

# ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

## GUIAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria  
Sección Patología Intersticial y Difusa del Pulmón

AUTORES: Carlos Mosca, Silvia Quadrelli, Jorge Castagnino,  
Liliana Castro Zorrilla, Eduardo Diez, Edgardo Sobrino, José  
Moreno

## INTEGRANTES SECCIÓN PATOLOGÍA INTERSTICIAL y

### DIFUSA DEL PULMÓN:

Carlos Andrade, Daniel Antuni, Claudio Battocchia, Rossana Billone, Lilian Capone, Sergio Carpaneto, Carlos Raúl Duarte, Rosa Estevan, María Alejandra Fernández, Marcelo Fernández, Jorge García González, Ricardo Gómez Tejada, Gregorio Kevorkof, Ana López, Oscar Lucini, Laura Mas'c~io, Daniel Mattar, Adriana Miranda, María del Carmen Morales de Cuellar, Rosana Morales, Rosa Musella, alberto Nevado, Alejandro olenchuk, Edgardo Padula, María del Carmen Pallares, Silvia Pereyro, Guillermo Piastrellini, Juan Precerutti, José Rojas River, Bettina Schedrovittzky, Mario Sussini, Carlos Varela, Daniela Vicentini.

Dirección Postal: Dr. Carlos Mosca, Instituto de Tisioneumonología Prof. Dr. Raúl Vaccarezza, UBA, Av. Vélez Sársfield 405, 1281 Buenos Aires. Argentina.  
Fax (54-11) 4304-1129 - e-mail: cam2000@speedy.com.ar

# ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

## Parte 2

### V ETAPA DE EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Una vez certificado el diagnóstico de sarcoidosis o de fibrosis pulmonar idiopática es útil analizar el grado de actividad de cada una de estas enfermedades. No todos los enfermos tienen la misma evolución y la misma respuesta al tratamiento y por lo tanto el pronóstico difiere en cada uno de ellos. Poder precisar cuáles son los pacientes que presentan procesos inflamatorios activos con tendencia a una progresión de las lesiones y cuáles razonablemente pueden beneficiarse con un tratamiento antiinflamatorio es fundamental en el manejo de estas enfermedades. Desafortunadamente hasta el presente no se han descubierto marcadores sensibles y seguros que permitan resolver estos interrogantes, pero hay una serie de procedimientos que ayudan a tomar decisiones en cuanto a la estrategia terapéutica en cada una de estas entidades.

#### V 1 SARCOIDOSIS

La sarcoidosis de localización exclusivamente pulmonar regresa espontáneamente en un importante número de pacientes, principalmente en el estadio 1 (60-70%) y 11 (30-40%). El resto de los enfermos tienen lesiones progresivas de tipo fibrótico que pueden generar severos cuadros de insuficiencia respiratoria y cor pulmonale crónico.

Hay dos maneras de evaluar la actividad de la enfermedad: la evolución a lo largo de un determinado tiempo y el análisis de ciertos datos en un momento puntual. Los parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio pulmonar valorados en dos momentos distintos de la evolución son los que proporcionan mayor seguridad. Otros estudios como el lavado broncoalveolar, centellograma con Ga 67 y dosaje de ECA, pueden ser de utilidad en la valoración de un determinado momento aunque en la actualidad son cuestionados en cuanto a su validez. 100-102

### COMENTARIOS

#### V-I-a. PARAMETROS CLÍNICOS

No son específicos pero contribuyen a valorar la actividad de enfermedad. El incremento de la disnea o la aparición de nuevos síntomas, por ejemplo: fiebre, adenopatías, poliartalgias, eritema nodoso, enfermedad miocárdica, etc., indican enfermedad activa en progresión.

#### V-I-b ESTUDIOS POR IMÁGENES

La radiografía de tórax es útil para certificar si hay progresión de lesiones. Su bajo costo y fácil accesibilidad la transforma en un recurso de elección para monitorear la enfermedad. La TACAR puede ayudar a interpretar si hay actividad o alveolitis, pues la presencia de vidrio esmerilado habitualmente indica inflamación del alveolo y predice que puede haber respuesta al tratamiento antiinflamatorio.

#### V-I-c LABORATORIO PULMONAR

La espirometría es un buen indicador de deterioro de la función pulmonar. Convencionalmente se acepta que una disminución de la CVF de más del 15 % del valor previo es compatible con enfermedad progresiva. Se pueden utilizar otros estudios de mayor complejidad, como gasometría y DLCO.

#### V-I-d LAVADO BRONCOALVEOLAR

El aumento de los linfocitos TCD4+ es el hallazgo más consistente en el LBA. Alrededor del 90% de pacientes con sarcoidosis que están cursando etapas I y II de enfermedad con tendencia a la progresión, presentan alveolitis linfocitaria. En las etapas de mayor actividad inflamatoria pueden llegar a representar el 60% del total de células recuperadas en el lavado. Este aumento se asocia al aumento significativo de la subpoblación de linfocitos CD4+ y en consecuencia a la relación CD4+/CD8+. Este comportamiento es bastante característico de esta enfermedad y sólo la beriliosis demuestra un perfil semejante.

Cuando la proporción de linfocitos es superior al 28%, indica la presencia de una alveolitis de alta intensidad que potencialmente puede generar progresión de las lesiones con deterioro de la función pulmonar. Si bien este valor se utilizó como marcador pronóstico sugestivo de indicación de corticoides, no hay datos concluyentes en cuanto a su utilidad real, por lo cual su indicación es limitada.<sup>72-74</sup>

#### **V-1-e CENTELLOGRAMA CON GALIO 67**

El galio 67 ha sido utilizado en forma extensiva para la detección de lesiones de tipo inflamatorio. La concentración del nucleótido en las áreas comprometidas, reflejaría la presencia de granulomas que serían expresión de enfermedad activa con tendencia a la progresión, por lo cual aquellos enfermos que presentan un galio 67 positivo requerirían tratamiento médico.

El inconveniente del método es que tiene alto costo y se asocia a exposición de radiación. Por otra parte no es específico y la cuantificación es frecuentemente imprecisa. Por estas consideraciones no se recomienda su uso de rutina ni se lo considera un buen procedimiento para evaluar evolución.<sup>103-104</sup>

Probablemente la única indicación actual es la investigación de lesiones extratorácicas que no son accesibles a otros métodos de investigación.

#### **V-1-f DOSAJE DE ENZIMA CONVERTIDA DE ANGIOTENSINA SÉRICA**

Normalmente la ECA es producida por las células endoteliales de la mayoría de los capilares y algunas arterias del organismo y por células de los túbulos contorneados proximales del riñón. En sarcoidosis se cree que su producción se genera en los macrófagos o células epitelioideas de los granulomas, de ahí que fluctuaciones en los niveles de esta enzima pueden coincidir con cambios en la actividad de la enfermedad.

El dosaje de ECA sérica tiene una sensibilidad de sólo 60% y escasa especificidad.<sup>1,16</sup> Aunque inicialmente fue considerada útil para el manejo del tratamiento en el largo plazo no correlaciona ni con el estadio radiográfico ni con el pronóstico y no agrega datos al valor predictivo de los estudios de función pulmonar y la radiografía de tórax.<sup>(105,106)</sup> Su determinación de rutina no está recomendada.

#### **V-2 FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**

El objetivo del tratamiento es disminuir el componente inflamatorio y evitar su consecuencia que es la destrucción y fibrosis del pulmón. La evaluación del LBA, TACAR, centellograma con Tc99 DTPA y biopsias pueden ser de utilidad para definir qué pacientes muestran razonables expectativas de respuesta al tratamiento.

### **COMENTARIOS**

#### **V-2-a LAVADO BRONCOALVEOLAR**

El valor clínico del BAL para monitorear la evolución de la FPI es limitado. La neutrofilia en el BAL es más frecuente (70 a 90% de los pacientes). En más de la mitad de los casos se puede encontrar eosinofilia asociada (recuento de eosinófilos mayor al 5%) que se correlaciona

habitualmente con mal pronóstico y pobre respuesta a la terapéutica. Por el contrario, un aumento de linfocitos, indicaría un mejor pronóstico. Sin embargo estos hallazgos no son concluyentes y por lo tanto el procedimiento no se recomienda en forma rutinaria.<sup>75-82</sup>

## **V-2-b TOMOGRAFIA COMPUTADA DE TÓRAX**

Es un buen método para determinar la actividad de enfermedad. Es requisito realizarla con cortes convencionales de 5 y 10 mm. de espesor, y posteriormente efectuar cortes finos con técnica de alta resolución y algoritmo para hueso. Además requiere ser efectuada con rigurosidad técnica mediante la realización de los cortes siempre a la altura de los niveles convencionales que permita comparar los estudios de seguimiento (por encima de los grandes vasos, en el arco aórtico, a nivel de la carina, en el sector inferior de los hilios pulmonares y 1 cm por encima del domo diafragmático). El patrón en vidrio esmerilado (aumento de la densidad del parénquima pulmonar que no sobrepasa la densidad de los vasos), indica altas probabilidades de actividad de lesión. La presencia de vidrio esmerilado en la TAC de los pacientes con FPI puede estar asociada a inflamación alveolar pero también representar simplemente fibrosis en parches de los septos alveolares y tejido de granulación intraalveolar. Cuando el vidrio esmerilado está asociado a bronquioloectasias o bronquiectasias de tracción lo más probable es que indique fibrosis, mientras que en ausencia de las mismas la posibilidad de que realmente corresponda a inflamación es muy alta. Hay razonable evidencia que su presencia determina mayor frecuencia de respuesta al tratamiento con esteroides. La presencia de vidrio esmerilado correlaciona con una mejor sobrevida, independientemente de los test de función pulmonar o la severidad de los síntomas. No está probado que el vidrio esmerilado preceda al patrón reticular o en panal de abejas aunque parece lo más probable.<sup>107-116</sup>

El patrón reticular y en panal de abeja correlaciona con la presencia histológica de fibrosis. Los pacientes con infiltrado predominantemente reticular difícilmente tengan respuestas a tratamiento. La extensión de la enfermedad valorada por TAC es un elemento importante en la predicción de la sobrevida con un 80% de sensibilidad y un 85% de especificidad. Si bien las imágenes reticulares pueden regresar, la distorsión de la arquitectura y el panal de abejas representan enfermedad irreversible. El rol de la TAC de alta resolución para determinar la severidad del deterioro funcional es muy limitado.

## **V -2-e CENTELLOGRAMA Tc 99 DTP A (diethylenetriamina penta acetato)**

El método consiste en utilizar aerosoles con Tc 99- DTPA que tiene la particularidad de incrementar su aclaramiento cuando hay un aumento de la permeabilidad capilar. Esta situación se observa cuando hay un proceso inflamatorio en el parénquima pulmonar y por lo tanto un aumento del aclaramiento es un marcador de aceptable sensibilidad para detectar inflamación. Por el contrario valores de aclaramiento normal indicarían ausencia de inflamación. 117-124

Los datos publicados hasta el presente no son definitivos y por lo tanto no se lo aconseja aún como un método de rutina.

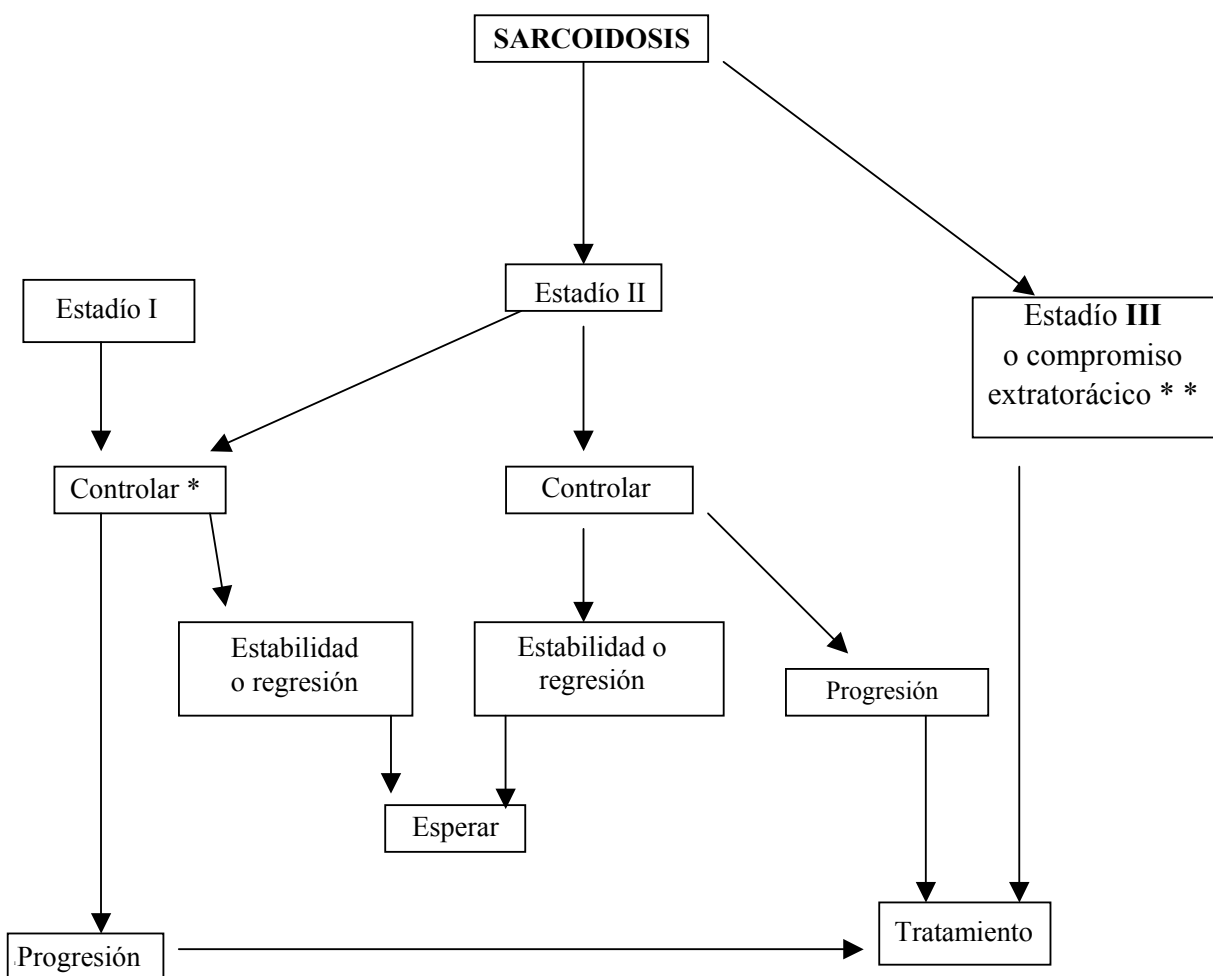
Al finalizar esta etapa de evaluación de actividad debe definirse la indicación o no de tratamiento (figuras N° 2 y N° 3).

En sarcoidosis en pacientes en etapa I y II se aconseja conducta expectante (con controles periódicos cada 30-60 días) por la alta probabilidad de regresiones espontáneas. Si hay evidencias de progresión de enfermedad (por clínica, imágenes o deterioro de la función pulmonar) hay indicación de tratamiento. En etapa III y en localizaciones extratorácicas (sistema nervioso central, corazón, esqueleto, uveítis o hipercalcemia) se aconseja tratamiento.<sup>125-136</sup>

En FPI la principal indicación de tratamiento es la presencia de vidrio esmerilado y/o de

progresión lesional en la TAC, o la presencia de una biopsia con marcada celularidad inflamatoria. En ausencia de estos elementos, si hay compromiso funcional severo o evidencia de deterioro se aconseja intentar tratamiento. En cambio si la evolución es lenta o el compromiso funcional no es muy severo se aconseja sólo observación. El DTPA Tc99 puede contribuir a la decisión en casos dudosos.<sup>7,11,23</sup>

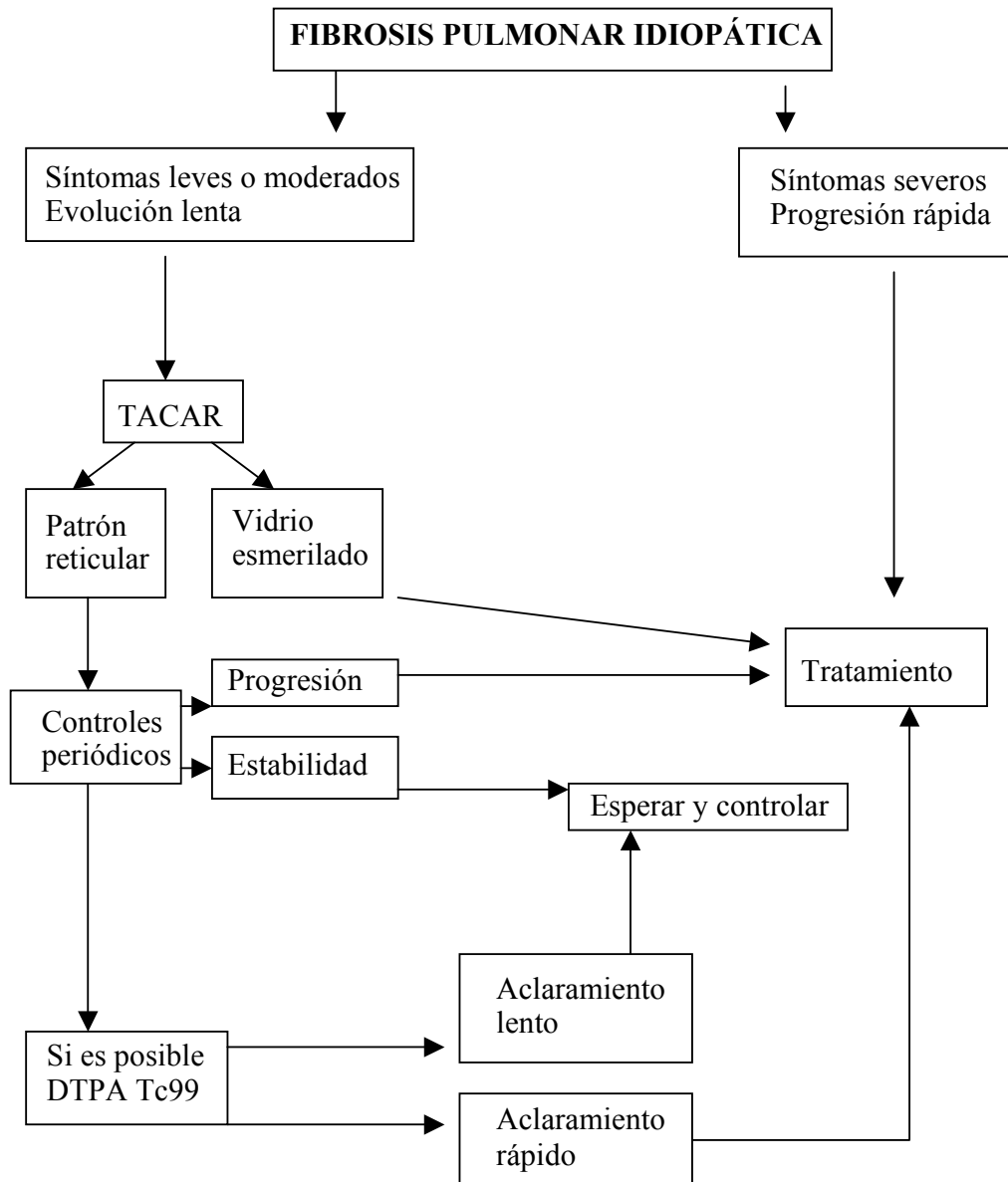
**FIGURA N° 2**  
**SARCOIDOSIS PULMONAR**  
**EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD**  
**INDICACIONES DE TRATAMIENTO**



\* El control es clínico, con Rx Tx y espirometría Eventualmente LBA y ECA

\*\* Sistema nervioso, corazón, esqueleto, uveítis o hipercalcemia.

**FIGURA N° 3**  
**FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**  
 EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD  
 INDICACIONES DE TRATAMIENTO



## VI ETAPA DE TRATAMIENTO

La decisión de tratar o no a un paciente con diagnóstico confirmado de sarcoidosis o fibrosis pulmonar idiopática es extremadamente compleja. El análisis profundo de múltiples variables son las que proporcionan al médico las pautas necesarias para tomar una decisión terapéutica racional.

## VI-1 SARCOIDOSIS

### VI-1-a TRATAMIENTO

Las drogas de elección en el tratamiento de esta enfermedad son los corticoesteroides y las alternativas terapéuticas son fármacos inmunosupresores como el metotrexate y colchicina entre otros. En el tratamiento se pueden diferenciar 3 fases.<sup>125-136</sup>

#### Fase de ataque:

Se aconseja comenzar con altas dosis de corticoesteroides para controlar la inflamación; Prednisona 40 a 60 mg / día en una sola toma, preferentemente por la mañana y durante 1 mes.

#### Fase de disminución de dosis:

Se aconseja la disminución gradual de los esteroides hasta alcanzar 20 mg/d al finalizar el 3º mes.

#### Fase de mantenimiento:

Comienza habitualmente al inicio del 4º mes con dosis de 20 mg en días alternos durante 1 a 2 meses y luego se reduce la dosis a 10 a 15 mg cada 48 hs, hasta completar 1 año.

Luego de finalizado el tratamiento pueden producirse recaídas en un 20 a 50% de los enfermos, la mayoría de ellos en el primer año. Los pacientes con recaída o progresión al suspender los esteroides requerirán tratamiento prolongado en días alternos o la búsqueda de tratamientos alternativos (metotrexate)

### VI-1-b EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se recomienda evaluación mensual durante los primeros 3 meses y luego cada 2 meses hasta completar 1 año de tratamiento, posteriormente cada 3 meses por un año y cada 6 meses al año siguiente.

Se utiliza la evaluación de síntomas clínicos, imágenes en radiografía de tórax y valores funcionales en la espirometría. Pueden ser de utilidad la TACAR, gases en sangre y DLCO.

Se considera mejoría la presencia de al menos 2 de estos criterios:

- Disminución de los síntomas
  - Regresión de las imágenes en Rx Tx
  - Mejoría de los valores espirométricos con aumento de > del 0% de la capacidad vital.
- En forma inversa, se considera evidencia de empeoramiento los siguientes parámetros:
- Aumento de los síntomas
  - Progresión de imágenes en Rx Tx.
  - Disminución de 10% de la capacidad vital.

## VI-2 FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

La enfermedad tiene habitualmente un curso lento y progresivo hacia la fibrosis. Hasta la fecha ningún tratamiento demostró modificar o suprimir el componente inflamatorio y poder revertir el proceso fibrótico. *No* obstante, en pacientes adecuadamente seleccionados se recomienda un ensayo terapéutico asociando corticoesteroides con otras drogas inmunosupresoras. Sin embargo sólo 5% de los pacientes con NIU responderán al tratamiento.

## VI-2-a TRATAMIENTO

- El tratamiento sólo se debe iniciar en aquellos que no tengan contraindicación a la corticoterapia y que presenten los criterios de tratamiento previamente establecidos.
- Se aconseja tratar solamente a los pacientes con factores pronósticos favorables: pacientes jóvenes, sexo femenino, enfermedad de corta evolución.
- No se aconseja tratar a aquellos pacientes con alto riesgo para el uso de corticoesteroides (mayores de 70 años, obesidad extrema, comorbilidades como diabetes, osteoporosis e insuficiencia cardíaca).<sup>137-157</sup>

En la actualidad se aconseja terapia combinada asociando corticoesteroides a una droga inmunosupresora, de preferencia la azathioprina. Al igual que en sarcoidosis, se diferencian 3 fases en el tratamiento.<sup>137-151</sup>

### Fase de ataque:

Se inicia con la asociación prednisona (0,5 mg/kg peso ideal! día, en 1 sola toma diaria, preferentemente matinal durante 2 a 3 meses) más azathioprina (2-3 mg /kg peso ideal! día, hasta un máximo de 150 mg/ día vía oral. recomendándose comenzar con 25-50 mg/ día, medir tolerancia e incrementar en 25 mg cada 7 a 14 días hasta alcanzar la dosis máxima).

Una alternativa a la azathioprina es la ciclofosfamida (2 mg/ kg peso ideal! día, dosis máxima de 150 mg/día) aunque existen menos evidencias sobre su utilidad.

### Fase de disminución de dosis:

A partir del 3-4° mes se reduce la dosis de prednisona a 0,25 mg /Kg peso ideal!día continuando durante 3 meses, sin modificar la dosis de azathioprina.

### Fase de mantenimiento:

A partir del 6° mes, se inicia prednisona en días alternos continuando con la misma dosis de azathioprina.

La duración del tratamiento es variable y se define individualmente. Aquellos que en la evaluación muestren estabilidad o mejoría deben proseguir con tratamiento en forma indefinida hasta que se documente empeoramiento.

En aquellos que empeoran el tratamiento debe ser suspendido. Se debe considerar la utilidad de esquemas alternativos de tratamiento o en ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico y compromiso severo de la función pulmonar, evaluar la indicación de trasplante de pulmón unilateral según los criterios usuales.<sup>152-175</sup>

## VI-2-b EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento debe evaluarse al 3° y 6° mes y luego cada 6 meses o ante sospecha de deterioro.

Se considera mejoría la presencia al menos de 2 de los siguientes criterios.

- Disminución de los síntomas.
- Reducción de las anomalías en Rx tórax o en TACAR.
- Mejoría de los estudios de función pulmonar.
- 10% de mejoría en la CV o CPT, o como mínimo 2: 200 ml
- 15% de aumento en DLCO o como mínimo  $\geq 3$  ml / min / mrn Hg
- Incremento de  $PO_2$  en ejercicio de 2:4 mmHg.

En forma inversa el empeoramiento se comprueba por los siguientes criterios:

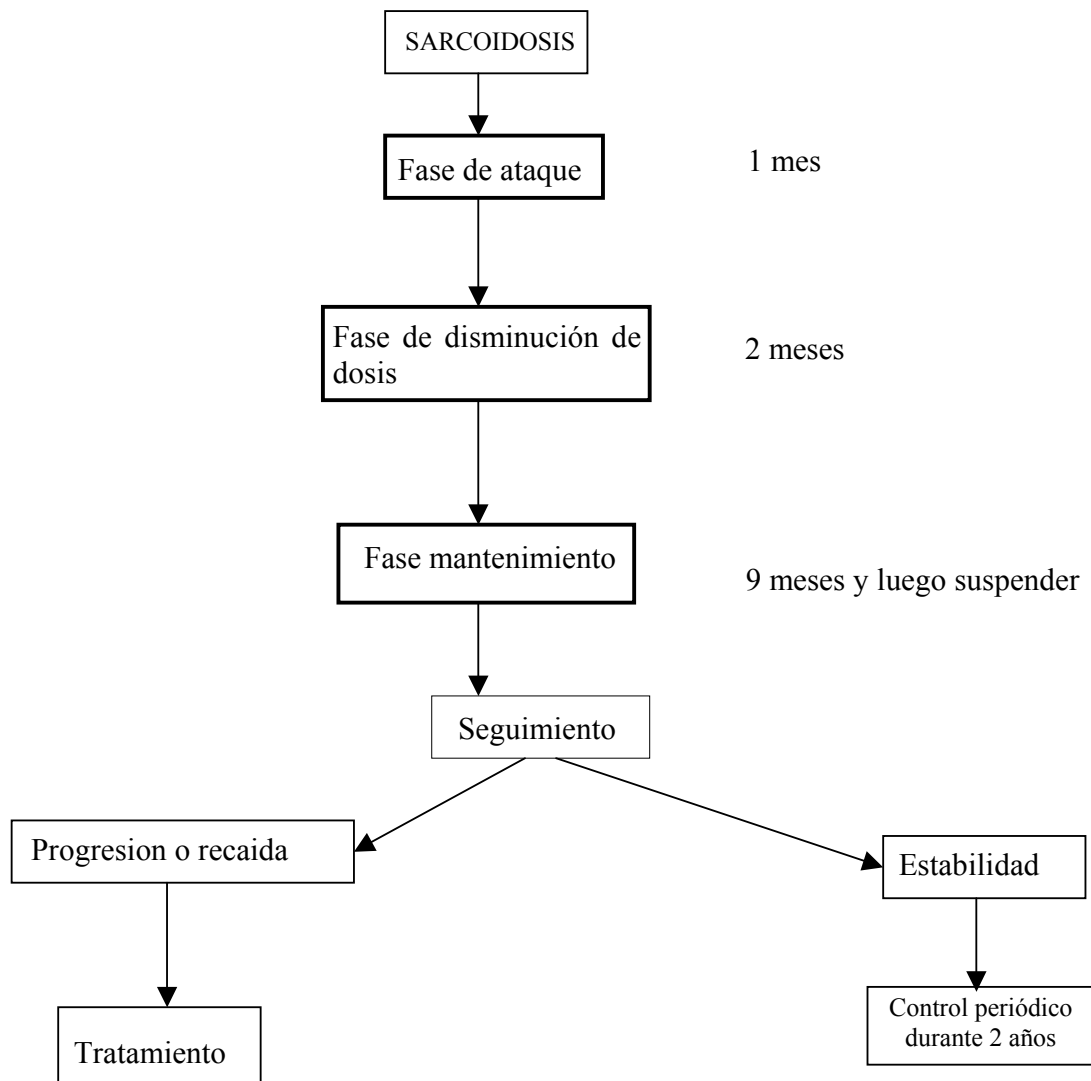
- Aumento de los síntomas



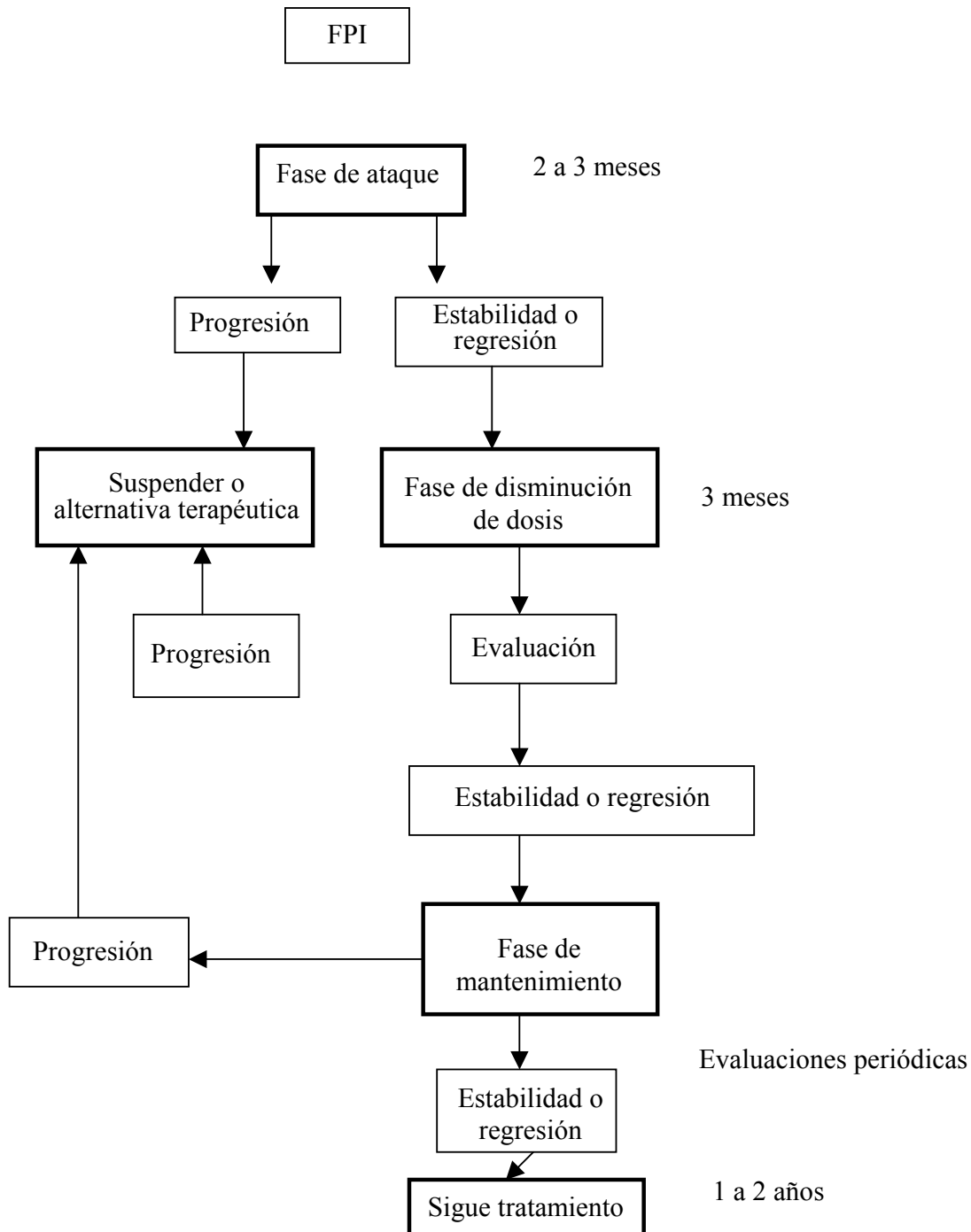
- Aumento de las anomalías en la Rx Tx Deterioro
- de los estudios de función pulmonar 10% de peoría
- en CV o CPT 2: 200 ml
- 15% de descenso de DLCO 2: 3 ml/min/mm Hg
- Disminución de paz 2:4mmHg

En las figuras N° 4 y N° 5 se puede apreciar el algoritmo terapéutico aconsejado en estas enfermedades.

**FIGURA N° 4**  
**SARCOIDOSIS**  
 ALGORITMO DE TRATAMIENTO



**FIGURA N° 5**  
**FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**  
**ALGORITMO DE TRATAMIENTO**



Los pacientes con severo compromiso de la función respiratoria pueden beneficiarse con la rehabilitación pulmonar. Pese a la ausencia de mejoría de la función pulmonar habitualmente se logra disminución de la disnea, mayor tolerancia al ejercicio y mejor calidad de

vida. Los pacientes con hipoxemia severa ( $PaO_2 < 55\text{mmHg}$ ) tienen indicación de oxigenoterapia domiciliar prolongada. Algunos pacientes con hipoxemia durante el ejercicio pueden beneficiarse con  $O_2$  suplementario durante la actividad.<sup>176-179</sup>

En aquellos en los que se observa una peoría irreversible a pesar de la utilización de todos los recursos terapéuticos, hay que considerar la posibilidad de un trasplante de pulmón unilateral. En el criterio de selección se privilegia a los enfermos que tengan menos de 60 años, con adecuado perfil psicosocial y sin evidencias de comorbilidades que puedan influenciar negativamente en la sobrevida.<sup>180-188</sup>

## VII- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### VII-I-CLÍNICA

- La disnea de causa no explicada que se asocia a infiltrado intersticial difuso, siempre debe sugerir la presencia de enfermedad intersticial pulmonar.
- Un interrogatorio exhaustivo es fundamental para sospechar ciertas etiologías, entre otras: historia de tabaquismo en histiocitosis X, NID Y BR - EPI; antecedentes de exposición laboral en neumoconiosis y asbestosis; ingesta de drogas que puedan generar fibrosis pulmonar secundaria; sospecha de inmunosupresión por infección por HIV; dolor agudo imputable a neumotórax en histiocitosis X y LAM.
- El exámen físico es de utilidad en la presunción de algunas patologías, entre otras: presencia o antecedente de eritema nodoso o de uveítis o poliartralgias que se acompaña de fiebre y adenopatías hiliares bilaterales sugiere sarcoidosis; el hallazgo de rales finos inspiratorios bibasales (velcro) y de hipocratismo digital se observa con mucha frecuencia en FPI; queratoconjuntivitis seca en el síndrome de Sjögren; signos extrapulmonares típicos en ciertas patologías del tejido conectivo.

### VII- 2 IMÁGENES

- La RxTx provee suficiente información para sospechar compromiso intersticial difuso. La revisión de estudios previos es útil para determinar la forma de presentación y su evolución. La TAC de tórax de alta resolución es un estudio útil para definir diagnóstico, extensión de enfermedad y pronóstico y debe ser realizada en todos los pacientes con sospecha de EPI. La TACAR debe ser efectuada con rigurosidad técnica, con realización de los cortes convencionales que permitan comparar los estudios de seguimiento.
- Los hallazgos de la TACAR son lo suficientemente específicos para asegurar el diagnóstico de FPI, sarcoidosis, LAM, histiocitosis X y linfangitis carcinomatosa.
- La TACAR en algunas entidades como la FPI puede ser tan característica que haga innecesaria la práctica de una biopsia de pulmón.
- El hallazgo de patrón en vidrio esmerilado se asocia habitualmente a inflamación alveolar y hay razonable evidencia que su presencia representa mayor posibilidad de respuesta terapéutica. Por el contrario, el patrón reticular y en panal de abeja se correlaciona con presencia histológica de fibrosis con poca probabilidad de regresión.

### VII 3- LABORATORIO PULMONAR

- Los pacientes con EPI presentan un defecto ventilatorio predominantemente restrictivo que se manifiesta por una disminución de la CVF y preservación de la relación  $FEV_1 / CVE$
- En algunas situaciones se asocia obstrucción al flujo aéreo, por lo cual la coexistencia de un patrón mixto no debe excluir la posibilidad de una EPI.

- La espirometría y el dosaje de gases en sangre en reposo y ejercicio son los estudios mínimos para documentar el compromiso intersticial. Además prestan utilidad para evaluar evolución y respuesta a tratamientos médicos.
- La difusión con monóxido de carbono (DLCO) debe realizarse siempre que sea posible pues es un indicador precoz de afectación del intersticio y de la severidad y extensión de la enfermedad.

#### **VII- 4 - FIBROBRONCOSCOPIA y LBA**

- La fibrobroncoscopia hay que indicarla en todos los casos en que el diagnóstico pueda ser obtenido por este procedimiento.
- Las enfermedades que con mayor frecuencia pueden ser confirmadas por este método son: sarcoidosis, linfangitis carcinomatosa, neumonía eosinofílica, proteinosis alveolar, alveolitis alérgica extrínseca e infecciones pulmonares.
- Se sugiere efectuar 2 a 4 biopsias que sean aceptables por su tamaño, eligiendo las áreas que estén más comprometidas en la TACAR y evitando aquellas que presenten panalización.
- El LBA es útil para confirmar algunas afecciones y por lo tanto se recomienda su práctica cuando se sospecha: infecciones oportunistas, enfermedades malignas, enfermedades ocupacionales, proteinosis alveolar, neumonías eosinofílicas.
- El valor del BAL como método para evaluar actividad de enfermedad en sarcoidosis y fibrosis pulmonar idiopática es controvertido y por lo tanto no se recomienda su utilización en forma rutinaria.

#### **VII 5-BIOPSIADPULMÓNYPATOLOGÍA**

- La biopsia de pulmón debe ser considerada cuando se sospecha FPI, NII, LAM e histiocitosis X o no se confirma la etiología de otras enfermedades con otros estudios complementarios.
- La biopsia de pulmón a cielo abierto y la videotoracoscopia son métodos de similar efectividad. Se prefiere el segundo por tener los pacientes menor morbimortalidad y mayor rapidez de recuperación. El primero se reserva para los pacientes más comprometidos.
- Las biopsias obtenidas deben ser estudiadas por patólogos de reconocida experiencia en patología respiratoria, como la mejor garantía de una adecuada categorización de la enfermedad.

#### **VII- 6- ASPECTOS TERAPÉUTICOS**

- En sarcoidosis se aconseja comenzar un tratamiento con corticoides en aquellos pacientes que presentan localización pulmonar en estadio III y en localizaciones extrapulmonares (SNC, cardíaca, esqueleto, uveítis e hipercalcemia.)
- En aquellos con localización pulmonar en estadio I y II conducta expectante. Sólo se indica tratamiento si en la evolución se detecta progresión por la clínica, radiografía de tórax o funcionalismo pulmonar.
- En los pacientes con recaídas se sugieren tratamientos alternativos, con otras drogas inmunosupresoras.
- En FPI en pacientes adecuadamente seleccionados se recomienda un ensayo terapéutico asociando corticoesteroides con otras drogas inmunosupresoras.
- Los tratamientos deben prolongarse mientras se observe estabilidad o mejoría. Se deben suspender o intentar alternativas terapéuticas si se documenta empeoramiento.
- El trasplante de pulmón unilateral es la opción terapéutica en aquellos que presentan una peoría irreversible.

## Referencias:

- 1- Schwartz MI: Approach to the understanding, diagnosis and management interstitial lung diseases. En Schwartz MI, King TE (ed): *Interstitial Lung Diseases*. BC Decker Inc (London) 1998, pag. 3-30.
- 2- Walters EH, du Bois R (eds): *Immunology and management of interstitial lung diseases*. Chapman & Hall (London), 1995.
- 3- National Heart and Lung Institute. Respiratory disease. Report on problems, research, approaches, needs. DHEW (Washington) 1972, 73-432.
- 4- Johnston IDA, Britton J, Kinear W, Logan R: Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *Br Med J* 1990; 301: 1017-21
- 5- Coultas DV, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE: The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-72.
- 6- Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM: British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52: 38-44
- 7- Cushley MJ, Davison AG, du Bois RM, Egan J, Floer CD et al: The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 1999; 54 (Suppl): S 1-S24
- 8- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 55 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 9- White DA, Stover DE: Severe bleomycin induced pneumonitis. Clinical features and response to corticosteroids. *Chest* 1984; 86: 723-728.
- 10- Barzo P: Familial idiopathic fibrosing alveolitis. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 350-352.
- 11- American Thoracic Society: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- 12- Katzenstein AA, Myers JL: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
- 13- Johnston IDA, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM and for the Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52: 38-44.
- 14- Tumer-Warwick M, Burrows B, and Johnson A: Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35: 171-180.
- 15- James DG. Clinical picture of sarcoidosis. In: Schwartz MI, King TE, eds. *Interstitial lung disease*. St Louis: Mosby Year Book, 1993.
- 16- Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-1234.
- 17- McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA: Diffuse infiltrative lung disease: a new scheme for description. *Radiology* 1983; 149: 353-363.
- 18- Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BL, Flint A, Lynch III JP: The sensitivity of high resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. *Chest* 1995; 108: 109-115
- 19- Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, du Bois RM: The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1076-1082
- 20- Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM: Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 1150-1165.
- 21- Swensen S, Aughenbaugh G, Myers J: Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997; 205: 229-234.
- 22- Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Muller NL: Can CT distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis? *Am J Roentgenol* 1995; 165: 807-811.
- 23- du Bois RM: Diffuse lung disease: an approach to management. *BMJ* 1994; 309: 175-179.
- 24- Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, du Bois RM: Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1229-1236.
- 25- Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, Takeuchi N, Yamagami H, Tomiyama N, Kondoh H, Kido S, Arisawa J, Kozuka T: High-resolution CT and pulmonary function tests in collagen vascular disease: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 1994; 18: 113-121.
- 26- Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feuerstein IM: Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: detection with high-resolution CT. *Radiology* 1988; 166: 729-734.
- 27- Padley SPG, Gleeson F, Flower CDR: Current indications for high resolution computed tomography scanning of the lungs. *Br J Radiol* 1995; 68: 105-109.
- 28- Tung KT, Wells AU, Rubens MB, et al: Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993; 48: 334-338.
- 29- Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-1234.
- 30- Shorr AF, Torrington KG, Parker JM: Serum angiotensin converting enzyme does not correlate with radiographic stage at initial diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med* 1997; 91: 399-401.

- 31- Tumer- Warwick M, McAllister W, Lawrence R, et al: Corticosteroid treatment in pulmonary sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium-67 scans help management? *Thorax* 1986; 41:903-913
- 32- Newman Taylor AJ: Extrinsic allergic alveolitis. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM, eds. Respiratory medicine. London: Bailliere Tindall, 1990.
- 33- Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cailles JB, Black CM, du Bois RM: Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison. *Am. J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1657-1664.
- 34- Hanley ME, King TE Jr, Schwarz MI, Watters LC, Shen AS, Chemiack RM: The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1102-1106.
- 35- Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR : Airflow limitation in sarcoidosis: a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991; 85:59-64.
- 36- Ostrow D, Chemiack RM: Resistance to airflow in patients with diffuse interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 205-210.
- 37- Sharma OP, Johnson R: Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 non-smoking black American patients with sarcoidosis. *Chest* 1988; 94:343-345.
- 38- Myre M, Allard S, Bemard C, et al: Clinical, functional and pathological correspondence in early stage idiopathic pulmonary fibrosis: evidence for small airway obstruction. *Respiration* 1988; 53: 174-186.
- 39- Risk C, Epler GR, Gaensler EA: Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984; 85:69-74.
- 40- Agusti C, Xaubet A, Agusti AGN, et al: Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 1994; 7:643-650.
- 41- Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al: A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133 :97-103.
- 42- Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al: Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:450-454.
- 43- Crapo RO: Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer Factor) .*Sem Resp Crit Care Med* 1998; 19:335-346.
- 44- American Thoracic Society: Single-breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer Factor): Recommendations for a Standard Technique. Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2185-2198.
- 45- Nagaya H, Buckley CE, Sieher HO: Positive antinuclear factor in patients with unexplained pulmonary fibrosis. *AnnInternMed* 1969; 76: 1135-1145.
- 46- Nagaya H, Sieker HO: Pathogenetic mechanisms of interstitial pulmonary fibrosis in patients with serum antinuclear factor. A histologic and clinical correlation. *Am J Med* 1972; 52: 51-62 .
- 47- Tumer-Warwick M, Haslam P, Weeks I: Antibodies in some chronic fibrosing lung diseases: 11. Immunofluorescent studies. *Clin. Allergy* 1971; 1: 209-219.
- 48- Chapman JR, Charles PJ, Venables PJW, Thompson PJ, Haslam PL, Maini RN, Tumer-Warwick MEH: Definition and clinical relevance of antibodies to nuclear ribonucleoprotein and other nuclear antigens in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 439-443 .
- 49- Dreisin RB, Schwarz MI, Theofilopoulos AN, Stanford RE: Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. *N Engl J Med* 1978; 298: 353-357 .
- 50- Gottlieb AJ, Spiera H, Teirstein AS, Siltzbach LE: Serologic factors in idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1965; 39: 405-410.
- 51- Haslam P, Tumer- Warwick M, Lukoszek A: Antinuclear antibody and lymphocyte responses to nuclear antigens in patients with lung disease. *Clin Exp Immunol* 1975; 20: 379-395.
- 52- Quadrelli SA, Grynblat P, Defranchi H, Downey D, de la Canal A, Perrone RC, Schiaffini Mauro A: Normas de consenso para la realizacion de la endoscopia respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 207-20 .
- 53- Torrington KG, Hooper RG : Diagnosis of lymphangitic carcinomatosis by transbronchial lung biopsy. *South Med J* 197; 71: 1487-8.
- 54- Willcox PA, Potgieter PD, Bateman ED, Benatar SR: Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 1986; 41: 681-4.
- 55- Maiz L, Flandes J: Bronchoalveolar-carcinoma: review of 14 cases. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 1031-1033.
- 56- Epstein DM, Bennett MR: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with migratory pulmonary infiltrates. *AJR* 1992; 158: 515-517.
- 57 - Costabel U, Donner CF, Haslam PL, et al: Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): occupational lung diseases due to inhalation of inorganic dust. *Eur Respir J* 1996; 3:946-949.
- 58- Agostini G, Semezzato G: Does analysis of bronchoalveolar lavage fluid provide a tool to monitor disease progression or predict survival in patients with HIV -1 infection? *Thorax* 1994; 49:848-851.
- 59- Baughman RP. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host. *Thorax* 1994; 49:3-7.
- 60- Betsuyaku T, Munakata M, Yamaguchi E, et al: Establishing diagnosis of pulmonary malignant lymphoma by gene rearrangement analysis of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:526-529.

- 61- Drent M, Wagenaar SS, Mulder PH, et al: Bronchoalveolar lavage fluid profiles in sarcoidosis, tuberculosis, and non-Hodgkin's and Hodgkin's disease. Anevaluation of differences. *Chest* 1994; 105:514-519.
- 62- Leblond V, Zouabi H, Sutton L, et al: Late CD8+ lymphocytic alveolitis after allogeneic bone marrow transplantation and chronic graft-versus-host disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1056-1061.
- 63- Akoun GM, Cadranel JL, Rosenow EC III, et al: Bronchoalveolar lavage cell data in drug-induced pneumonitis. *Allerg Immunol* 1992; 23:245-252.
- 64- Coudert B, Bailly F, Lombard JN, et al: Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. *Chest* 1992; 102: 1005-1012.
- 65- Ramirez-Rivera J, Liebman M, Bartone JC: Pulmonary alveolar proteinosis. Diagnostic and pathologic implications of pulmonary washings. *Am J Clin Pathol* 1966; 45:415-419.
- 66- Martin RJ, Coalson n, Rogers RM, et al: Pulmonary alveolar proteinosis: the diagnosis by segmental lavage. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:819-825.
- 67- du Bois RM, McAllister WA, Branthwaite MA: Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10-year period. *Thorax* 1983; 38:360-363.
- 68- Basset F, Soler P, Jaurand MC, et al: Ultrastructural examination of bronchoalveolar lavage for diagnosis of pulmonary histiocytosis X: preliminary report on four cases. *Thorax* 1977; 32:303-306.
- 69- Tazi A, Bonay M, Grandsaigne M, et al: Surface phenotype of Langerhans' cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1531-1536.
- 70- Uebelhoer M, Bewig B, Stemberg K, et al: Alveolar macrophages from bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary histiocytosis X: determination of phenotypic and functional changes. *Lung* 1995; 173: 187-195.
- 71- Klech H, Haslam P, Tumer-Warwick M: World wide clinical survey on bronchoalveolar lavage (BAL) in sarcoidosis. Experience in 62 centres in 19 countries. Preliminary analysis. *Sarcoidosis* 1986; 3: 113-122.
- 72- Costabel U, Zaiss AW, Guzman I: Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. In: Izumi T, ed. Proceedings of the 1991 XII World Congress of Sarcoidosis. Milan: Sigilim Edizioni Bongraf, 1992; 211-214.
- 73- Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, et al: Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104:352-361.
- 74- Drent M, von Nierop MAMF, Gerritsen FA, et al: A computer program using BALF analysis results as a diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:736-741
- 75- Watters LC, Schwarz MI, Chermiack RM: Idiopathic pulmonary fibrosis: pretreatment of bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:696-704.
- 76- Rudd RM, Haslam PL, Tumer-Warwick M: Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:1- 8.
- 77 - Tumer- Warwick M, Haslam PL: The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135 :26-34.
- 78- Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, et al: Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:400-406.
- 79- Peterson MW, Monick M, Hunninghake GW: Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. *Chest* 1987; 92:51-56.
- 80- Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, et al: Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:444-449.
- 81- Hallgren R, Bjermer L, Lundgren R, et al: The eosinophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. Signs of eosinophil activation in the lung are related to impaired lung function. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:373-377.
- 82- Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al: Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:462-468.
- 83- Klech H, Hutter C : Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology task group on BAL. *Eur Respir J* 1990; 3 :937-974 .
- 84- Ries AL: Measurement of Lung Volumes. Pulmonary Function Testing. *Clin Chest Med* 1989; 10:2:177-86.
- 85- Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J .: Measurement of Lung Volumes by Plethysmography. *Eur Respir J* 1997; 10: 1415-1427.
- 86- Cohen Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al: Association between active Wegener's Granulomatosis and Anticytoplasmic Antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149:2461-2465.
- 87 - Cordier J-F, Valeyre D, Guillevin L, et al: Pulmonary Wegener's Granulomatosis: A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97:906-912.
- 88- Shah SS, Tsang V, Goldstraw P: Open lung biopsy: a safe, reliable and accurate method for diagnosis in diffuse lung disease. *R. respiration* 1992; 59:243-246.
- 89- Burt ME, Flye MW, Webber BL, et al: Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial and open lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates. *Ann Thorac Surg* 1981; 32: 146-153.
- 90- Gaensler EA, Moister MVB, Hamm J: Open lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *N Engl J Med* 1964; 270:1319-1331.
- 91- Wamer DO, Wamer MA, Divertie MB: Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and

- acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:90-94.
- 92- Venn GE, Kay PH, Midwood CJ, et al: Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary shadowing. *Thorax* 1985; 40:931-935.
- 93- Gaensler EA, Carrington CB: Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic and physiological correlation in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30:411-426.
- 94- Chechani V, Landrenau J, Shaikh SS: Open lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:296-300.
- 95- Bensard DD, McIntyre RC, Waring BJ, et al: Comparison of video thoroscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993; 103:765-770.
- 96- Ravini M, Ferraro G, Barbieri B, et al: Changing strategies of lung biopsies in diffuse lung diseases: the impact of video-assisted thoracoscopy. *Eur Respir J* 1998; 11 :99-103.
- 97- Bentzon N, Adamsen S, Jacobsen B, et al: Video thoroscopic lung biopsy by a stapling technique. *Eur J Surg* 1994; 160:543-546.
- 98- Camochan FM, Walker WS, Cameron EWJ: Efficacy of video assisted thoroscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 1994; 49:361-363.
- 99- Krasna MJ, White CS, Aisner SC, et al: The role of thoracoscopy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:348-351.
- 100- Lawrence EC, Teague RB, Gottlieb MS, et al: Serial changes in markers of disease activity with corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Am J Med* 1983; 74:747-756.
- 101- Goldstein DS, Williams MH: Rate of improvement of pulmonary function in sarcoidosis during treatment with corticosteroids. *Thorax* 1986; 41:473-474.
- 102- Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al: Outcome of treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:893-898.
- 103- Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA, et al: Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: correlation with clinical studies, pulmonary function studies, and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 440-446.
- 104- Keogh BA, Hunninghake GW, Line BR, et al: The alveolitis of pulmonary sarcoidosis: evaluation of natural history and alveolitis dependent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:256-265.
- 105- Shorr AF, Torrington KG, Parker JM: Serum angiotensin converting enzyme does not correlate with radiographic stage at initial diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med* 1997; 91 :399-401.
- 106- Tumer- Warwick M, McAllister W, Lawrence R, et al: Corticosteroid treatment in pulmonary sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium-67 scans help management? *Thorax* 1986; 41:903-913.
- 107- Müller NL, Miller RR, Webb WR, et al: Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 160:585-588.
- 108- Wells AV, Hansell DM, Rubens MB, et al: The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1076-1082.
- 109- Hansell DM, Wells AV: Evaluation of fibrosing alveolitis with high resolution computed tomography: clinical applications and scientific insights. *J Thorac Imaging* 1996; 11 :231-249.
- 110- Terriff BA, Dwan SK, Chan- Yeung MM, et al: Fibrosing alveolitis: chest radiography and CT as predictors of clinical and functional impairment at follow-up in 26 patients. *Radiology* 1992; 184:445-459.
- 111- Leung AN, Miller RR, Müller NL: Parenchymal opacification in chronic infiltrative lung diseases: CT pathologic correlation. *Radiology* 1993; 188:209-214.
- 112- Lee JS, Im J-G, Ahn JM, et al: Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground glass attenuation at high resolution CT. *Radiology* 1992; 184:451-454.
- 113- Remy-Jardin M, Jiraud F, Remy J, et al: Importance of ground-glass attenuation in chronic infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993; 189:693-698.
- 114- Wells AV, Hansell DM, Corrin B, et al: High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47:508-512.
- 115- Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis. Predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063-1072.
- 116- Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al: CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR* 1997; 168:79-83.
- 117- Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, et al: Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99mTc-DTPA clearance. *Respir Med* 1989; 83:403-414.
- 118- Dusser DJ, Collignon MA, Stanislas-Leguem G, et al: Respiratory clearance of 99mTc-DTPA and pulmonary involvement in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:493-497.
- 119- Jacobs MP, Baughman RP, Hughes J, et al: Radioaerosol clearance in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131 :687-689.
- 120- Chinet T, Dusser D, Labrune S, et al: Lung function declines in patients with pulmonary sarcoidosis and increased respiratory epithelial permeability to 99mTc- DTP A. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 :445-449.
- 121- Harrison K, Glanville AR, Corrin B, et al: Rapid 99m- Tc DTPA clearance from the lungs in idiopathic



- pulmonary haemosiderosis (IPH). *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: A472.
- 122- Schmekel B, Wollmer P, Venge P, et al: Transfer of 99m- Tc DTPA and bronchoalveolar lavage findings in patients with asymptomatic extrinsic allergic alveolitis. *Thorax* 1990; 45:525-529.
  - 123- Al Jarad N, Gellert AR, Rudd RM: Bronchoalveolar lavage and 99mTc DTPA clearance as prognostic factors in asbestos workers with and without asbestosis. *Respir Med* 1993; 87 :365-374.
  - 124- Wells AU, Hansell DM, Harrison NK, et al: Clearance of inhaled 99m- Tc DTPA predicts the clinical course of fibrosing alveolitis. *Eur Respir J* 1993; 6:797-802.
  - 125- James DG, Carstairs LS, Trowell J, et al: Treatment of sarcoidosis: report of controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; ii:526-528.
  - 126- Sones M, Israel HL, Dratman MB, et al: Effect of cortisone in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1951; 244:209-213.
  - 127- Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al: Outcome of treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:893-898.
  - 128- Israel HL, Fouts DW, Beggs RA: A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:609-614.
  - 129- Selroos O, Sellergren GL: Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. *Scand J Respir Dis* 1979; 60:215-221.
  - 130- Odium CM, FitzGerald MX: Evidence that steroids alter the natural history of previously untreated progressive pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1986; 3:40-46.
  - 131- Eule H, Weinecke A, Roth I, et al: The possible influence of corticosteroid therapy on the natural course of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:695-701.
  - 132- Young RL, Harkleroad LE, Lordon RE, et al: Pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1970; 73:207-212.
  - 133- Zaki M, Lyons HA, Leilop L, et al: Corticosteroid therapy in sarcoidosis: a five year controlled follow-up study. *NY State J Med* 1987; 87:496-499.
  - 134- Harkleroad LE, Young RL, Savage RJ, et al: Pulmonary sarcoidosis: long-term follow up of the effects of steroid therapy. *Chest* 1982; 82:84-87.
  - 135- DeRemee RA: The present status of treatment with pulmonary sarcoidosis: a house divided. *Chest* 1977; 71 :388-393.
  - 136- Hoyle C, Smyllie H, Leak D: Prolonged treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids. *Thorax* 1967; 22:519-524.
  - 137- Panos RJ, Mortenson R, Niccoli SA, King TE Jr: Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396-404 .
  - 138- Johnston ID, Gomm SA, Kalra S, Woodcock AA, Evans CC, Hind CR: The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three regions of the United Kingdom. *Eur Respir J* 1993; 6: 891-893.
  - 139- Smith CM, Moser KM: Management of interstitial lung disease: state-of-the-art. *Chest* 1989; 95: 676-678.
  - 140- Mapel DW, Samet JM, Coultas DB: Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present, and future. *Chest* 1996; 110: 1058-1067.
  - 141- Stack BHR, Choo-Kang YEJ, Heard BE: The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972; 27: 535-542
  - 142- Tukiainen Mapel DW, Hunt WC, Utton R, Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB: Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. *Thorax* 1998; 53: 469.
  - 143- Egan JJ, Woodcock AA: Does the treatment of cryptogenic fibrosing alveolitis influence prognosis? *Respir Med* 1996; 90: 127-130.
  - 144- Meier-Sydow JS, Weiss M., Buhl R, Rust M, Raghu G: Idiopathic pulmonary fibrosis: current clinical concepts and challenges in management. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; 15: 77-96.
  - 145- Raghu G, Depaso W J, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, Hutchinson J, Pardee NE, Winterbauer R.H: Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective, double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 291-296 .
  - 146- Rennard SI, Bitterman PB, Ozaki T, Rom WN, Crystal RG: Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages in vitro: the basis of a possible therapeutic approach to the fibrotic disorders. *Am. Rev Respir Dis* 1988; 137: 181-185.
  - 147- Gulsvik A, Kjelsberg F, Bergmann A, Froland SS, Rootwelt K, Vale JR: High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy as initial treatment in cryptogenic fibrosing alveolitis: a pilot study. *Respiration* 1986; 50: 252-257 .
  - 148- Dayton CS, Schwartz DA, Helmers RA, Pueringer RJ, Gilbert SR, Merchant RK, Hunninghake GW: Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy: implications for further studies. *Chest* 1993; 103: 69-73.
  - 149- Hunninghake GW, Kalica AR: Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 915-918.
  - 150- Nen P, Taskinen E, Holsti P, Korhola O, Valle M: Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983; 38: 349-355.
  - 151- Johnson MA, Kwan S, Snell NJC, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M: Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in

- cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44: 280-288
- 152- Peters SG, McDougall JC, Douglas WW, et al: Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* 1993; 103:101-103.
- 153- Douglas WW, Ryu JH, Bjoraker JA, et al: Colchicine versus prednisone as treatment of usual interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:201-209.
- 154- Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al: Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised prospective trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:220-225.
- 155- Alton EFWF, Johnson M, Tumer- Warwick M: Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin. *A Respir Med* 1989; 83:277-279.
- 156- Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, et al: Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991; 46:592-595.
- 157 - Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, et al: Efficacy of cyclosporine to reduce steroids in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before lung transplantation. *J HeartLung Transplant* 1993; 12:909-914.
- 158- Ziesche, R., E. Hotbauer, K. Wittmann, V. Petkov, and L. H. Block. A preliminary study of long-term treatment with interferon Gamma-l b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med* 1999; 341:1264-1269
- 159- Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1061
- 160- Cantin AM, North SL, Fells GA, Hubbard RC, Crystal RG: Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1987; 79: 1665-1673.
- 161- Goldstein RH, Fine A: Potential therapeutic initiatives for fibrogenic lung diseases. *Chest* 1995; 108: 848-855 .
- 162- Giri SN, Hyde DM, Hollinger MA: Effect of antibody to transforming growth factor beta on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax* 1993; 48: 959-966.
- 163- Piguet PF, Vesin C: Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice. *Eur Respir J* 1994; 7: 515-518.
- 164- Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al: Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1993; 20:838-844.
- 165- Akesson A, Schela A, Lundin A, et al: Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37:729-735.
- 166- De Clerck KS, Dequeker J, Franckx L, et al: D- Penicillamine therapy and interstitial lung disease in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1987; 30:643-650.
- 167 - Furst DE, Clements PJ, Hillis S, et al: Immunosuppression with chlorambucil, versus placebo, for scleroderma. *Arthritis Rheum* 1989; 32:584-593.
- 168- Casas JA, Saway PA, Villareal I, et al: 5-Fluorouracil in the treatment of scleroderma: a randomised, double blind, placebo controlled international collaborative study. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:926-928.
- 169- Ferri C, Bemini L, Bombardieri S, et al: Longterm griseofulvin treatment for progressive systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 1986; 15:356-362.
- 170- Akesson A, Wollheim FA, Thysell H, et al: Visceral improvement following combined plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in progressive systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 1988; 17:313-323.
- 171- Roschmann RA, Rotherberg RJ: Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 174-185.
- 172- Anaya J-M, Diethelm L, Ortiz LA, et al: Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24:242-254.
- 173- Scott DGI, Bacon PA: Response to methotrexate in fibrosing alveolitis associated with connective tissue disease. *Thorax* 1980; 35:725-732.
- 174- Cohen JM, Miller A, Spiera H: Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis. Sustained remission with azathioprine therapy. *Chest* 1977; 72:521-524.
- 175- Alegre J, Teran J, Alvarez B, et al: Successful use of cyclosporine for the treatment of aggressive pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1594-1596.
- 176- Mahler DA: Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998; 113: 2638-2688 .
- 177- Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Gallagher CG, Marciniuk DD: Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1616-1622 .
- 178- Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG, Marciniuk DD: Role of hypoxemia and pulmonary mechanism in exercise limitation in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 994-1001.
- 179- Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG, Marciniuk DD: Low-dose nebulized morphine does not improve exercise in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1940-1945.
- 180- American Thoracic Society. Lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 772-776.
- 181- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al: Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351 :24-27.
- 182- Hubbard R, Johnston I, Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Chest* 1998;

**113:396-400.**

183-United Kingdom Transplant Support Service Authority. Cardiothoracic organ transplant audit, 1985-1995.

184- Dark JR: Priorities for lung transplantation. *Lancet* 1998; **351** :4-5.

185- Maurer JR, Frost AE, Estenne M, et al: International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17:703-709.

186- Stewart S, McNeil K, NashefSAM, et al: Audit of referral and explant diagnoses in lung transplantation: a pathologic study of lungs removed for parenchymal disease. *J Heart Lung Transplant* 1995; **14**: 1173-1186.

187 - Rarari S, Simonneau G, DeJuli E, et al: Prognostic value of pulmonary hypertension in patients with chronic interstitial lung disease referred for lung or heart lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; **16**:460-463.

188- American Thoracic Society. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**: 335-339 .