

## Correspondencia

Iris Boyeras Navarro  
 Domicilio Postal: Av. Belgrano 2975, CABA (CP 1209)  
 irisboyeras@gmail.com

Recibido: 09.10.2012  
 Aceptado: 20.10.2012

## CASO: paciente con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) de presentación atípica

**Autores:** Boyeras I.<sup>1</sup>, Di Boscio V<sup>1,3</sup>, Downey D.<sup>1</sup>, Nally C.<sup>2</sup>, Jünemann A.<sup>1</sup>, Vujacich P<sup>1</sup>, Rossi S.<sup>4</sup>, Ramírez Pelosi M.<sup>1</sup>, Aguilera A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología - Hospital Español - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

<sup>2</sup>División de Anatomía Patológica - Hospital Español - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

<sup>3</sup>Instituto de Rehabilitación Psicofísica (I.R.E.P.) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

<sup>4</sup>Centro de Diagnóstico Dr. Enrique Rossi - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

### Presentación del caso

**Dra. Ramírez Pelosi:** Se presenta una paciente mujer de 66 años, ama de casa, no fumadora.

Entre sus antecedentes de importancia figuran hipertensión arterial, tratada con carvedilol 12.5 mg/día; amlodipina 5 mg/día; diltiazem 120 mg/día; y obesidad (Índice Masa Corporal: 46). No tiene antecedentes ocupacionales ni de exposición ambiental. Consultó en diciembre de 2010 por disnea de esfuerzo (grado 2 mMRC) de 1 año de evolución.

Al momento de la consulta, como único dato positivo al examen físico presentaba rales crepitantes velcro bibasales. Los resultados del laboratorio eran normales, incluido el perfil serológico completo para las enfermedades del tejido conectivo cuyos resultados se listan en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de los exámenes funcionales respiratorios de diciembre 2010 y otros previos de hacía ocho meses.

En ese momento presentaba una tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) de

tórax que se muestra en la Figura 1 y otra de un año atrás (2009) en la Figura 2.

Se trata entonces, de una paciente que consultó hace 2 años con signos y síntomas de enfermedad intersticial pulmonar de causa desconocida, clínicamente estable y aparente evidencia de progresión funcional y tomográfica con respecto a estudios previos que aportaba al momento de la consulta.

Tabla 1. Laboratorio

ESD	45
HIV	Negativo
Colagenograma	
Latex AR	Negativo
Anti DNA	Negativo
Anti Scl-70	Negativo
Anti Ro	Negativo
Anti La	Negativo
Anti RNP	Negativo
Anti SM	Negativo
FAN (Hep 2)	+ moteado denso 1/160

Tabla 2. Examen Funcional Respiratorio

	29/04/10		21/12/10	
	Valor absoluto	% teórico	Valor absoluto	% teórico
CVF	2.04	87	2.06	88
VEF <sub>1</sub>	1.75	93	1.89	103
VEF <sub>1</sub> /CVF	86		92	
TLC	3.50	81	2.95	68
ERV	0.38	83	0.72	159
RV/TLC	41	99	30	72
DLCO	8.29	42	10	57
DLVA	3.15	77	3.54	87
Test de caminata de 6 minutos	Mts: 192(54%) Borg final 10 FC Min 71, Max 89 SatO <sub>2</sub> basal 98% Min 89%.		Mts: 312(88%) Borg final 6 FC Min 90, Max 107 SatO <sub>2</sub> basal 96% Min 88%	

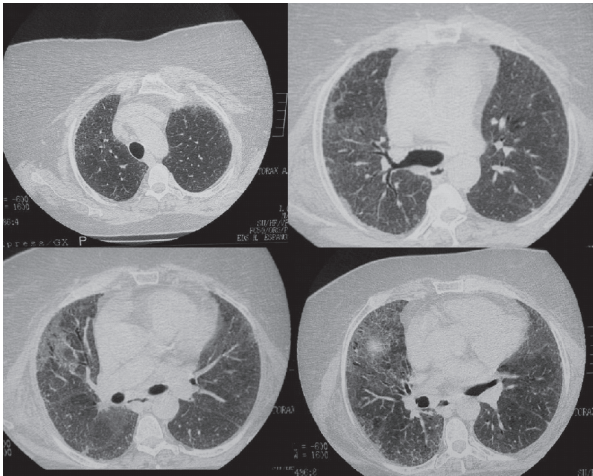


Figura 1. TACAR de tórax al momento de la consulta.

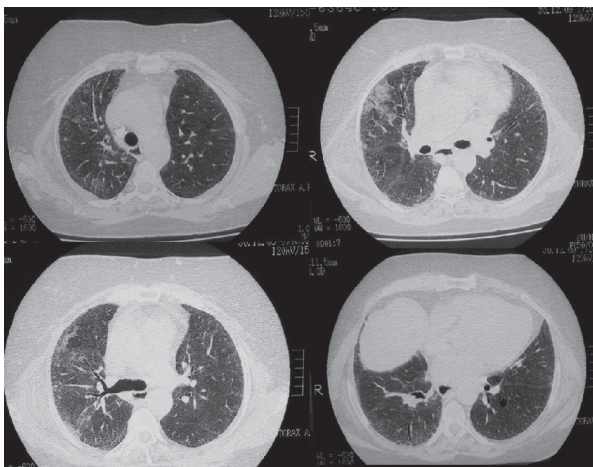


Figura 2. TACAR de tórax de 8 meses previos a la consulta.

Se presenta el caso para analizar el abordaje diagnóstico y terapéutico adoptado y replantear conducta en la actualidad en el marco de la nueva evidencia internacional en el tema.

## Discusión

*Dr. Downey:* Uno de los aspectos desafiantes del caso es que tratándose de enfermedad idiopática su presentación tomográfica es atípica para neumonía intersticial usual (NIU). Dadas las características de las imágenes, Dr Rossi: ¿cuál es su impresión diagnóstica?

*Dr. Rossi:* En la TACAR se observa alteración del intersticio pulmonar dado por engrosamiento de los septos subpleurales e interlobares, bilaterales, con opacidades en vidrio esmerilado subyacentes.

Con mayor compromiso del lóbulo medio y ambos lóbulos inferiores, se observa presencia de bronquiectasias y bronquioloectasias por tracción, sin evidencia de panalización franca. Si bien el estudio previo difiere en calidad y técnica, no parecen existir cambios significativos en el transcurso del año previo a la consulta.

Se observan además un elastofibroma dorsal bilateral, ganglios calcificados secuelares en espacio paratraqueal inferior derecho e hiliar homolateral. Prominencia del tronco de la arteria pulmonar y hernia hiatal por deslizamiento.

Desde el punto de vista de las imágenes deberíamos considerar neumonía intersticial no específica (NINE) del subtipo fibrótica, aunque si tenemos en cuenta la clasificación del último consenso sobre fibrosis pulmonar idiopática (FPI) del 2011<sup>1</sup>; podríamos encasillarlo dentro de posible NIU.

*Dr. Downey:* Desde el punto de vista funcional parece haber un deterioro entre el momento de la consulta y los estudios previos, Dra. Vujacich: ¿qué consideraciones le merecen los resultados de los exámenes funcionales respiratorios?

*Dra. Vujacich:* Desde el punto de vista funcional, en ambos casos presenta una espirometría normal. Sin embargo, si analizamos los volúmenes pulmonares, vemos que se trata de un proceso restrictivo puro en curso, con valores en descenso de capacidad pulmonar total (CPT) y volumen residual (VR), sin evidencias de atrapamiento aéreo o debilidad muscular. El franco descenso de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), que implica disminución del lecho vascular funcionando, también señala un proceso parenquimatoso. Las maniobras de DLCO son técnicamente correctas y se correlacionan perfectamente con el test de la caminata en ambas ocasiones.

*Dra. Jünemann:* Llama la atención que el descenso de la CPT observado de un estudio a otro no va acompañado de una disminución paralela de la capacidad vital forzada (CVF), teniendo en cuenta que el cambio en la CVF es un mejor predictor de evolución<sup>2, 3</sup>. ¿A qué puede deberse esta discordancia? ¿Puede considerarse realmente que hubo deterioro funcional?

*Dra. Vujacich:* Aquí efectivamente hay una discordancia, ya que habitualmente ambos descensos son paralelos. Sin embargo en esta oportunidad, la calidad técnica de las maniobras pletismográficas (4 en total) no fue óptima; por eso creo que debe tomarse como válido el valor de CVF. Justamente

la CVF es el valor más reproducible que tiene implicancias pronósticas si disminuye en más de un 10%<sup>4,5</sup>. En este caso no había mayores cambios entre ambos estudios. Recordemos que se acepta hasta un 5% de variabilidad del método. Incluso la DLCO y el test de caminata mostraban discreta mejoría de la paciente en el segundo estudio. Por eso, yo no creo que desde el punto de vista funcional evolutivo hubiera mayor deterioro de la función pulmonar, al menos hasta ese momento.

*Dra. Di Boscio:* Se trata entonces de una paciente con neumonía intersticial (NI) aparentemente idiopática, con presentación tomográfica atípica para NIU, con restricción leve y evidencia de progresión clínica durante este último año. Si bien hace 2 años aún no se había publicado el último consenso sobre FPI, ya existía acuerdo en que estos casos requieren de biopsia pulmonar quirúrgica a fin de identificar la presencia de algún tipo de NI *no NIU*, tal como NINE. Este hallazgo tendría drásticas diferencias pronósticas y terapéuticas respecto a la FPI por lo que el procedimiento está ampliamente justificado. La repercusión clínica y funcional ameritaría conducta terapéutica agresiva si se tratara de una patología con potencial de reversibilidad o probabilidades reales a estabilizarse. No es menor señalar que el sexo femenino y las características tomográficas sugestivas de una NINE alertan a la posibilidad de que se tratara de una enfermedad del tejido conectivo (ETC) oculta. Entre un 15-20% de las NI "idiopáticas" preceden la ocurrencia de estas enfermedades y está descripto que cualquier ETC, excepto Lupus, puede debutar con una neumonía intersticial crónica<sup>6</sup>. Esto se traduce en la necesidad de realizar estricto seguimiento clínico interdisciplinario de manera regular y periódica. Diversos estudios coinciden en señalar que el pronóstico de las NI asociadas a ETC es claramente mejor comparado con la FPI, aparentemente en forma independiente al subtipo histológico de la misma<sup>7</sup>.

*Dr. Downey:* En base a estos datos e interpretación del caso se propuso en ese momento realizar la biopsia pulmonar quirúrgica de varios lóbulos, ¿qué consideraciones actuales existen respecto del rol de la fibrobroncoscopia en la patología intersticial?

*Dra. Boyeras:* En el escenario de una probable NI con un patrón tomográfico de posible NIU, el rol de la fibrobroncoscopia está enfocado a la exclusión, a través del recuento celular diferencial en el lavado broncoalveolar (BAL), de otras patologías que podrían presentarse de manera similar, por

ejemplo el hallazgo de un conteo de linfocitos mayor al 50% del total sería fuertemente sugestivo de neumonitis por hipersensibilidad o NINE celular<sup>8</sup>.

Pero en este caso, teniendo en cuenta los diagnósticos diferenciales que manejamos, basándonos en el cuadro clínico (ausencia de antecedentes de exposición antigénica), y los hallazgos de la TACAR, la baja sensibilidad y especificidad del BAL<sup>9</sup> en este escenario no excluiría la necesidad de una biopsia quirúrgica, por lo cual estoy de acuerdo en que si se requiere una confirmación histológica, el procedimiento con mejor perfil riesgo beneficio es la biopsia pulmonar por videotoracosopia.

*Dra. Ramírez Pelosi:* Se realizó la biopsia pulmonar por videotoracosopia. Por cuestiones técnicas solo se tomó muestra de un lóbulo. *Dra Nally:* ¿podría comentarnos los resultados de la pieza quirúrgica?

*Dra. Cecilia Nally:* La biopsia quirúrgica muestra parénquima pulmonar con remodelación arquitectural de localización preferentemente subpleural y periférica. Existen áreas de fibrosis densa que alternan con otras de parénquima pulmonar relativamente conservado. Esto es lo que se ha denominado como heterogeneidad temporal. En la unión de ambas zonas se evidencian escasos focos fibroblásticos (FF); estos se hallan formados por abundantes células fusiformes (miofibroblastos) y poco colágeno interpuesto, comparado con el colágeno hialinizado paucicelular, visto en áreas de fibrosis establecida (Figura 3A). La extensión de estos FF ha sido asociada con incremento en la progresión de la enfermedad, de hecho varios estudios han concluido en que la carencia relativa de FF sea la explicación del mejor pronóstico observado en pacientes con fibrosis pulmonar relacionada a ETC<sup>10,11</sup>. En los cortes periféricos se ve la formación de quistes microscópicos (panel de abeja microscópico). Se trata de espacios dilatados que muestran grados variables de bronquiolización y menos comúnmente hiperplasia de células goblet. Algunos de estos quistes presentan contenido mucoso y se hallan rodeados de infiltrado linfocitario en forma difusa y en agregados nodulares (Figura 3 B y C). Estos hallazgos son compatibles con NIU.

*Dra. Di Boscio:* Existe creciente reconocimiento de NI con signos de actividad autoinmune sistémica en pacientes no clasificables dentro de ninguna entidad reumática según criterios establecidos por las sociedades reumatológicas. Surge entonces el interés por identificar estos nuevos fenotipos y cla-

sificarlos dentro de la patología intersticial. Así se han descrito dos posibles subtipos de NI: "NI con características autoinmunes"<sup>12</sup> y "Enfermedad del Tejido Conectivo con Pulmón Dominante"<sup>13</sup>. Los criterios diagnósticos de esta última en particular son: cualquiera de los subtipos histológicos de NI, insuficientes hallazgos extra torácicos para una ETC específica y ausencia de causa identificable de NI + serologías específicas positivas en títulos determinados o hallazgos histológicos particulares en la biopsia pulmonar.

La paciente de nuestro caso reúne todos los criterios clínicos y si bien carece de serologías positivas, sería importante conocer si presenta estas características histológicas ya que podría definirse entonces este fenotipo de NI. La importancia de esto radica en que, a pesar de la ausencia de estudios con peso estadístico suficiente para predecir un determinado pronóstico, ya se proponen distintos abordajes terapéuticos para estos fenotipos de NI comparados con FPI<sup>14</sup>. Dra. Nally: ¿pueden identificarse estas características histológicas en la biopsia de nuestra paciente?

*Dra. Cecilia Nally:* No encontramos ninguno de los criterios histológicos asociados a ETC ni a fenotipos de NI con actividad autoinmune a los que se refiere la Dra. Di Boscio tales como: prominente infiltración plasmocitaria, centros germinales grandes, extensiva pleuritis o denso colágeno perivascular. De hecho, hay varios reportes acerca de factores pronósticos (*scores* cuantitativos y semicuantitativos para medir FF) y otros criterios asociados a ETC, donde la menor cantidad de FF, las pequeñas áreas en panel de abeja, los centros germinales más grandes y la mayor inflamación se relacionan en mayor medida con NIU asociada a ETC que con pacientes con FPI. En uno de los más importantes trabajos, el *score* de centros germinales resultó ser el mejor factor para discriminar estas 2 patologías<sup>15</sup>. En esta paciente el patrón de NIU no se acompaña de ningún otro hallazgo vinculable a ETC.

*Dra. Jünemann:* Según la evidencia reportada en el artículo de Flaherty del 2001<sup>16</sup>, es necesario realizar biopsias de más de un lóbulo en enfermedades del intersticio pulmonar, dado que puede haber hallazgos histológicos diferentes (NIU, NINE) entre uno y otro sector hasta en un 26% de las NII. Esto es lo que se ha dado a conocer como discordancia histológica intrapulmonar. La evolución de la enfermedad será marcada por la presencia de NIU en algún lóbulo ya que la sobrevida de los pacientes

con concordancia de NINE en todas las biopsias es significativamente mejor comparada con la de los que tienen NIU en algún sector. La sobrevida de los pacientes con concordancia histológica de NIU en todas sus biopsias es estadísticamente semejante a los pacientes discordantes NIU-NINE.

En nuestra paciente si bien se pudo analizar biopsia de un solo lóbulo, esta fue diagnóstica de NIU y suficiente para predecir un mal pronóstico.

*Dra. Ramírez Pelosi:* Dr Rossi, ¿qué comentario tiene respecto a la presentación tomográfica de este caso de FPI?

*Dr. Rossi:* Desde el punto de vista imagenológico es importante destacar la ausencia de panalización. Existe alteración del intersticio pulmonar con opacidades en vidrio esmerilado y presencia de bronquiectasias y bronquiolectasias a predominio del lóbulo medio e inferiores. En este caso puede identificarse discordancia tomográfica con el diagnóstico histológico.

*Dra. Ramírez Pelosi:* Sabemos que la TACAR tiene un rol importante en el diagnóstico de las enfermedades intersticiales del pulmón especialmente para diferenciar entre NIU y NINE. En aquellos pacientes en que las imágenes tomográficas tienen un patrón compatible con NIU, existe alta correlación con el mismo patrón histopatológico<sup>17</sup>. Sin embargo, no ocurre lo mismo en los que presentan hallazgos en la TACAR atípicos para NIU, ya que no puede predecirse con la misma certeza si su anatomía patológica presenta patrón de NIU o NINE. En estos casos de discordancia radiológica-histológica, la TACAR agrega valor pronóstico. En el estudio de Flaherty KR et al citado previamente se reporta que los pacientes con NIU en su histología y TACAR discordante presentan mejor supervivencia que los casos concordantes con NIU y peor que aquellos con NINE en su histología<sup>5</sup>. Es por ello que en los casos que en la TACAR tienen hallazgos no típicos de UIP; la biopsia quirúrgica aporta información pronóstica.

En el caso particular de nuestra paciente la presentación tomográfica discordante brindaría un mejor pronóstico respecto a las presentaciones de FPI típicas.

*Dra. Ramírez Pelosi:* A los 8 meses de la realización de la biopsia pulmonar se registró un deterioro clínico, funcional con caída de la CVF del 15% y progresión de infiltrados en la tomografía (Figura 4). Dr Downey: ¿cuál fue la conducta adoptada y sus motivos?

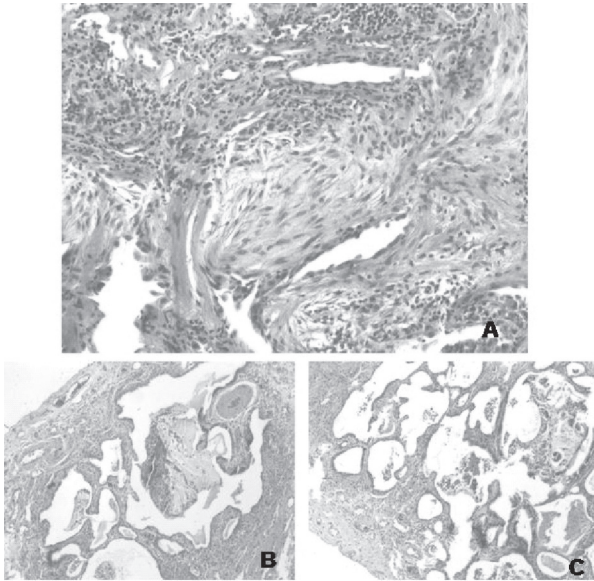


Figura 3. Cortes histológicos biopsia pulmonar.

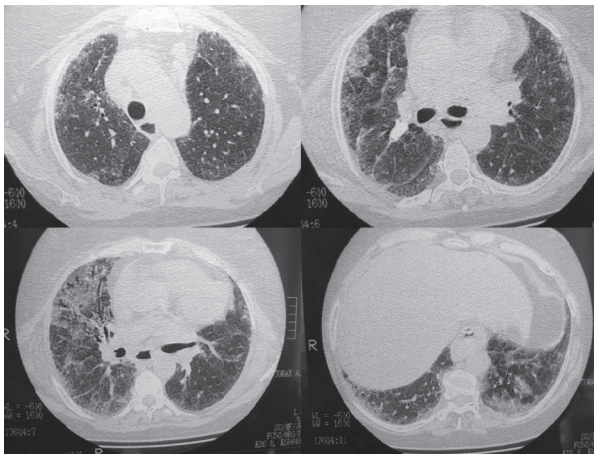


Figura 4. TACAR de tórax a 8 meses de la realización de la biopsia pulmonar.

*Dr. Downey:* La paciente se mantuvo estable durante un tiempo, sin embargo ante la presencia de deterioro significativo, se decidió el inicio del triple esquema con azatioprina, prednisona a bajas dosis y N-acetilcisteína (NAC) vigente hasta ese momento como una recomendación débil en contra para el tratamiento de la FPI<sup>1, 18</sup>.

*Dra. Ana Aguilera:* La paciente no refería síntomas de reflujo gastroesofágico, pero la presencia de hernia hiatal tiene implicancias en su manejo terapéutico. En la última década se ha registrado evidencia suficiente sobre el rol del reflujo y las micro aspiraciones en la patogénesis de FPI<sup>19, 20</sup>. Así en las guías del 2011 se recomienda el trata-

miento del mismo aún en casos asintomáticos con inhibidores de la bomba de protones y pro cinéticos.

*Dr. Downey:* En mayo de este año se dio a conocer un alerta sobre el incremento de riesgo de muerte y hospitalización observado en pacientes con FPI que recibían azatioprina, prednisona a bajas dosis y NAC comparado con pacientes que recibían placebo en el estudio PHANTER-IPF<sup>21</sup>. Esto motivó que este esquema terapéutico sea actualmente una recomendación fuerte en contra. Es pertinente ahora plantear la discusión sobre cómo continuar. ¿Qué conducta debemos tomar en pacientes individuales que vienen recibiendo dicho esquema?

*Dra. Di Boscio:* Existen sólo dos medidas terapéuticas con recomendación fuerte a favor, oxigenoterapia en pacientes con hipoxemia<sup>22</sup> y trasplante pulmonar en casos seleccionados<sup>23</sup>. Nuestra paciente no califica para ninguno de ellos ya que mantiene saturación basal y en la caminata > 90% y no es candidata apropiada para trasplante. Los recientes hallazgos de los estudios PHANTER-IPF y ACE-IPF<sup>24</sup> aportan evidencia suficiente para tener que actualizar con urgencia las recomendaciones para el tratamiento de la FPI. A partir de los hallazgos del primer estudio hoy existe recomendación fuerte en contra del inicio del triple esquema aza-predni-NAC y a partir del segundo estudio, del uso de warfarina. Las opciones posibles actualmente con recomendación débil en contra, es decir con la necesidad de evaluar y discutir individualmente con el paciente, son el mantenimiento de NAC como monoterapia y pirfenidona (no aprobada ni disponible en nuestro mercado aún). Claramente la primera opción es la factible.

Resulta oportuno señalar de todos modos, que expertos referentes internacionales en el tema están revisando el abordaje terapéutico de todas las NI. En el Congreso de la ATS 2012 fue presentada la nueva propuesta de clasificación y manejo de las mismas (*Wells A. ATS Meeting, San Francisco*). Esta implica un cambio paradigmático ya que propone un sistema de clasificación que incluya aspectos clínicos, radiológicos e histológicos del comportamiento de la NI, en lugar de basarse exclusivamente en el hallazgo histológico basal. Así distintas entidades histológicas podrían compartir un mismo patrón de comportamiento que es lo que determinaría la conducta terapéutica. Esta paciente correspondería al grupo de NI con signos de progresión irreversible e inexorable sien-

do pertinente una conducta de tratamiento con el objetivo de disminuir la progresión o bien evitar todo tratamiento a fin de no tratar lo innecesario.

A la luz de la evidencia actual lo más indicado sería mantener NAC como monoterapia, suspender azatioprina y prednisona para prevenir eventos adversos reportados y en caso de presentarse re-agudizaciones de la enfermedad usar corticoides a altas dosis temporalmente. Se requiere un estrecho y regular monitoreo de su evolución clínica, funcional y tomográfica a fin de detectar la ocurrencia de comorbilidades, necesidad de oxigenoterapia y medidas paliativas ante la progresión de la enfermedad.

*Dra. Boyeras:* Dado que hasta el momento no disponemos de mejores alternativas terapéuticas para esta enfermedad, es importante tener presente la posibilidad de ofrecerles a estos pacientes la participación en ensayos clínicos de nuevos enfoques terapéuticos. En este sentido, la observación en un estudio de fase 2 de que los pacientes tratados con BIBF 1120 (un inhibidor de tirosina kinasa) presentaron una menor frecuencia de exacerbaciones agudas comparado con el grupo que recibía placebo resulta alentadora<sup>25</sup>.

## Conclusión

Se trata de una paciente con FPI de presentación tomográfica atípica. Esto último sería su único atenuante en el mal pronóstico dado por la histología de UIP. En el marco de la reciente evidencia sobre el manejo y tratamiento para la FPI, pareciera que la monoterapia con NAC es la opción más adecuada para esta paciente. Queda por observar qué evolución tendrán estos casos en los que se realiza la suspensión del triple esquema tan difundido en los años anteriores. Nuestra mejor actuación en el escenario actual, de conocimiento creciente sobre la etiopatología de la enfermedad, pero aún con más incertidumbres que certezas, consistirá en saber ofrecer un diagnóstico y pronóstico lo más certero posible, información actualizada y sobre todo contención al paciente y su familia, a fin de que estos sean capaces de realizar una elección informada sobre su futuro.

## Bibliografía

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis:

Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 183: 788-824.

2. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology Is a Stronger Predictor of Survival than Pathology in Fibrotic Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 171: 639-644.
3. Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respiratory Research*; 12: 93.
4. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168:531-537
5. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic Implications of Physiologic and Radiographic Changes in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168: 543-548.
6. Tzelepis GE, Taya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *European Respiratory Journal* 2008; 31: 11-20.
7. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 175: 705-711.
8. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 185: 1004-1014.
9. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*; 2009; 179: 1043-1047.
10. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, et al. Fibroblastic Foci in Usual Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 167: 1410-1415.
11. Harada T, Watanabe K, Nabeshima K, et al. The Prognostic Significance of Fibroblastic Foci in Usual Interstitial Pneumonia and Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Respirology*: no-no.
12. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-Featured Interstitial Lung Disease: A Distinct Entity. *CHEST* 2011; 140: 1292-1299.
13. Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Call for Clarification. *CHEST Journal*; 138: 251-256.
14. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *The Lancet*; 380: 689-698.
15. Song JW, Do K-H, Kim M-Y, et al. Pathologic and Radiologic Differences Between Idiopathic and Collagen Vascular Disease-Related Usual Interstitial Pneumonia. *CHEST Journal* 2009; 136: 23-30.
16. Flaherty K, Travis W, Colby T, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1722-1727.
17. Flaherty K, Thwaite E, Kazerooni E, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143-148.
18. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 2229-2242.
19. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal Reflux Therapy Is Associated with Longer Survival in

- Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; 184: 1390-1394.
20. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: increased survival with “gastroesophageal reflux therapy”: fact or fallacy? Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1330-1332.
  21. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis - The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. New England Journal of Medicine; 366: 1968-1977
  22. Longterm domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. Lancet 1981; 1: 681-686.
  23. Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 469-475.
  24. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A Placebo-Controlled Randomized Trial of Warfarin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; 186: 88-95.
  25. Richeldi L, Costabel U, Selman M. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 365: 1079-1087.