

Fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco

ANTONI XAUBET¹, MARÍA MOLINA-MOLINA², JULIO ANCOCHEA³

¹Servicio de Neumología. Hospital Clínic. Barcelona.

²Unidad de Intersticio Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat.

³Servicio de Neumología. Hospital de La Princesa. Madrid.

axaubetmir@gmail.com

RESUMEN

La fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco (Smoking related interstitial fibrosis –SRIF– en la terminología anglosajona) es una nueva entidad clínica descrita recientemente. Es una forma de fibrosis intersticial crónica común en fumadores. Se describió a raíz de cambios anatomopatológicos observados en el parénquima pulmonar de pacientes fumadores a los que se practicó lobectomías por cáncer de pulmón. Las lesiones consisten en fibrosis asociada a bronquiolitis respiratoria y enfisema que aparentemente no se acompañan de síntomas. Alteraciones parenquimatosas similares fueron descritas por otros autores, a las que denominaron bronquiolitis respiratoria con fibrosis o ampliación de los espacios aéreos con fibrosis. Es probable que algunos casos catalogados como variante de la neumonía intersticial descamativa, combinaciones de enfisema-fibrosis o neumonía intersticial no clasificable sean en realidad fibrosis pulmonar ocasionada por el tabaco. La introducción de una nueva entidad clínica en el grupo de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas está justificada solamente si sus características están bien definidas, y este es el caso de la fibrosis relacionada con el tabaco. La enfermedad debería incluirse en el grupo de neumonías intersticiales idiopáticas relacionadas con el tabaco. En este artículo se describirá fundamentalmente la fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco y se comentarán las características de otras enfermedades intersticiales asociadas con el consumo de tabaco.

Palabras Clave: tabaco, fibrosis pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales difusas.

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas constituyen un grupo heterogéneo de entidades patológicas con características clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las que las principales alteraciones anatomopatológicas 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 más frecuentes; b) de causa conocida o asociadas, 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, constituido por un conjunto de entidades idiopáticas, pero con clínica e histología bien definidas¹. Las principales neumonías

intersticiales idiopáticas se han agrupado en 1) enfermedades crónicas fibrosantes (fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial no específica); 2) enfermedades relacionadas con el tabaco (bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial descamativa; 3) neumonías intersticiales idiopáticas agudas/ subagudas, neumonía organizada criptogénica, neumonía intersticial aguda².

Enfermedades pulmonares intersticiales relacionadas con el tabaco

El tabaco es una de las principales causas de enfermedad pulmonar, primordialmente de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del cáncer de pulmón. El tabaco se asocia a enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas; bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa y neumonía intersticial descamativa, y es un factor de riesgo para la fibrosis pulmonar idiopática^{3,6}. La histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad intersticial encuadrada en el grupo de enfermedades pulmonares intersticiales primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos, está relacionada asimismo con el tabaquismo⁷. La combinación de fibrosis pulmonar con enfisema es también debida al consumo de tabaco y se le considera como una entidad clínica con características propias y diferentes a las de otras enfermedades intersticiales^{8,9}. Recientemente se ha descrito una nueva entidad clínica, la fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco, con características anatomopatológicas bien diferenciadas^{10,11}. Aunque los mecanismos patogénicos involucrados en la asociación de tabaquismo con enfermedad intersticial no se conocen con certeza, es probable que la lesión inicial se produzca en los bronquiolos respiratorios.

Fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco

La fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco (Smoking related interstitial fibrosis –SRIF– en la terminología anglosajona) es una forma de fibrosis intersticial crónica que

es común en fumadores. Fue descrita a raíz de cambios anatomopatológicos observados en el parénquima pulmonar de pacientes fumadores a los que se practicó lobectomías por cáncer de pulmón. Las lesiones consisten en conglomerados de fibrosis centrados en vías aéreas, asociados a bronquiolitis respiratoria y enfisema, que se acompañan de escasos o nulos síntomas respiratorios^{10,11}. Las lesiones, en algunos casos muy extensas, se observaron en el 45% de las lobectomías analizadas. En realidad, la fibrosis relacionada con el tabaco resulta un hallazgo anatómico-patológico descrito desde hace años. Alteraciones parenquimatosas similares fueron descritas por Yousem¹², quien las denominó bronquiolitis respiratoria con fibrosis, en 4 de 30 (14%) lobectomías de pacientes fumadores (media de 38 paquetes/año) con cáncer de pulmón, pero no en pacientes no fumadores. La media de edad de los pacientes era 44 años (margen 32-68). Todos los pacientes presentaban disnea, tos, o ambas. La tac torácica de alta resolución (TCAR) reveló infiltrados micronodulares bilaterales e imágenes en vidrio deslustrado. Se evaluó a los pacientes entre 0,5 y 5,2 años, y en dos casos se observó progresión de la enfermedad. En el mismo contexto, lesiones compatibles con la fibrosis intersticial relacionada con el tabaco se observaron por Kawabata et al en 99 de 572 (17,3%) de lobectomías de fumadores con cáncer de pulmón, pero sólo en una de entre 230 muestras de no fumadores. Los autores denominaron a estas lesiones como "ampliación de los espacios aéreos con fibrosis"¹³. En tres estudios con gran número de pacientes fumadores se describen los hallazgos de la TCAR. Es probable que algunas de las alteraciones observadas se deban a fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco, aunque no se puede afirmar con certeza ya que no se disponía de muestras de tejido pulmonar. En uno de los estudios, Lederer et al. describieron los hallazgos de las pruebas funcionales respiratorias y de la TCAR en 2.563 fumadores en los que se estudiaba la presencia de enfermedad pulmonar intersticial. En concreto, la exploración funcional respiratoria mostró un patrón restrictivo en el 10% de los casos y la radiología detectó opacidades en vidrio deslustrado e infiltrados micronodulares en el 2,2%¹⁴. Asimismo, en otro estudio se observaron hallazgos sugestivos de enfermedad pulmonar intersticial en el 8% de 2.416 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁵. Sverzellati et al. revisaron los hallazgos de la TCAR en 692

fumadores que eran estudiados para descartar la presencia de cáncer de pulmón. Se detectaron alteraciones compatibles con enfermedad intersticial en 158 casos (23%), entre los que se incluía un 3% con neumonía intersticial usual, 3,8% con otras neumonías intersticiales 3% con enfermedad intersticial no clasificable, que podrían corresponder a fibrosis ocasionada por el tabaco¹⁶. La introducción de una nueva entidad clínica en el grupo de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas está justificada solamente si sus características están bien definidas, y este es el caso de la fibrosis relacionada con por el tabaco. La enfermedad debería englobarse en el grupo de neumonías intersticiales idiopáticas relacionadas con el tabaco. Ya que la fibrosis relacionada con el tabaco se acompaña de enfisema, la cuestión que se plantea es si las lesiones son habituales en los pacientes con enfisema.

Características anatomopatológicas

Las hallazgos anatomopatológicos consisten en fibrosis intersticial hialinizada asociada con enfisema y bronquiolitis respiratoria, principalmente en el parénquima pulmonar subpleural, aunque también puede observarse en las áreas centrolobulares (figura 1). La presencia de enfisema es de los aspectos más prominentes. En los alveolos se observa abundantes macrófagos hiperpigmentados, indicativos de bronquiolitis respiratoria. No se observan lesiones con características inflamatorias. Es conocido que en ocasiones se observa cierto grado de fibrosis en el enfisema, aunque la fibrosis suele ser poco extensa y relevante¹⁷. En la fibrosis relacionada con el tabaco, las lesiones

fibróticas no se observan en las áreas con enfisema. Es probable, según sugieren Katzstein et al., que algunos casos catalogados como variante de la neumonía intersticial descomatativa o neumonía intersticial no clasificables sean en realidad fibrosis pulmonar relacionada el tabaco¹¹.

Cuadro clínico

En la mayoría de casos, la fibrosis relacionada con el tabaco es un hallazgo en pacientes a los que practica lobectomía. La edad media de los pacientes es 65 años (margen de 52-77 años). Todos los pacientes son fumadores o exfumadores, de 16 a 80 paquetes/año (media, 48). Puede no ocasionar síntomas, aunque algunos pacientes pueden presentar disnea y tos, que no obstante podrían deberse a enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La TCAR muestra infiltrados micronodulares difusos con opacidades en vidrio deslustrado. Las pruebas funcionales pueden evidenciar una alteración ventilatoria obstructiva con disminución de la capacidad de difusión, aunque al igual que sucede con los síntomas, podrían estar ocasionadas por el tabaquismo¹⁰. La ausencia de alteraciones ventilatorias restrictivas podría deberse a la presencia de enfisema. Aunque el seguimiento de los pacientes es corto (2-27 meses, media 16), no se observó progresión de la enfermedad en ningún paciente¹⁰. Flaherty et al investigaron si la fibrosis ocasionada

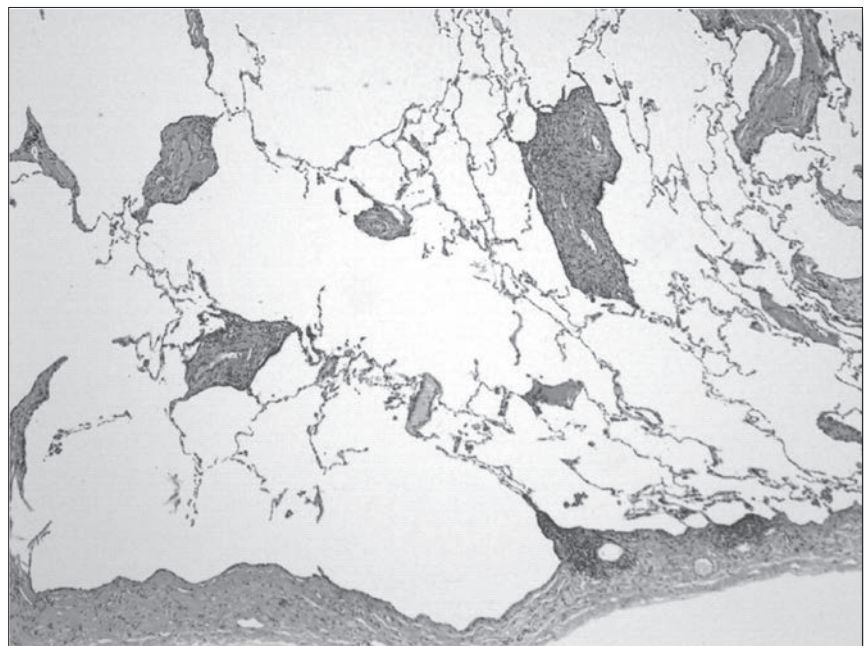


Figura 1. Fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco. Pérdida de estructuras bronquiolares reemplazadas por tejido denso hialinizado y escasa inflamación. Fibrosis del parénquima subpleural.



Figura 2. Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa. Nódulos centrolobulillares mal definidos con atenuación en vidrio deslustrado.

por el tabaco estaba presente en 100 pacientes fumadores y no fumadores con neumonías intersticiales idiopáticas. Los resultados del estudio demostraron que en el 8% de los fumadores se observaron cambios radiológicos y anatomopatológicos sugestivos de fibrosis ocasionada por el tabaco, aunque también se observaron en un paciente no fumador. Los autores sugieren, a raíz de estos hallazgos, que las alteraciones podrían asociarse con exposición pasiva al tabaco u otros factores ambientales, aunque estos datos no están recogidos en el estudio¹⁸.

Biomarcadores

Se han publicado varios estudios con el objetivo de identificar biomarcadores para las enfermedades intersticiales ocasionadas por el tabaco. Es conocido que los marcadores inflamatorios tienen una relación temporal con el consumo de tabaco. El aumento de los niveles de interleucina 6, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral α se asocian con el consumo de tabaco en personas sanas¹⁹.

Los micro-RNAs son pequeñas moléculas de RNA no codificantes. Aunque sus funciones biológicas no se conocen bien, se ha observado que sus niveles circulantes se relacionan con el desarrollo de varios tipos de cáncer, enfermedades cardíacas y hepáticas. Asimismo se ha identificado micro-RNAs en sangre como biomarcadores de diversas enfermedades. Huang et al, en modelo animal (ratones a

los que expuso al humo de tabaco), demostró la presencia de cambios en los micro-RNAs mIR-125b-Sp, mIR-128, mIR-30e y mIR-20b, tanto en plasma como tejido pulmonar. Estos hallazgos sugieren que el uso de m-RNAs circulantes podrían constituir un biomarcador de enfermedades pulmonares ocasionadas por el tabaco²⁰.

Otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas relacionadas con el tabaco

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa

La Bronquiolitis Respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR-EPID) es la entidad clínica que corresponde a la enfermedad pulmonar intersticial asociada con la lesión anatomopatológica de bronquiolitis respiratoria. A diferencia de la bronquiolitis respiratoria, que consiste en la acumulación de macrófagos pigmentados en los bronquiolos respiratorios de fumadores y que habitualmente es un hallazgo histológico en fumadores asintomáticos y sin evidencia de enfermedad respiratoria, en la BR-EPID existen manifestaciones clínicas y alteraciones, tanto radiológicas como funcionales respiratorias, propias de las enfermedades intersticiales. Es una enfermedad poco

frecuente, que aparece en un pequeño porcentaje de fumadores o ex fumadores importantes (más de 30 paquetes/año), generalmente en mayores de 40 años. Las manifestaciones clínicas suelen ser leves, con disnea de esfuerzo y tos. La radiografía de tórax es normal en el 20-30% de los pacientes, y en el resto de los casos es inespecífica, observándose borrosidad de la trama broncovascular o patrón reticular. Los hallazgos más frecuentes en la TCAR son nódulos centrolobulillares mal definidos, con atenuación en vidrio deslustrado de distribución homogénea o parcheada en ambos campos pulmonares, y engrosamiento de las paredes bronquiales (figura 2). Como los pacientes son fumadores, es frecuente observar enfisema centrolobulillar de predominio en los campos pulmonares superiores²¹. La BR-EPID se ha relacionado con la neumonía intersticial descamativa (NID) y se la ha considerado como una parte del espectro de la NID, dependiendo de la extensión de parénquima pulmonar afectado. Las lesiones anatomopatológicas muestran que los bronquiolos respiratorios, ductos alveolares y espacios aéreos peribronquiolares contienen agregados de macrófagos cargados de un fino pigmento parduzco e infiltrados parcheados peribronquiolares. Se aprecia asimismo ligera fibrosis peribronquiolar que se expande a los septos alveolares adyacentes²². La evolución es buena si se abandona el consumo de tabaco. No se ha descrito la evolución a fibrosis²³.

Neumonía intersticial descamativa

La neumonía intersticial descamativa (NID) es una rara enfermedad que tiene una clara relación con el hábito tabáquico²⁴. En ocasiones, puede presentarse asociada a en-

fermedades del tejido conectivo, en relación con algunos fármacos o con exposición a tóxicos ambientales²⁵. La edad media en el momento del diagnóstico oscila en torno a los 45 años. La disnea es el síntoma más frecuente, presente entre el 85-100% de los pacientes. El 75-80% de los pacientes sufren tos irritativa o productiva de esputo blanquecino. La NID puede diagnosticarse de forma casual en pacientes asintomáticos. El 50% de los pacientes presenta acropaquia. La radiografía de tórax muestra un patrón en vidrio deslustrado, bilateral, primordialmente en los lóbulos inferiores. La TCAR evidencia condensaciones en vidrio deslustrado difusas o parcheadas, bilaterales, periféricas y basales. Pueden observarse también bronquiectasias por tracción. No es rara la presencia de enfisema centrolobulillar, con predominio en campos superiores (figura 3). El hallazgo en la TCAR de los signos descritos, dentro de un contexto clínico adecuado y asociados a la existencia de hábito tabáquico activo o reciente, permite sugerir el diagnóstico de NID. Se ha planteado la posibilidad de cambiar el término NID por el de neumonía alveolar macrofágica, pero finalmente, debido a la rareza de la entidad y a la tradición, se ha considerado retener el término NID. Morfológicamente se trata de una afectación difusa pulmonar por agregados macrofágicos, con la mayoría en los espacios aéreos distales. Los septos se encuentran engrosados a expensas de un infiltrado inflamatorio que suele incluir células plasmáticas y eosinófilos. La principal característica que diferencia la BR-EPID de la NID es que la NID afecta al pulmón de manera uniforme y difusa, y carece de la distribución bronquiocéntrica de la BR-EPID. La evolución es variable. En algunos pacientes, la enfermedad mejora después al abandonar el consumo de tabaco. En el 25% de los casos evoluciona a fibrosis pulmonar^{26,27}.

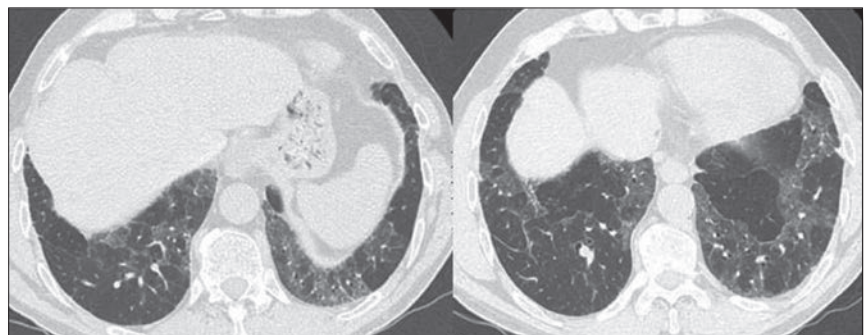


Figura 3. Neumonía intersticial descamativa. Opacidades en vidrio deslustrado bilaterales y basales, con distribución periférica.

Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans

Es una enfermedad rara, que ocurre casi exclusivamente en fumadores. Afecta principalmente a personas jóvenes de ambos sexos (20-40 años)^{28,29}. La relativa baja incidencia de la enfermedad en el contexto de la prevalencia de fumadores en la población general, sugiere la existencia de factores individuales que predispongan a la enfermedad. En el 25% de los casos no presenta síntomas y se diagnostica al practicar una radiografía de tórax por otro motivo. En otros casos los pacientes presentan tos con o sin disnea y en el 10% la primera manifestación de la enfermedad es un neumotórax, que es muy frecuente en esta enfermedad. En un reducido número de pacientes pueden existir manifestaciones sistémicas en forma de diabetes insípida y lesiones cutáneas. La radiografía de tórax muestra infiltrados reticulonodulilares, con quistes en su interior, que afectan al pulmón de forma difusa, con predominio en los campos superiores, sin alteraciones en los senos costofrénicos. La alteraciones de la TCAR son típicas y orientan al diagnóstico. Consisten en nódulos cavitados y quistes con paredes finas, que afectan las zonas centrales y periféricas de los campos pulmonares^{30,31} (figura 4). Las principales características anatomopatológicas consisten en granulomas con proliferación peribronquiolar de células de Langherans. En algunos casos, se observan lesiones de bronquiolitis respiratoria/enfermedad pulmonar intersticial y neumonía inters-

ticial descamativa asociadas, lo que impide establecer el diagnóstico correcto³². La historia natural de la enfermedad es variable. Aproximadamente el 50% de los pacientes tiene una buena evolución, con curación de la enfermedad; el 10-20% presentan neumotórax recurrentes con aumento de los síntomas y evolución hacia la insuficiencia respiratoria. El 30-40% de los pacientes presenta síntomas persistentes y estables^{33,34}.

Fibrosis pulmonar asociada a enfisema

La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se caracteriza por la coexistencia de enfisema en los lóbulos superiores y fibrosis en los lóbulos inferiores. Su prevalencia no se conoce con certeza, aunque podría representar entre el 5 y 10% de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas³⁵. La enfermedad se presenta en fumadores de más de 40 paquetes/año, y la edad media de presentación de la enfermedad es 65 años. Aparte del tabaquismo, se ha sugerido que la exposición a productos agrícolas podría ser otro agente causal³⁶. La disnea de esfuerzo es el síntoma principal y la presencia de acropaquia es frecuente³⁷. La hipertensión pulmonar está presente entre el 47% y el 90% de los casos y es la condición que influye más en la evolución y pronóstico de la enfermedad^{38,39}. Se ha descrito un aumento de la prevalencia de arteriosclerosis y cáncer de pulmón, probablemente ocasionada por el tabaquismo⁴⁰. La radiografía de tórax evidencia un patrón intersticial bibasal y periférico junto a hiperclaridad en los lóbulos superiores y disminución de la trama vascular. La TCAR muestra enfisema en los lóbulos superiores y alteraciones

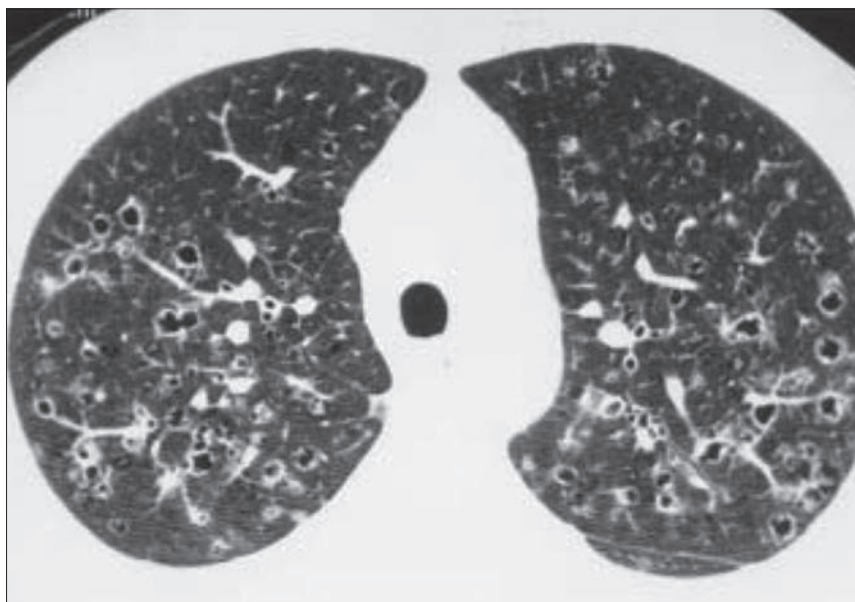


Figura 4. Granulomatosis de células de Langerhans. Quistes diseminados en el parénquima pulmonar.

propias de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas en los lóbulos inferiores, como infiltrados reticulares, bronquiectasias de tracción, áreas de engrosamiento septal, opacidades en vidrio deslustrado y panalización⁴¹. En algunos casos, la delimitación entre las imágenes de enfisema y fibrosis no es precisa. El patrón fibrótico más común es el de la neumonía intersticial usual, aunque en algunos casos consiste en neumonía intersticial no específica o NID⁴². La asociación de fibrosis con enfisema pone en evidencia la capacidad del tabaco de generar diversas alteraciones pulmonares con manifestaciones patológicas diferentes.

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. 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.
3. Hidalgo A, Franquet T, Giménez A, Bordes R, Pineda R, Madrid M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur. Radiol.* 2006 Nov; 16:2463-70.
4. Medina R, Domingo ML, Calvillo P, Martínez M, Vilar J. Smoking-related interstitial lung diseases: findings at high-resolution CT. *Radiología.* 2008;50:317-22.
5. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis 4: Smoking induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax.* 2007; 62:904-10.
6. Caminati A, Cavazza A, Sverzellati N, Harari S. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 125, 207-2017.
7. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martínez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics* 2008; 28:1383-96.
8. Portillo K, Morera J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a new phenotype of smoking related interstitial lung disease. *Pul Med* 2012; 2012: 867870.
9. Jankowich MD, Round SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012; 141: 222-231.
10. Katzenstein ALA, Muckhopadhyay S, Zanardi C et al. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Human Pathol* 2010; 41: 316-325.
11. Katzenstein ALA. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF), pathogenesis and treatment of usual interstitial pneumonia (UIP), and transbronchial biopsy in UIP. *Mod Pathol* 2012; 25 Suppl 1: S 68-78.
12. Yousem SA, Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol* 2005; 19: 1474-1479.
13. Kawabata Y, Hoshi E, Murai K et al. Smoking-related changes in the background lung of the specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008; 53: 707-714.
14. Lederer DJ, Enright PL, Kawut SM et al. Cigarette smoking is associated with subclinical parenchymal lung disease. The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)-lung study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 280: 407-414.
15. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J med* 2011; 364: 897-906.
16. Sverzellati N, Guerci L, Giorgia L et al. Interstitial lung diseases in a lung cancer screening. *Eur Respir J* 2011; 38: 392-400.
17. Wright JL, Tazelaar HD, Churg A. Fibrosis with emphysema. *Histopathology* 2011; 58: 517-524.
18. Flaherty KR, Fell CH, Aubry MC, Brown K, Colby T, Costabel U et al. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2014. Epub 2014; July 25.
19. Marques-Vidal P, Bochud M, Bastardot F. Levels and determinants of inflammatory biomarkers in a Swiss population-based sample (CoLaus study). *Plos One* 2011; 6(6): e21002. doi: 10.1371/journal.pone.0021002. Epub 2011 Jun 9.
20. Huang Y, Dai Y, Zhang J et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for smoking-related interstitial fibrosis. *Biomarkers* 2012; 17: 435-440.
21. Park JS, Brown KK, Tudor RM, Hale VA, King TE Jr, Lynch DA. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2002; 26:13-20.
22. Sieminska A, Kuziemski K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 106.
23. Portnoy J, Veraldi KL, Schwartz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniak RM, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. Long-term outcome. *Chest* 2007; 131:664-71.
24. Balóira A, Xaubet A, Rodríguez Becerra E, Romero AD, Casanova A, Ancochea J. Neumonía intersticial descamativa y bronquiolitis

respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial: datos del registro español. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44:499-503.

25. Ishii H, Iwata A, Sakamoto N, Mizunoe S, Mukae H, Kadota J. Desquamative interstitial pneumonia (DIP) in a patient with rheumatoid arthritis: Is DIP associated with autoimmune disorders? *Intern Med*. 2009; 48:827-30.

26. Craig PJ, Wells AU, Doffman S et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology*. 2004; 45:275-82.

27. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127:178-84.

28. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272-1285.

29. Castillo D, Martin-Arroyo I, Moreno A, Balcells E, Villar A, Vicens-Zygmunt V et al. Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans en adultos: aproximación a la realidad española. *Med Clin (Barc)*. 2014; 143:433-439.

30. Kim HJ, Lee KS, Johkoh T et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: High-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur Radiol* 2011; 21: 1406-1411.

31. Tazi A, Marc K, Dominique S, et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2012; 40: 905-912.

32. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic and functional correlations. *Chest* 2003; 124: 1199-1205.

33. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology. Radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003; 123: 1673-1683.

34. Mendez JL, Nadrous HF, Vasallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004; 125: 1028-1032.

35. Cottin V, Brillet PY, Nunes H, Cordier JF. Groupe d'étude et de recherche sur les maladies "orphelines" pulmonaires. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Presse Med* 2007; 36(6 Part 2): 936-944.

36. Daniil Z, Koutsokera A, Gourgoulis K. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds. *Eur Respir J* 2006; 27:434.

37. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010, 15: 265-271.

38. 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.

39. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105-111.

40. Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Comcomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med* 2005; 99: 948-954.

41. Brillet PY, Cottin V, Letoumelin P, et al. Combined apical emphysema and basal fibrosis syndrome (emphysema/fibrosis syndrome): CT imaging features and pulmonary function tests. *J Radiol* 2009; 90: 43-51.

42. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Round S. Heterogeneity in combined fibrosis and emphysema. *Respiration* 2008; 75: 411-417.