducido importantes cambios: a) se ha eliminado el término de alveolitis fibrosante criptogénica en la definición de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI); b) la neumonía intersticial no específica (NINE) idiopática se acepta como entidad clínica bien definida, con supresión del término "provisional"; c) las principales NII se distinguen de las NII raras y de las NII no clasificables; d) los cuadros histológicos de neumonía organizativa aguda fibrinosa y neumonía intersticial con distribución bronquiocéntrica son nuevas entidades reconocidas; e) las principales NII se han agrupado en 1) enfermedades crónicas fibrosantes (FPI, NINE); 2) enfermedades relacionadas con el tabaco (bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial descamativa); 3) NII agudas/subagudas, neumonía organi-

### Principales neumonías intersticiales idiopáticas

- Fibrosis pulmonar idiopática
- Neumonía intersticial no específica idiopática
- Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía organizativa criptogénica
- Neumonía intersticial aguda

### Neumonías intersticiales idiopáticas raras

- Neumonía intersticial linfoidea idiopática
- Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática

### Neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables

Abreviatura: EPI, enfermedad pulmonar intersticial

**Tabla II:** Clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas. Consenso 2013.

zada criptogénica, neumonía intersticial aguda. En el apartado de NII raras se han incluido la neumonía intersticial linfoidea idiopática y la fibro-elastosis pleuro-parenquimatosa idiopática (tabla III).

El diagnóstico de las NII plantea dificultades, ya que las características clínicas, funcionales respiratorias y radiológicas pueden ser similares. Además, los hallazgos anato-

### Entidad clínica

- Fibrosis pulmonar idiopática
- Neumonía intersticial no específica
- Neumonía organizativa
- Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI
- Neumonía intersticial aguda
- Neumonía intersticial linfoidea
- Neumonía intersticial descamativa

### Cuadro histológico

- Neumonía intersticial usual
- Neumonía intersticial no específica
- Neumonía organizativa
- Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI
- Daño alveolar difuso
- Neumonía intersticial linfoidea
- Neumonía intersticial descamativa

Abreviaturas: EPI, enfermedad pulmonar intersticial

**Tabla I:** Clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas (Consenso 2002).

Categoría	Diagnóstico clínico-radiológico-patológico	Cuadros radiológicos y/o patológicos
Fibrosantes crónicas	Fibrosis pulmonar idiopática	Neumonía intersticial usual
	Neumonía intersticial no específica idiopática	Neumonía intersticial no específica
Relacionadas con el tabaco	Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI	Bronquiolitis respiratoria
	Neumonía intersticial descamativa	Neumonía intersticial descamativa
Agudas/subagudas	Neumonía organizativa criptogénica	Neumonía organizativa
	Neumonía intersticial aguda	Daño alveolar difuso

Tabla III: OMS. Plan de Preparación de la Pandemia de Influenza. *Fases y niveles de actuación.*

mo-patológicos son, en ocasiones, difíciles de atribuir a una entidad clínica determinada. Es por ello, que el diagnóstico es un proceso dinámico en el que debe intervenir un equipo multidisciplinar, compuesto por neumólogos, radiólogos y anatomopatólogos.

## Características clínico-patológicas de las NII. NII fibrosantes crónicas

### Fibrosis pulmonar idiopática

En 2011 se publicó un consenso sobre la FPI. Se diseñó un nuevo algoritmo diagnóstico para correlacionar los hallazgos anatómo-patológicos y radiológicos en pacientes con sospecha diagnóstica de FPI<sup>4</sup>. En este algoritmo se incluyeron criterios para la identificación del patrón característico de la entidad, la neumonía intersticial usual, que en la TCAR son tres: patrón típico de NIU, posible NIU y NIU no consistente y cuatro niveles para el diagnóstico patológico (NIU típica, probable, posible y no consistente). De acuerdo con estos criterios, el diagnóstico de FPI requiere: a) exclusión de causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial difusa; b) presencia del patrón típico de NIU en la TCAR en pacientes sin biopsia pulmonar quirúrgica; c) presencia del patrón NIU posible o inconsistente en la TCAR y biopsia pulmonar quirúrgica<sup>4,5</sup>.

### Neumonía intersticial no específica idiopática

Los criterios diagnósticos de la NINE están recogidos en un consenso reciente de la ATS<sup>6</sup>. De acuerdo con los conocimientos actuales, la NINE es aceptada como una entidad clínica bien diferenciada, y se ha suprimido el término "provisional". Aparte de la idiopática, la NINE puede asociarse con enfermedades del colágeno, neumonitis por hipersensibilidad, toxicidad por fármacos y fibrosis pulmonar familiar. Los principales hallazgos en la TCAR son las imágenes en vidrio deslustrado bilaterales, opacidades reticulares con bronquiectasias de tracción y bronquiolectasias de predominio basal. Las imágenes en panal suelen estar ausentes en el momento del diagnóstico, pero pueden aparecer durante la evolución. Las características histológicas incluyen diversos grados de inflamación y fibrosis. La mayoría de casos de NINE tienen un cuadro fibrótico predominante. La forma celular es rara<sup>7-9</sup>.

## NII relacionadas con el tabaco

### Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa

La bronquiolitis respiratoria está presente en la mayoría de fumadores y en algunos casos las lesiones pulmonares son más difusas y producen una enfermedad pulmonar intersticial difusa. Los hallazgos de la TCAR consisten en opacidades en vidrio deslustrado y nódulos centrilobulillares. En la

clínica práctica y con la experiencia actual puede diagnosticarse sin biopsia pulmonar quirúrgica. Un dato que apoya el diagnóstico es la presencia de macrófagos hiperpigmentados y ausencia de otras alteraciones en el lavado broncoalveolar. La mayoría de casos se resuelven al suprimir el consumo de tabaco. No suele evolucionar a fibrosis<sup>10, 11</sup>.

### Neumonía intersticial descamativa

Es una enfermedad rara relacionada con el consumo de tabaco. Se han descrito algunos casos en no fumadores, relacionados con mutaciones del gen la proteína C del surfactante y conectivopatías. La TCAR muestra imágenes en vidrio deslustrado que pueden orientar al diagnóstico. No obstante, el diagnóstico de certeza precisa la práctica de biopsia pulmonar quirúrgica<sup>12,13</sup>.

La neumonía intersticial descamativa y la bronquiolitis asociada a enfermedad pulmonar intersticial deben distinguirse del agrandamiento de los espacios aéreos con fibrosis sin micro-panal, que son cambios inducidos por el tabaco y conocidos como fibrosis intersticial asociada al tabaco que puede observarse en tejido pulmonar no neoplásico en pacientes con resecciones tumorales. En la actualidad se consideran como hallazgos incidentes<sup>14</sup>.

## NII agudas/subagudas

### Neumonía organizada criptogénica

La neumonía organizada criptogénica (NOC) continúa incluida en la clasificación de las NII debido a su naturaleza idiopática y a la tendencia en ocasiones a ser confundida con otras formas de NII, especialmente cuando existe la evolución a fibrosis. Debido a que con frecuencia es secundaria, se suele utilizar el término *Neumonía Organizativa (NO)*, por ej. NO asociada a enfermedades del colágeno. La TCAR demuestra imágenes parcheadas y migratorias, de localización subpleural y peribronquial junto a imágenes en vidrio deslustrado<sup>15</sup>. La mayoría de pacientes se recuperan completamente con glucocorticoides, pero las recaídas son frecuentes. Un subgrupo de NO no se recupera a pesar de un tratamiento prolongado. Alguno de estos casos evolucio-

na a fibrosis intersticial progresiva. Existe la posibilidad de que algunos casos descritos como NINE fibrótica sean en realidad variantes fibrosas de la NO<sup>16</sup>.

### Neumonía intersticial aguda

Es una enfermedad de inicio agudo (menos de un mes), con insuficiencia respiratoria grave sin tratamiento eficaz. Las características clínicas e histológicas de la NIA son idénticas a las del *distress* respiratorio agudo pero la causa es desconocida. El cuadro histológico consiste en Daño Alveolar Difuso, La TCAR muestra opacidades en vidrio deslustrado difuso, a veces asociadas a zonas consolidativas. En algunos casos puede evolucionar a un cuadro histológico similar a la NINE fibrótica o a fibrosis con áreas en panal. Es una enfermedad rara, aunque probablemente infradiagnosticada y en los últimos años apenas ha habido avances en su conocimiento<sup>17,18</sup>.

## NII raras:

### Neumonía intersticial linfoidea idiopática

La neumonía intersticial linfoidea (NIL) estaba incluida en el consenso de 2002, como una de las siete entidades clínicas de NII. No obstante, la experiencia acumulada en los últimos años demuestra que la neumonía intersticial linfoidea idiopática es muy rara. Por este motivo, la clasificación actual la incluye en el apartado de NII raras y no en el grupo de NII principales. Por otra parte, las NIL diagnosticadas a raíz de las recomendaciones del consenso de 2002 es probable que sean NINE<sup>19,20</sup>.

### Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática

Es una enfermedad muy rara y de descripción reciente. Consiste en fibrosis predominante pleural y del parénquima pulmonar subpleural, que afecta los lóbulos pulmonares superiores. La TCAR muestra imágenes características, consistentes en engrosamiento subpleural, consolidación subpleural densa y pérdida de volumen de los lóbulos superiores. Aunque se han descrito pocos casos, es habitual que la enfermedad sea progresiva<sup>21,22</sup>.

## Cuadros histológicos no bien definidos

Se han descrito cuadros histológicos poco frecuentes y no bien definidos y que no se han incluido como nuevas NII. Podrían ser variantes de NII existentes o alteraciones asociadas a otras entidades clínicas como la neumonitis por hipersensibilidad o enfermedades del colágeno.

### Neumonía organizativa aguda fibrinosa.

Se caracteriza por la presencia de fibrina intra-alveolar asociada con lesiones de neumonía organizativa. La TCAR muestra opacidades basales bilaterales y áreas de consolidación. En la mayoría de los casos es idiopática, aunque puede asociarse a enfermedades del colágeno, neumonitis por hipersensibilidad o toxicidad por fármacos. En cualquier caso, no se considera como una entidad clínica bien definida y la evolución suele ser peor que la de la NIU<sup>23,24</sup>.

### NII con alteraciones bronquiocéntricas

Se han descrito entidades clínicas con cambios fibroinflamatorios bronquiocéntricos y se han considerado como NII centradas en la vía aérea: fibrosis intersticial centrada

en las vías aéreas, metaplasia peribronchiolar, neumonía intersticial idiopática bronquiocéntrica. En muchos casos pueden estar ocasionadas por inhalación de productos tóxicos o ambientales. Son entidades que actualmente no están bien definidas<sup>25-28</sup>.

### NII no clasificables

En algunos casos, una neumonía intersticial idiopática no puede clasificarse dentro de las entidades clínico-patológicas conocidas. Las principales causas son: 1) datos clínicos, radiológicos o patológicos inadecuados, y 2) discordancia entre los hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos, que puede ocurrir en las siguientes circunstancias: a) tratamiento previo que puede alterar los datos radiológicos o patológicos, b) nuevas entidades clínicas o variantes inusuales de entidades reconocidas, c) asociación de hallazgos radiológicos y/o patológicos que pueden corresponder a entidades diferentes. Si no es posible clasificar adecuadamente la enfermedad, la decisión de la pauta diagnóstica y el tratamiento se consensuará por un comité multidisciplinario compuesto por neumólogos, radiólogos y anatomopatólogos. Se estima que el 6% - 10% de las NII son no clasificables<sup>29</sup>.

Evolución clínica	Enfermedad
Reversible	Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI
Reversible, con riesgo de progresión	NINE celular y fibrótica Neumonía intersticial descamativa Neumonía organizativa criptogénica
Estable, con enfermedad residual	NINE fibrótica
Progresiva, irreversible, con posible estabilización	NINE fibrótica Neumonía intersticial aguda
Progresiva, irreversible	FPI NINE fibrótica

Abreviaturas: EPI, enfermedad pulmonar intersticial; NINE, neumonía intersticial no específica.

Tabla IV: Clasificación de las NII según la evolución clínica.

## Evolución de las NII

La evolución de los diferentes tipos de NII depende de cada entidad clínica. Algunas son reversibles, con buena respuesta al tratamiento, otras permanecen estables y otras son progresivas e irreversibles. En la tabla IV, se resumen las características evolutivas de las NII.

## Diagnóstico diferencial

### Neumonitis por hipersensibilidad

Las NII se confunden fácilmente con la neumonitis por hipersensibilidad, a no ser que el antígeno causal sea aparente. En los últimos años, las características clínicas, radiológicas y anatómo-patológicas de la neumonitis por hipersensibilidad crónica han sido bien definidas y permiten diferenciarla de la NINE y la FPI, que en ocasiones presentan características similares a las neumonitis por hipersensibilidad crónicas. Es esencial investigar el antígeno causal para establecer el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad. No obstante, hasta en el 30% de casos con el cuadro histológico de neumonitis por hipersensibilidad no es posible conocer el agente causal<sup>30,31</sup>.

### Enfermedades del colágeno

Las enfermedades del colágeno son una causa frecuente de neuropatía intersticial, especialmente la NINE. Los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos, así como los análisis serológicos de la enfermedad de base son útiles para distinguir las NII de las enfermedades intersticiales asociadas con las enfermedades del colágeno. Es aconsejable que en la evaluación diagnóstica de las NII, especialmente FPI y NINE, se incluyan siempre los análisis serológicos para descartar las enfermedades del colágeno<sup>32,33</sup>.

### Neumonías intersticiales familiares

Las neumonías intersticiales idiopáticas representan entre el 2-20% de tipos histológicos entre las formas familiares de enfermedad intersticial. Estos casos se consideran como NII a pesar de la predisposición genética. Las NII familia-

res pueden ser indistinguibles de las formas no familiares en la TCAR y la biopsia pulmonar. Por tanto, en la valoración diagnóstica de las NII se indagará siempre la presencia de historia familiar de enfermedad intersticial. Este aspecto es muy relevante, ya que indica que deben investigarse los factores y mutaciones genéticas y la posible evaluación de familiares afectos<sup>34,35</sup>.

### Entidades clínicas coexistentes

En algunos casos, pueden encontrarse en el mismo paciente diferentes cuadros radiológicos o patológicos de NII. Por otra parte, pueden observarse diferentes cuadros histológicos en una misma biopsia, o en varias biopsias del mismo paciente. En este contexto se ha descrito la presencia de NIU en un lóbulo y NINE en otro lóbulo. De especial importancia es la coexistencia de varios cuadros histológicos en fumadores con enfermedad intersticial: Histiocitosis de células de Langerhans, bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial descamativa, enfermedad fibrosante (NIU, NINE) y/o enfisema. La combinación de fibrosis pulmonar crónica (NIU, NINE) y enfisema es la más frecuente y tiene unas características clínicas y evolutivas propias. En caso de coexistencia de varios cuadros radiológicos y/o histológicos, el diagnóstico debe establecerse por valoración multidisciplinar entre neumólogo, radiólogo y anatomopatólogo<sup>36-38</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales. Arch Bronconeumol 2003; 39:580-600
2. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277-304
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official ATS(ERS) statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188:733-748
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-Based

- Guidelines For Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:788-824.
5. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49:343-353.
  6. Travis WD, Hunninghake G, King TE, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1338-1347
  7. Silva CIS, Muller NL, Linch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia by using thin – section CT. *Radiology* 2008; 246:288-297
  8. Silva CIS, Muller NL, Hensell DM et al. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology* 2008; 247:251-259
  9. Park IN, Jegal Y, Kim DS et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33:68-76
  10. Vasallo R, Ryu JH. Tobacco smoked-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29:643-650
  11. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz et al. Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease: long term outcome. *Chest* 2007; 131:664-671.
  12. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45:275-282
  13. Baloira A, Xaubet A, Rodriguez-Becerra E et al. Neumonía intersticial descamativa y bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial: datos del registro español. *Arch Bronconeumol* 2013; 49:499-503
  14. Katzenstein AI, 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
  15. Epler GR, Colby TV, McLoud TC. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312:1152-158
  16. Lazor R, Vandevenne A, Pelletrr A et al. Cryptogenetic organizing pneumonia : characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:571-577
  17. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V et al. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000 ; 15:412-418
  18. Araya J, Kawabata Y, Jinho P et al. Clinically occult sub pleural fibrosis and acute interstitial pneumonia: a precursor to idiopathic pulmonary fibrosis? *Respirology* 2008; 13:408-412
  19. Cha SI, Fessler MB, Cool CD et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28:364-369
  20. Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999; 212:567-572.
  21. Watanabe K. Pleuro-parenchymal fibro-elastosis: its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013; 9:229-237
  22. Kusagaya H, Nakamura Y, Kono M, et al. Idiopathic pleuro-parenchymal fibroelastosis: consideration of a clinic-pathological entity in a series of Japanese patients. *BMC Pulm Med* 2012; 12:72
  23. Beasley MD, Franks TJ, Galvin JR et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1064-1070
  24. Balduin R, Giacometti C, Saccharola L et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia in a patient with collagen vascular disease "stigma". *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007; 24:78-80
  25. Churg A, Myers J, Suarez T et al. Airway centred interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:62-68
  26. Fukuoka J, Franks, Colby TV et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 948-954
  27. Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolo-centric interstitial pneumonia. *Mod Pathol* 2002; 15:1148-1153
  28. Cano E, Molina-Molina M, Ramirez J et al. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 57-59
  29. Yerson CJ, Urbana TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42:750-757
  30. Churg A, Sin DD, Everett D et al. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1765-1770
  31. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 812-816
  32. Park JH, Kim DS, Park IN et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:705-711
  33. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012; 39:661-668

34. García-Sancho C, Buendía-Roldan I, Fernández-Plata MR et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011; 105:1902-1907
35. Lawson WE, Loyd JE, Degryse AL. Genetics in pulmonary fibrosis-familial cases provide clues to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci* 2011; 341:439-443
36. Monaghan H, Wells AU, Colby TV et al. Prognostic implications of histological patterns in multiple surgical biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004; 125:522-526
37. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high resolution CT, histological and functional correlations. *Chest* 2003; 124:1199-1205
38. Cottin V, Cordier JF. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest* 2009; 136:1-2.