

Στρατηγική και τακτική της παρακολούθησης της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης

Ελευθερία Χαϊνη

Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος
Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν. Κέρκυρας

Περίληψη: Η Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (Idiopathic Pulmonary Fibrosis IPF) αποτελεί τη συχνότερη και την πλέον θανατηφόρα ιδιοπαθή διάμεση πνευμονία με μέση επιβίωση 1.5 έως 3 έτη.

Η νόσος εξελίσσεται προς σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ πολλές επιπλοκές ή άλλες νοσηρές οντότητες δυνατόν να αναπτυχθούν κατά την πορεία της.

Αποτελεσματική θεραπεία δεν υπάρχει.

Η παρακολούθηση της πορείας της νόσου είναι σημαντική στη συνολική αντιμετώπισή της περιλαμβάνει την ανταπόκριση στη θεραπεία και τις τυχόν επιπλοκές από τη θεραπεία, την φυσική πορεία της νόσου, και την ανάπτυξη τυχόν επιπλοκών ή άλλων συνοδών νοσηρών καταστάσεων.

Οι δείκτες παρακολούθησης περιλαμβάνουν συμπτώματα, ακτινολογικά κριτήρια (απλή ακτινογραφία θώρακα και Αξονική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας - HRCT) και παραμέτρους της φυσιολογίας του αναπνευστικού. Για την παρακολούθηση ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης έχει προταθεί η χρήση Διαθωρακικού Υπέρηχου Καρδιάς και του Brain Natriuretic Peptide (BNP).

Εισαγωγή

Η Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (Idiopathic Pulmonary Fibrosis IPF) αποτελεί τη συχνότερη ιδιοπαθή διάμεση πνευμονία. Η μέση επιβίωση, σύμφωνα με δημοσιευμένες σειρές κυμαίνεται από 1.5 έως 3 έτη¹⁻⁴, η μικρότερη από όλες τις ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες. Είναι πιθανόν ότι το χρονικό διάστημα από την έφοδο της νόσου μέχρι το θάνατο είναι μεγαλύτερο, καθώς η πλειοψηφία των ασθενών έχουν συμπτώματα για πολλούς μήνες πριν τη διάγνωση⁵.

Η φυσική πορεία της νόσου είναι προς σοβαρού βαθμού αναπνευστική ανεπάρκεια, η οποία αποτελεί και την συχνότερη αιτία θανάτου. Κατά την πορεία της νόσου δυνατόν να αναπτυχθούν πολλές επιπλοκές ή άλλες συνοδές νοσηρές οντότητες, οι οποίες ως συνέπεια έχουν την κλινική επιδείνωση ή ακόμη και τον θάνατο του ασθενούς (Πίνακας 1).

Αποτελεσματική θεραπεία δεν υπάρχει, ενώ η αγωγή με κορτικοστεροειδή συχνά προκαλεί σοβαρές επιπλοκές (λοιμώξεις, οστεοπόρωση, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, σοβαρή μυϊκή αδυναμία), οι οποίες οδηγούν σε επιβάρυνση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς (Πίνακας 1).

1. Επιπλοκές από τη θεραπεία
2. Φυσική Πορεία της νόσου
3. Οξείες Παροξύνσεις
4. Άλλα Προβλήματα – Επιπλοκές
 - Πνευμονική Υπέρταση
 - Πνευμονική Καρδιά
 - Ισχαιμική Καρδιαγγειακή Νόσος
 - Πνευμοθώρακας
 - Λοιμώξεις Αναπνευστικού
 - Καρκίνος Πνεύμονα
 - Νόσος Γαστρο-οισοφαγικού αντανακλαστικού

Πίνακας 1.

Αίτια Κλινικής Επιδείνωσης IPF

Συνεπώς, η παρακολούθηση της πορείας της νόσου είναι σημαντική παράμετρος στη συνολική αντιμετώπισή της. Βάσει των παραπάνω η παρακολούθηση της πορείας της νόσου πρέπει να περιλαμβάνει ⁶:

1. Την ανταπόκριση στη θεραπεία και τις τυχόν επιπλοκές από τη θεραπεία.
2. Τη φυσική πορεία της νόσου.
3. Την ανάπτυξη τυχόν επιπλοκών από τη νόσο ή άλλων συνοδών νοσηρών καταστάσεων.

Οι δείκτες παρακολούθησης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, αλλά και για την συνολική πορεία της νόσου και επιμέρους επιπλοκών της νόσου περιλαμβάνουν συμπτώματα (δύσπνοια, βήχας), ακτινολογικά κριτήρια, με βάση την απλή ακτινογραφία θώρακα και την Αξονική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας (HRCT) και παραμέτρους της φυσιολογίας του αναπνευστικού (Πίνακας 2) ⁶. Για την παρακολούθηση ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης έχει προταθεί η χρήση Διαθωρακικού Υπέρηχου Καρδιάς και του Brain Natriuretic Peptide (BNP), χωρίς να έχουν καθιερωθεί επίσημα (Πίνακας 2).

Συμπτώματα

Βήχας

Δύσπνοια (ειδικά στη δοκιμασία κόπωσης)

Ακτινολογία (Ακτινογραφία Θώρακα – Υπολογιστική Τομογραφία Θώρακα Υψηλής Ευκρίνειας, HRCT)

Έκταση και τύπος βλαβών

Φυσιολογία

TLC = ολική πνευμονική χωρητικότητα.

FVC = δυναμική ζωτική χωρητικότητα

DLCO = διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακος

PaO₂ = μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα; Κορεσμός O₂ ειδικά κατά τη διάρκεια τυπικής δοκιμασίας κόπωσης.

Απόσταση διανυόμενη σε βάδιση 6 λεπτών

(6-Minute Walk Distance, 6-MWD) *

Διαθωρακικός Υπέρηχος Καρδιάς**

Brain Natriuretic Peptide (BNP) ***

, **, *: Κυρίως αφορούν την τυχόν ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Τα δύο τελευταία δεν έχουν καθιερωθεί επίσημα ως δείκτες ρουτίνας για την παρακολούθηση.*

Πίνακας 2.

Δείκτες Παρακολούθησης IPF

I. Εκτίμηση Ανταπόκρισης στη Θεραπεία

Οι προηγούμενες θέσεις ομοφωνίας των ATS/ERS συνέστησαν ότι η θεραπεία που παρέχεται σε ένα ασθενή με IPF πρέπει να είναι συνδυασμένη, περιλαμβανομένων κορτικοστεροειδών και είτε azathioprine ή cyclophosphamide (ATS – ERS 2002) ⁷. Η θεραπεία αυτή συνιστούσαν να περιορίζεται σε εκείνους τους ασθενείς που τους έχει δοθεί επαρκής πληροφόρηση σχετικά με τις παρενέργειες και την ενδεχόμενη αποτυχία της θεραπείας και οι οποίοι διαθέτουν χαρακτηριστικά υπέρ μιας περισσότερο ευνοϊκής έκβασης. Επί απουσίας επιπλοκών ή ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, η συνδυασμένη θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 μήνες, σύμφωνα με τις τότε εκτιμήσεις των ATS-ERS.

Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα (2007)⁸ η οποιαδήποτε αγωγή, που εφαρμόζεται στην αντιμετώπιση της IPF, δεν φαίνεται να επηρεάζει την πορεία και εξέλιξη της νόσου, και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται από οργανωμένα κέντρα με βάση τα κατωτέρω ⁶:

Η εκτίμηση πορείας της νόσου γίνεται ανά 2-3 μήνες, με τη χρήση των δεικτών παρακολούθησης (Πίνακας 2).

Η ανταπόκριση στην αγωγή, που εφαρμόζεται με βάση τα πειραματικά πλέον πρωτόκολλα από ειδικά κέντρα και όχι η άλλοτε εφαρμοσθείσα αγωγή με κορτιζόνη

και αζαθειοπρίνη, μπορεί να ταξινομηθεί σε:

1. Κλινική Βελτίωση
2. Κλινική Σταθερότητα
3. Κλινική Επιδείνωση (μετά από 6 μήνες θεραπεία)
Κριτήρια της ταξινόμησης αυτής είναι βελτίωση, ή σταθερότητα ή επιδείνωση σε δύο ή περισσότερους από τους δείκτες παρακολούθησης, επιβεβαιωμένα σε 2 ή περισσότερες εκτιμήσεις ⁶.

Ια. Κλινική Βελτίωση

Συμπτώματα

Μείωση βαθμού δύσπνοιας, ειδικά αύξηση του βαθμού κόπωσης, που απαιτείται πριν ο ασθενής διακόψει τη δοκιμασία κόπωσης, λόγω δύσπνοιας, ή της σοβαρότητας του βήχα.

Ακτινολογία

Μείωση παρεγχυματικών βλαβών στην ακτινογραφία θώρακα ή στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT).

Φυσιολογία

Βελτίωση διαπιστούμενη από μεταβολές σε 2 ή περισσότερους από τους εξής δείκτες:

- > 10% αύξηση στη TLC ή FVC (ελάχιστη > 200 mL)
- > 15% αύξηση στη DLCO (ελάχιστη > 3 mL/min/mm Hg)
- Σημαντική βελτίωση ($\geq 4\%$ του κορεσμού O₂, ≥ 4 mm Hg της PaO₂) ή φυσιολογικός κορεσμός O₂ ή PaO₂ κατά τη διάρκεια τυπικής δοκιμασίας κόπωσης.

Ιβ. Κλινική Σταθερότητα

Συμπτώματα

Όχι σημαντικές μεταβολές

Ακτινολογία

Όχι σημαντικές μεταβολές.

Φυσιολογία

Η σταθερότητα προσδιορίζεται από 2 ή περισσότερα από τα ακόλουθα:

- < 10% μεταβολή στη TLC ή FVC
- < 15% μεταβολή στη DLCO
- Όχι σημαντική μεταβολή στον κορεσμό O₂ ή την PaO₂ κατά τη διάρκεια τυπικής δοκιμασίας κόπωσης.

Ιγ. Κλινική Επιδείνωση

(Μετά από 6 μήνες αγωγή ή παρακολούθηση)(Πίνακας 3)

Συμπτώματα

Αύξηση της δύσπνοιας ή της σοβαρότητας του βήχα μη οφειλόμενη στη συνύπαρξη άλλης συνοδού διαταραχής.

Ακτινολογία

Αύξηση παρεγχυματικών βλαβών ή ανάπτυξη εικόνας μελικηρήθρας (honeycombing) ή πνευμονικής υπέρτα-

σης στην ακτινογραφία θώρακα ή στη HRCT .

Συμπτώματα

Επιδείνωση δύσπνοιας - αύξηση ανάγκης για συμπληρωματικό O₂
Επιδείνωση βήχα
Μείωση αντοχής στη κόπωση

Αντικειμενικά Ευρήματα

Επέκταση των crackles σε όλα τα πνευμονικά πεδία
Επιδείνωση δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας
Περιφερικό οίδημα
Αύξηση δεύτερου πνευμονικού ήχου
Ανεπάρκεια πνευμονικής Πληκτροδακτυλία
Κυάνωση

Πίνακας 3.

Ευρήματα Υποστηρικτικά Προόδου Νόσου

Φυσιολογία

Επιδείνωση προσδιοριζόμενη από 2 ή περισσότερα από τα ακόλουθα:

- > 10% μείωση της TLC ή της FVC.
- > 15% μείωση της DLCO.

Σημαντική επιδείνωση: πτώση $\geq 4\%$ του κορεσμού O₂ ή ≥ 4 mm Hg της PaO₂ κατά τη διάρκεια τυπικής δοκιμασίας κόπωσης.

2. Επιπλοκές από την αγωγή

Τα κορτικοστεροειδή και τα κυτταροτοξικά φάρμακα, που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της IPF, δυνατόν να προκαλέσουν πολλές και σοβαρές παρενέργειες, με συνέπεια τη σοβαρή επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς (Πίνακας 1). Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση τυχόν φαρμακευτικών επιπλοκών απαιτεί στενή παρακολούθηση του ασθενούς. Εντούτοις, η απόδοση της κλινικής επιδείνωσης σε φαρμακευτικές επιπλοκές δεν είναι πάντοτε ευχερής, δεδομένου ότι η κλινική κατάσταση ενός ασθενούς με IPF μπορεί να επιδεινωθεί, τόσο από την ίδια την φυσική πορεία της νόσου, όσο και από άλλα αίτια (Πίνακας 1).

Τροποποίηση αγωγής ανάλογα με την ανταπόκριση

Εάν διαπιστωθεί ότι ο ασθενής επιδεινώνεται, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται ή να τροποποιείται (π.χ. συνέχιση πρεδνιζόνης στην παρούσα δόση και αλλαγή σε ένα διαφορετικό κυτταροτοξικό παράγοντα, ή να εξετασθεί η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας ή μεταμόσχευσης πνεύμονα). Επίσης πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο η επιδείνωση να οφείλεται σε άλλους λόγους

(λοίμωξη, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση).

Εάν ο ασθενής διαπιστωθεί ότι βελτιώνεται ή ότι παραμένει σταθερός, η συνδυασμένη θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται, με τη χρήση των ίδιων δόσεων φαρμάκων.

Οι θέσεις ομοφωνίας των ATS/ERS (2002)(7) συνέστησαν ότι η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται επ' αόριστον μόνο σε άτομα με αντικειμενική ένδειξη συνεχούς βελτίωσης ή σταθεροποίησης.

II. Φυσική Πορεία IPF

Κλινική επιδείνωση σε ασθενείς με IPF είναι αναμενόμενη. Η φυσική ιστορία της IPF έχει περιγραφεί ως μία προοδευτική έκπτωση υποκειμενικά και αντικειμενικά της πνευμονικής λειτουργίας (επεισόδια επιδείνωσης της αναπνευστικής δυσχέρειας, μειωμένη αντοχή στην κόπωση, ή άλλη έκπτωση στη λειτουργική κατάσταση) μέχρι τελικά το θάνατο από αναπνευστική ανεπάρκεια ή επιπλέκουσα νοσηρότητα⁹⁻¹¹.

Ενδείξεις υποστηρίζουν ότι η βαθμιαία έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας και η επιδείνωση των συμπτωμάτων οφείλεται στην εξέλιξη της ίνωσης¹². Διαδοχικές HRCT έχουν διαπιστώσει αύξηση της ίνωσης και των αλωώσεων τύπου μελικηρήθρας (honeycomb) με την πάροδο του χρόνου και οι μεταβολές αυτές συσχετίζονται με αλλαγές στη φυσιολογία^{13,14}. Το σκέλος των μαρτύρων σε δύο μεγάλες, τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες για τη θεραπεία στην IPF έδειξε μία μέση ετήσια έκπτωση στη Δυναμική Ζωτική Χωρητικότητα (FVC) κατά 0.2 λίτρα περίπου¹⁵.

Οι κλινικές εκδηλώσεις εξέλιξης της νόσου είναι συνήθως πολλαπλές και μη ειδικές (Πίνακας 3). Γι αυτό η κλινική επιδείνωση, που οφείλεται στη ίδια την φυσική πορεία της νόσου, είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από επιπλοκές που σχετίζονται με τη νόσο και τις παρενέργειες από την θεραπεία¹⁶.

Η τελικού σταδίου IPF συχνά οδηγεί σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, με τους ασθενείς να μην είναι σε θέση να διεκπεραιώσουν τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής τους χωρίς σοβαρή δύσπνοια. Ο θάνατος συνήθως προκαλείται από σοβαρή υποξαιμία και αναπνευστική ανεπάρκεια.

Οξείες Παροξύνσεις IPF

Ορισμένοι ασθενείς με IPF, ενώ ευρίσκονται σε σχετική κλινική σταθερότητα, παρουσιάζουν επεισόδια οξείας κλινικής επιδείνωσης^{17,18}.

Τα επεισόδια αυτά μπορεί να συμβούν δευτερογενώς σε συνήθεις καταστάσεις, όπως πνευμονία, πνευμοθώρακα, πνευμονική εμβολή ή καρδιακή ανεπάρκεια^{19,20}. (Πίνακας 1).

Εντούτοις, υπάρχουν συσσωρευμένα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με IPF παρουσιάζουν οξεία κλινική επιδείνωση άγνωστης αιτιολογίας. Αυτές οι ιδιοπαθείς κλινικές επιδεινώσεις άγνωστης αιτιολογίας έχουν ονομασθεί οξείες παροξύνσεις της IPF^{15,17,19,21}. Κατά πόσο τα επεισόδια αυτά αντιπροσωπεύουν την επιτάχυνση της υποκείμενης βλάβης ή αδιευκρίνιστες επιπλοκές (πχ ιογενείς λοιμώξεις, εισρόφηση) είναι άγνωστο.

Ιστορικά, τα συνηθέστερα κριτήρια που έχουν καθιερωθεί για την οξεία παρόξυνση, περιλαμβάνουν⁸:

- Επιδείνωση της δύσπνοιας εντός μηνός
- Ένδειξη υποξαιμίας προσδιοριζόμενη από επιδείνωση ή σοβαρή μείωση της ανταλλαγής των αερίων
- Νέες ακτινογραφικές κυψελιδικές διηθήσεις και
- Απουσία άλλης αιτιολογίας της οξείας κλινικής επιδείνωσης, όπως λοίμωξη, πνευμονική εμβολή, πνευμοθώρακα ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Πρόσφατα, έχουν προταθεί κριτήρια ομοφωνίας για την οξεία παρόξυνση της IPF (Πίνακας 4)¹⁸. (1)

Διαγνωστικά Κριτήρια

Προηγούμενη ή σύγχρονη διάγνωση Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης (2)

Ανεξήγητη επιδείνωση ή ανάπτυξη δύσπνοιας τις τελευταίες 30 ημέρες

Υψηλής ευκρίνειας υπολογιστική τομογραφία με νέα αμφοτερόπλευρα ευρήματα θηλής υάλου και/ή πύκνωσης προστιθέμενα σε υπόστρωμα δικτυωτού ή τύπου μελικηρήθρας συμβατό με Συνήθη Διάμεση Πνευμονία (UIP) (3)

Καμία ένδειξη πνευμονικής λοίμωξης σε ενδοτραχειακή αναρρόφηση ή βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (4)

Αποκλεισμός άλλων αιτιών, περιλαμβανομένων:

- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια
- Πνευμονική εμβολή
- Προσδιορισμένη αιτία οξείας πνευμονικής βλάβης (5)

Πίνακας 4.

Προτεινόμενα κριτήρια Ομοφωνίας για Οξεία Παρόξυνση της IPF

(1) Ασθενείς με ανεξήγητη κλινική επιδείνωση, που δεν εκπληρώνουν και τα 5 κριτήρια, λόγω έλλειψης στοιχείων, πρέπει να χαρακτηρισθούν ως << ύποπτοι οξείας παρόξυνσης >>.

(2) Εάν η διάγνωση της IPF δεν είχε τεθεί προηγούμενα σύμφωνα με τις θέσεις Ομοφωνίας των ATS/ERS, το κριτήριο αυτό μπορεί να συμπληρωθεί από την παρουσία ακτινολογικών και/ή ιστοπαθολογικών μεταβολών, συμβατών με UIP κατά την τρέχουσα διερεύνηση.

(3) Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη προηγούμενη HRCT, ο χαρακτηρισμός “νέο” μπορεί να αγνοηθεί.

(4) Η εξέταση των δειγμάτων πρέπει να περιλαμβάνει μελέτη για συνήθεις βακτηριακούς οργανισμούς, άτυπα παθογόνα, καθώς και συνήθεις παθογόνους ιούς.

(5) Αιτίες οξείας πνευμονικής θλάβης περιλαμβάνουν σήψη, εισρόφηση, τραύμα, πνευμονικό οίδημα, πνευμονική συμφόρηση, λιπώδη εμβολή, θλάβη από εισπνοή, καρδιοπνευμονική παράκαμψη, τοξικότητα από φάρμακα, οξεία παγκρεατίτιδα, μετάγγιση παραγώνων αίματος και μεταμόσχευση κυττάρων.

Συνεπώς, στις περιπτώσεις οξείας κλινικής επιδείνωσης του ασθενούς με IPF έχει μεγάλη κλινική σημασία η διαφορική διάγνωση της οξείας παρόξυνσης της νόσου από τα ως άνω αίτια επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς. Ειδικά ο αποκλεισμός της λοίμωξης, ως αίτιο κλινικής επιδείνωσης, μπορεί να γίνει μόνο εάν οι καλλιέργειες Βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος για κοινά και ευκαριακά παθογόνα είναι αρνητικές.

Κλινικές Εκδηλώσεις Οξείας Παρόξυνσης

Η οξεία παρόξυνση μπορεί να συμβεί σε κάθε σημείο της πορείας της IPF και μπορεί να αποτελεί την πρωτοεμφανιζόμενη εκδήλωσή της^{17,22}. Οι κλινικές εκδηλώσεις της οξείας παρόξυνσης περιλαμβάνουν σοβαρή επιδείνωση της δύσπνοιας, του βήχα και /ή αύξηση των πτυέλων^{17,22,23}. Ενίοτε, συνυπάρχουν συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετός και απώλεια βάρους^{21,24,25}.

Αύξηση στον ορό των δεικτών φλεγμονής και της δι-αμέσου πνευμονίτιδας (π.χ. KL-6, SPD) μπορεί να παρατηρηθούν²⁶.

Η πνευμονική λειτουργία επιδεινώνεται, καθώς η νόσος εξελίσσεται, ειδικά η ανταλλαγή των αερίων (συνήθως μείωση στην αρτηριακή τάση του οξυγόνου > 10 mm Hg συγκριτικά με την τιμή βάσης).

Ακτινολογικά Ευρήματα

Ακτινογραφία Θώρακα

Στην οξεία παρόξυνση της νόσου, στην ακτινογραφία θώρακα ανευρίσκονται νέες ή εξελισσόμενες διάχυτες πνευμονικές πυκνώσεις τύπου θολής υάλου⁶.

CT υψηλής ευκρίνειας (HRCT)

Χαρακτηριστικά ευρήματα στην CT υψηλής ευκρίνειας (HRCT) είναι αμφοτερόπλευρες περιοχές θολής

υάλου (ground glass attenuation) με ή χωρίς πύκνωση των αεροχώρων. Τα ευρήματα αυτά προστίθενται στα τυπικά ευρήματα της CT σε IPF, όπως δικτυωτού τύπου αλλοιώσεις, βρογχεκτασίες από έλξη και μελικηρήθρα (honeycombing), τα οποία χαρακτηριστικά εντοπίζονται στις βάσεις των πνευμόνων άμφω και υπο-υπεζωκοτικά^{17,21,23}.

Αναδρομική μελέτη 17 ασθενών με οξεία παρόξυνση IPF έδειξε τρία κύρια ακτινολογικά ευρήματα στην HRCT²¹:

- Περιφερική παρεγχυματική πύκνωση (n = 6),
- Πολυεστιακή παρεγχυματική πύκνωση (n = 6) και
- Διάχυτη παρεγχυματική πύκνωση (n = 5).

Στη βιοψία οι περιφερικές παρεγχυματικές πυκνώσεις αντιστοιχούσαν παθολογοανατομικά σε ενεργείς ινοβλαστικές εστίες, ενώ οι πολυεστιακές και οι διάχυτες παρεγχυματικές πυκνώσεις αντιστοιχούσαν παθολογοανατομικά σε οξεία διάχυτη κυψελιδική βλάβη (diffuse alveolar damage), η οποία είχε προστεθεί στις βλάβες της UIP.

Η επιβίωση συσχετίστηκε με τον τύπο της βλάβης στη CT. Συγκεκριμένα, όλοι οι ασθενείς με περιφερικού τύπου βλάβη έδειξαν ποικίλου βαθμού βελτίωση, μετά την χορήγηση θεραπείας με κορτικοστεροειδή, οι μισοί (τρεις από τους έξι) ασθενείς με πολυεστιακού τύπου βλάβη ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και επιβίωσαν, ενώ κανένας από τους ασθενείς με διάχυτη βλάβη δεν επιβίωσε.

Προγνωστική Αξία HRCT pattern

Η προγνωστική αξία του τύπου των βλαβών στην HRCT υποστηρίζεται από δύο μελέτες που ακολούθησαν^{18,24}. Οι μελέτες αυτές έδειξαν βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με μικρότερου βαθμού διαταραχές.

Σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη 24 περιπτώσεων με οξεία παρόξυνση διαφόρων τύπων χρόνιας διάμεσης πνευμονίας, τρεις από 13 (23%) ασθενείς με διάχυτη παρεγχυματική πύκνωση, 2 από 5 (40%) ασθενείς με πολυεστιακή και 3 από 6 (50%) ασθενείς με περιφερική κατανομή στην CT επιβίωσαν του οξέως επεισοδίου⁸. Εντούτοις, αυτή η μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης στους ασθενείς με πολυεστιακή ή περιφερική παρεγχυματική πύκνωση, συγκρινόμενη με την επιβίωση των ασθενών με διάχυτη πύκνωση, δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Περαιτέρω μελέτες θα χρειασθούν για να προσδιορίσουν κατά πόσο η CT είναι χρήσιμη ή όχι στην πρόβλεψη της πρόγνωσης σε οξεία παρόξυνση της UIP. Σε μία περιγραφή για τη διαδοχική εκτίμηση ασθενών με οξεία παρόξυνση ή επιταχυνόμενη επιδείνωση, οι αλλοιώσεις θολής υάλου παρατηρήθηκε ότι αναπτύσσονται εντός πυκνώσεων με διαταραχή της αρχιτεκτονικής, ενώ ήταν συχνή η ανάπτυξη κυστικών αλλοιώσεων²¹.

Παθολογοανατομικές Βλάβες

Οι περισσότεροι ασθενείς με IPF που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική βιοψία πνεύμονα μετά από οξεία παρόξυνση, έχει βρεθεί ότι έχουν ιστολογικά ευρήματα τυπικά της διάχυτης κυψελιδικής βλάβης (DAD: Diffuse Alveolar Damage) (πχ σχηματισμός υαλίνης μεμβράνης), τα οποία προστίθενται στα ιστολογικά χαρακτηριστικά του χρόνιου UIP τύπου βλάβης (δηλαδή οξείες επί χρονίων αλλοιώσεων)^{17, 22, 23, 27 - 31}.

Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει επικράτηση ενεργών ινοβλαστικών εστιών, υποστηρίζοντας επιτάχυνση του υποκείμενου UIP τύπου βλάβης. Άλλες βλάβες που έχουν περιγραφεί σε οξείες παροξύνσεις της IPF περιλαμβάνουν^{22, 31, 32}:

- Οργανωμένη Πνευμονία
- Αγγειίτιδα και
- Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία.

Εξ ορισμού, δεν διαπιστώνεται άλλη αιτία για την οξεία αυτή βλάβη (π.χ. λοίμωξη, καρδιακή ανεπάρκεια, καρκίνος, κλπ).

Αντιμετώπιση - Έκβαση

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων με οξεία παρόξυνση IPF, που έχει περιγραφεί χρειάστηκε να νοσηλευθούν στο νοσοκομείο^{15, 17, 19, 28, 33}.

Πολλοί από τους ασθενείς αυτούς θα χρειασθούν εισαγωγή στη ΜΕΘ, επειδή η αναπνευστική ανεπάρκεια συχνά σχετίζεται με αιμοδυναμική αστάθεια (υπο-ογκαιμία ή σήψη), σημαντικές συνοδές παθήσεις (συνήθως καρδιαγγειακή νόσο ή νεφρική ανεπάρκεια), ή σοβαρή υποξαιμία που απαιτεί συνεχή παρακολούθηση των αερίων αρτηριακού αίματος ή μηχανικό αερισμό. Η εφαρμογή επεμβατικού αερισμού πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτική στάθμιση της μακροχρόνιας πρόγνωσης του ασθενούς. Ασθενείς με τελικού σταδίου πνευμονική ίνωση από οιαδήποτε αιτία είναι δύσκολο να αερισθούν και σπανίως απογαλακτίζονται επιτυχώς από τον μηχανικό αερισμό. Η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας είναι υψηλή (> 65%) και εκείνοι που επιβιώνουν έχουν πολύ πτωχή πρόγνωση (πχ. θνησιμότητα > 90% εντός των 6 μηνών από την έξοδο από το νοσοκομείο)⁶.

Θεραπεία Οξείας Παρόξυνσης IPF

Καμία θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι δραστηρική για τις οξείες παροξύνσεις. Συνήθως χορηγούνται υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών^{17, 18}. Η Cyclosporin A έχει μελετηθεί χωρίς οριστικά συμπεράσματα³⁴. Σε μία πρόσφατη μελέτη, οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αντιπηκτική αγωγή είχαν μικρότερη θνησιμότητα από

οξεία παρόξυνση (18% vs. 71%)²⁸. Η μελέτη αυτή έχει όμως πολλούς περιορισμούς, που δεν επιτρέπουν ισχυρά συμπεράσματα³⁵. Οι οξείες παροξύνσεις φαίνεται να σχετίζονται με σημαντική θνησιμότητα, η οποία κυμαίνεται σε δημοσιευμένες σειρές από 20% έως 96%^{15, 17, 21, 22, 23, 28, 30, 36}.

Παράγοντες Κινδύνου για Οξεία Παρόξυνση IPF

Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένοι κλινικοί παράγοντες κινδύνου για την οξεία παρόξυνση της IPF¹⁷. Έχουν υπάρξει περιγραφές αυξημένου κινδύνου για οξεία παρόξυνση μετά από χειρουργική επέμβαση θώρακα³⁷⁻⁴¹, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα^{17, 42}, χρήση φαρμάκων⁴³⁻⁴⁵, και μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών³⁶.

Πνευμονική Φυσική Αποκατάσταση

Ασθενείς με IPF είναι συνήθως τόσο δυσπνοϊκοί στην κόπωση, που διακόπτουν κάθε πρόγραμμα συνήθους άσκησης. Η διακοπή αυτή δεν θα πρέπει να ενθαρρύνεται, επειδή η άσκηση αυξάνει την ευεξία και βελτιώνει την αντοχή των ασθενών στην κόπωση. Ημερήσιοι περιπάτοι ή χρήση στατικού ποδηλάτου είναι εξαιρετικά χρήσιμοι. Συμπληρωματικό οξυγόνο μπορεί να χρειασθεί κατά την άσκηση. Σοβαρή υποξαιμία (PaO₂ < 55 mm Hg) στην ηρεμία ή κατά την άσκηση πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμπληρωματικό οξυγόνο.

III. Άλλα Προβλήματα στην Αντιμετώπιση – Επιπλοκές IPF

Η IPF στην πορεία της μπορεί να προκαλέσει σειρά επιπλοκών (Πίνακας 1) οι οποίες οδηγούν σε σοβαρή επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς, ακόμη και στον θάνατο (Πίνακας 5).

Αναπνευστική Ανεπάρκεια	39%
Καρδιαγγειακή Νόσος	27%
Καρκίνος Πνεύμονα	10%
Πνευμονική Εμβολή	3%
Πνευμονική Λοίμωξη	3%

Πίνακας 5.

Αίτια Θανάτου σε IPF

Καρδιαγγειακή Νόσος

Πνευμονική Υπέρταση

Η ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης είναι συνήθης σε ασθενείς με IPF και προσεγγίζει το 30 % σε μη επιλεγμένους πληθυσμούς⁴⁶.

Παθολογική Ανατομική

Η ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης σε IPF αποδίδεται στις συνέπειες της υποξίας στη πνευμονική κυκλοφορία (αγγειοσύσπαση), σε πνευμονικά έμβολα και στις βλάβες που προκαλεί η φλεγμονώδης ή ινωτική διαδικασία στα πνευμονικά αγγεία⁴⁷. Η ανάπτυξη σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με IPF πιθανόν να μην σχετίζεται πρωταρχικά με σοβαρή περιοριστικού τύπου λειτουργική διαταραχή των πνευμόνων, αλλά τείνει να συμβεί σε ασθενείς με διατηρημένους πνευμονικούς όγκους αλλά πολύ χαμηλή DLCO, και σοβαρή υποξαιμία^{48, 49}.

Διάγνωση

Καθητηριασμός Δεξιάς Καρδίας: θέτει με ακρίβεια τη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης, αποτελώντας την εξέταση επιλογής («gold standard»). Ως επεμβατική μέθοδος, όμως δεν είναι δυνατή η εφαρμογή του στη καθημερινή κλινική πρακτική⁴⁷.

Τα συμπτώματα (δύσπνοια, οιδήματα κάτω άκρων, αίσθημα παλμών), η ακτινογραφία – CT θώρακα (Διόγκωση Δεξιάς Κοιλίας με καρδιομεγαλία και διόγκωση των πνευμονικών αρτηριών) και το ΗΚΓ (Σημεία strain της Δεξιάς Κοιλίας) έχουν χαμηλή διαγνωστική ευαισθησία⁴⁷.

DLCO και ανάγκη για συμπληρωματικό οξυγόνο: Έχει δειχθεί⁵⁰ ότι DLCO% < 40% και ανάγκη για συμπληρωματικό οξυγόνο είναι ειδικά, αλλά όχι ευαίσθητα στην ανίχνευση ΠΥ.

Διαθωρακικός Υπέρηχος (ΔΘΥ) (Trans Thoracic Echocardiography): Ο διαθωρακικός υπέρηχος αποτελεί γενικά μία εξαιρετική τεχνική για την ανίχνευση ΠΥ.^{51,52} Εντούτοις, τα ευρήματα από το Διαθωρακικό Υπέρηχο δεν είναι ειδικά για να επιβεβαιώσουν ή να αποκλείσουν ΠΥ σε IPF⁴⁷.

Brain Natriuretic Peptide (BNP): Τα επίπεδα στο πλάσμα του BNP συσχετίζονται με την παρουσία πνευμονικής υπέρτασης. Μελέτη⁵³ έδειξε ότι τα επίπεδα στο πλάσμα του BNP ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ινώδη πάθηση του πνεύμονα και mPAP > 35 mm Hg σε σχέση με ασθενείς με mPAP < 35 mm Hg. Η ευαισθησία ήταν 100% και η ειδικότητα 89%. Απαιτούνται όμως περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί η κλινική χρησιμότητα του BNP.

Κλινικές Συνέπειες ΠΥ και Πρόγνωση

Η PAH στην IPF σχετίζεται με μείωση της ικανότητας στη κόπωση και υψηλή θνησιμότητα⁵⁴⁻⁵⁶.

1. Μειωμένη Αντοχή στη Κόπωση

Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αρνητική επίπτωση

της ΠΥ στην αντοχή στη κόπωση, όπως εκτιμήθηκε από τη δοκιμασία διανυόμενης απόστασης σε 6-min (6-min walk distance 6MWD), ένα αξιόπιστο δείκτη σχετιζόμενο με μειωμένη ποιότητα ζωής και μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου στην IPF (50). Η μειωμένη αντοχή στην κόπωση σε IPF με πνευμονική υπέρταση είναι ανεξάρτητη από το βαθμό μείωσης στον αερισμό και αποδίδεται στη μειωμένη δυνατότητα αυξημένης απελευθέρωσης οξυγόνου κατά την κόπωση.

2. Μείωση της Επιβίωσης^{50, 57}

Η ΠΥ σχετίζεται επίσης σε μεγάλο βαθμό και ανεξάρτητα από άλλες παραμέτρους (όπως FVC%), με χειρότερη επιβίωση στην IPF.

Αντιμετώπιση Πνευμονικής Υπέρτασης

Αν και τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι η θεραπεία της πνευμονικής αγγειοπάθειας στην IPF αποτελεί σημαντική θεραπευτική παράμετρο στην αντιμετώπιση της νόσου, και ενώ υπάρχουν πολλές δυναμικές θεραπείες για την ΠΥ σε IPF, δεν έχουν δημοσιευθεί οριστικές μελέτες στο πεδίο αυτό. Καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες μελέτες απαιτούνται για να δοθούν οριστικές απαντήσεις στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης⁸.

Επί του παρόντος, η μόνη ενδεικνυόμενη θεραπεία για ΠΥ σε IPF παραμένει το συμπληρωματικό οξυγόνο για την αντιμετώπιση του αποκορεσμού, τόσο στην ηρεμία όσο και στην κόπωση⁴⁷.

IIIβ. Πνευμονική Καρδία

Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να αναπτυχθεί ως αποτέλεσμα της πνευμονικής υπέρτασης. Με την εμφάνιση της πνευμονικής καρδίας ενδείκνυται διουρητική θεραπεία.

IIIγ. Καρδιακή Ανεπάρκεια – Ισχαιμική Καρδιακή Νόσος

Η καρδιακή ανεπάρκεια και η ισχαιμική καρδιακή νόσος είναι συνήθη προβλήματα σε ασθενείς με IPF, ευθυνόμενες για το ένα τρίτο σχεδόν των θανάτων⁶. Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συμβαίνει σαν αποτέλεσμα της ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή μη ελεγχόμενης συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης.

IIIδ. Πνευμοθώρακας

Πνευμοθώρακας, ο οποίος είναι χαρακτηριστικός του ηωσινοφιλικού κοκκιώματος του πνεύμονα, μπορεί να συμβεί επίσης σε IPF. Η αντιμετώπιση της επιπλοκής αυτής μπορεί να είναι δύσκολη, επειδή ο πνεύμων είναι δύσκαμπτος (με μειωμένη διατασιμότητα) και δύσκολα επανεκπύσσεται. Δυνατόν να απαιτηθεί παρατεταμένη παροχέτευση με σωλήνα θώρακα, με υψηλά επίπεδα αρνητικής πίεσης (20 έως 40 mm Hg). Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να απαιτήσουν θωρακοτομή, αφαίρεση φυσαλίδων και πλευρεκτομή.

IIIε. Πνευμονική Εμβολή

Η οξεία πνευμονική εμβολή αποτελεί μία από τις αιτίες κλινικής επιδείνωσης της IPF. Αιφνίδια επιδείνωση της δύσπνοιας, με ανεξήγητη επιδείνωση των αερίων αρτηριακού αίματος και χωρίς ένδειξη επιλοίμωξης, χρήζει διερεύνησης για την πιθανότητα πνευμονικής εμβολής. Η πνευμονική εμβολή προκαλεί το 3 έως 7% των θανάτων σε IPF⁶. Παράγοντες κινδύνου για πνευμονική εμβολή στους ασθενείς αυτούς είναι:

- Ακίνησια
- Καρδιακή νόσος (περιλαμβανομένων δεξιάς, αριστερής, ή ολικής καρδιακής ανεπάρκειας),
- Καρκίνος και πιθανόν
- Νόσος Cushing, λόγω της χρήσης στεροειδών.

IIIστ. Πνευμονική Λοίμωξη

Η συχνότητα των πνευμονικών λοιμώξεων είναι αυξημένη στην IPF. Η πνευμονική λοίμωξη αποτελεί μείζονα παράγοντα θανάτου στο 2 έως 4% των ασθενών⁶. Θεραπευτικές επεμβάσεις, ειδικά κορτικοστεροειδή και κυτταροτοξικοί παράγοντες δυνατόν να αυξήσουν περαιτέρω τον κίνδυνο λοίμωξης και επαναδραστηριοποίησης λανθανουσών λοιμώξεων, λόγω καταστολής της κυτταρικής άμυνας.

IIIζ. Καρκίνος Πνεύμονα

Ο βρογχογενής καρκίνος (αδενοκαρκίνωμα, καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, μικροκυτταρικός καρκίνος και κυψελιδο-κυτταρικό καρκίνωμα) έχει προσδιορισθεί με αυξημένη συχνότητα σε IPF⁵⁸⁻⁷⁹. Οι περισσότερες περιγραφές, που μελετούν τη συσχέτιση ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης και καρκίνου πνεύμονα, προέρχονται από την Ιαπωνία. Μόνο λίγες κλινικές μελέτες σχετικά με το θέμα αυτό είναι διαθέσιμες από άλλα κράτη του κόσμου, περιλαμβανομένων των ΗΠΑ^{58, 68-75, 78-81}. Σε αντίθεση με τις περιγραφές, που υποστηρίζουν συσχέτιση μεταξύ πνευμονικής ίνωσης και καρκίνου πνεύμονα, μελέτη με βάση τα πιστοποιητικά θανάτου έθεσε σοβαρά ερωτηματικά γύρω από τη συσχέτιση IPF και καρκίνου πνεύμονα⁸¹⁻⁸³. Εντούτοις, υπάρχουν ενστάσεις γύρω από τα στοιχεία της μελέτης αυτής, επειδή είναι καλά γνωστό ότι τα πιστοποιητικά θανάτου αποτελούν πτωχή πηγή πληροφοριών για το ρόλο της πνευμονικής ίνωσης ως αιτίας θανάτου^{81, 83}.

Συχνότητα και παράγοντες Κινδύνου

Η περιγραφείσα συχνότητα κυμαίνεται από 4.8% στις ΗΠΑ έως 48.2% στην Ιαπωνία^{74, 75, 80, 81}. Οι μεγάλες αυτές διαφορές στις περιγραφείσες συχνότητες καρκίνου πνεύμονα σε ασθενείς με IPF μεταξύ ΗΠΑ και Ιαπωνίας δυνατόν να οφείλονται σε πολλούς παράγοντες. Τα κριτήρια ή οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στη διάγνωση της IPF, μόνο κλινικά ή κλινικά και ιστολογικά, ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων μελετών. Μπορεί, επίσης, να υπάρχει δυσκολία στη διάκριση αδενοκαρκινώματος από σοβαρή

υπερπλασία τύπου II πνευμονοκυττάρων, μεταπλασία καλυκοειδών κυττάρων και πλακώδη μεταπλασία, οι οποίες μπορεί να παρατηρηθούν σε IPF. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση αδενοκαρκινώματος⁸⁰. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς είναι άνδρες με ιστορικό καπνίσματος^{65, 71, 74, 75}. Επαγγελματική και περιβαλλοντολογική έκθεση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τόσο για IPF όσο και καρκίνο πνεύμονα^{65, 83}. Η διάχυτη πνευμονική βλάβη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου πνεύμονα. Έχει δείχθει ότι ο καρκίνος αναπτύσσεται από το μεταπλαστικό επιθήλιο των βρογχιολίων, το οποίο παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς⁷⁵.

Εντοπισμός και Ιστολογικός Τύπος.

Οι περισσότεροι καρκίνοι πνεύμονα σε IPF (79%) αναπτύσσονται σε περιφερικές περιοχές με ινωτικές βλάβες και εντοπίζονται στους κατώτερους λοβούς^{71, 74, 75}. Το εύρημα αυτό είναι παρόμοιο με την κατανομή των ινωτικών βλαβών σε ασθενείς με IPF, ενοχοποιώντας τη φλεγμονώδη διαδικασία και την πλακώδη μεταπλασία των βρογχιολίων στην παθογένεση του καρκίνου πνεύμονα⁸¹. Δεν είναι βέβαιο εάν κάποιος ιστολογικός τύπος προεξάρχει στους ασθενείς αυτούς. Το πλακώδες καρκίνωμα ήταν ο συχνότερος ιστολογικός τύπος (47%) σε άρρενες ασθενείς και το αδενοκαρκίνωμα ήταν συχνότερο σε θήλειες ασθενείς (64%)^{78, 81}. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα ήταν συχνό σε ασθενείς με σύγχρονους πολλαπλούς καρκίνους πνεύμονα και πνευμονική ίνωση⁷¹.

Αντιμετώπιση και έκβαση

Είναι πιθανόν ότι με την αυξημένη χρήση CT σε ασυμπτωματικούς ασθενείς θα υπάρξει αυξημένος προσδιορισμός εντοπισμένων καρκίνων σε ασθενείς με ήπια ή πρώιμη IPF⁸⁴. Οι εντοπισμένοι όγκοι πρέπει να αφαιρούνται, εάν ο ασθενής μπορεί να ανεχθεί την επέμβαση, αλλά αυτό δεν είναι συχνό, λόγω της σοβαρότητας της πνευμονικής δυσλειτουργίας, που πιθανόν να αναπτυχθεί μετά την επέμβαση. Η πρόγνωση για ασθενείς με IPF και καρκίνο πνεύμονα είναι πολύ πτωχή⁷³.

IIIη. Νόσος Γαστρο-οισοφαγικού Αντανακλαστικού (Gastroesophageal Reflux Disease)

Έχει δείχθει ότι οι ασθενείς με IPF έχουν υψηλή επίπτωση γαστρο-οισοφαγικής παλλινδρόμησης (ΓΟΠ)^{85, 86}. Τα επεισόδια ΓΟΠ ήταν συχνότερα κατά τη νύκτα. Η πλειοψηφία των ασθενών με IPF και ΓΟΠ δεν είχαν τυπικά συμπτώματα οπισθοστερνικού καύσους ή αναγωγών. Η Γαστρο-οισοφαγική παλλινδρόμηση (Gastroesophageal reflux) είναι γνωστό ότι σχετίζεται με μικροεισροφήσεις, οι οποίες δυνατόν να αποτελούν εκλυτικό παράγοντα της φλεγμονής των πνευμόνων. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι αυτά τα επεισόδια πνευμονικής βλάβης, λόγω εισρόφησης γαστρικού περιεχομένου θα μπορούσαν να είναι αιτιολογικοί παράγοντες της IPF⁸⁷.

Βάσει αυτών έχει υποστηριχθεί η θεραπεία της ΓΟΠ

στην IPF. Εντούτοις, τα διαθέσιμα στοιχεία προέρχονται κυρίως από μη ελεγχόμενες σειρές. Συνεπώς ο ρόλος της θεραπείας της ΓΟΠ στην IPF παραμένει αδιευκρίνιστος.

Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διαπιστωθεί εάν επιθετική, χρόνια θεραπεία της ΓΟΠ στους ασθενείς αυτούς θα μπορούσε να βελτιώσει ή να αναστείλει την περαιτέρω πορεία της πνευμονικής νόσου. Ορισμένοι ερευνητές συνιστούν την παρακολούθηση του οισοφαγικού pH σε ασθενείς με IPF για τη διαπίστωση παρουσίας ή όχι παθολογικού γαστρο-οισοφαγικού αντανακλαστικού και για να είναι οδηγός επιθετικής θεραπείας επί ανευρέσεως αυτού του αντανακλαστικού⁸⁵.

Παράγοντες Κινδύνου για Εξέλιξη της Νόσου και Επιβίωση στην IPF

Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με IPF μπορούν να ταξινομηθούν σε κατηγορίες χαμηλού και υψηλού κινδύνου για εξελισσόμενη πνευμονική νόσο με βάση πολλούς παράγοντες (Πίνακας 6).

Ηλικία: > 50 έτη

Φύλο: άρρεν

Δύσπνοια: μέτρια έως σοβαρή

Ιστορικό καπνίσματος

Πνευμονική Λειτουργία: μέτρια έως σοβαρή απώλεια (ειδικά στην ανταλλαγή των αερίων στην κόπωση)

BAL: ουδετεροφιλία ή ηωσινοφιλία κατά τη διάγνωση

HRCT: δικτυωτού τύπου σκιάσεις ή honeycomb

Ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή: Πτωχή

Παθολογική Ανατομική: επικράτηση ίνωσης, ινοβλαστικές εστίες

Πίνακας 6.

Παράγοντες Κινδύνου για εξέλιξη της Νόσου

Οι περιπτώσεις υψηλότερου κινδύνου είναι άνδρες και εκείνοι με υπερέκκριση βλέννης, μέτρια έως σοβαρή δύσπνοια στην κόπωση, με ιστορικό καπνίσματος (όσο μεγαλύτερος ο αριθμός ετών καπνίσματος, τόσο χειρότερη η πρόγνωση), μέτρια έως σοβαρή απώλεια στην πνευμονική λειτουργία κατά τη διάγνωση (όπως εκτιμάται με την DLCO και την ανταλλαγή των αερίων κατά την άσκηση), ουδετεροφιλία ή ηωσινοφιλία στη κυτταρική ανάλυση στο υγρό του BAL κατά τη διάγνωση, μειωμένη SP-A content and SP-A:PL ratio και μεικτού τύπου (θολής υάλου και δικτυωτού τύπου) σκιάσεις ή προεξάρχουσες αλλαγές δικτυωτού ή honeycomb στη HRCT. Η επιβίωση

είναι πολύ χειρότερη με την αύξηση της ηλικίας⁸⁸⁻⁹⁴.

Ευνοϊκοί δείκτες της επιβίωσης, οι οποίοι θα μπορούσαν να ενθαρρύνουν επιθετική θεραπεία σε ασθενείς με IPF, περιλαμβάνουν νεότερη ηλικία (< 50 έτη), βραχύτερη συμπτωματική περίοδο (< 1 έτος) πριν την έναρξη της θεραπείας, η ύπαρξη πρωϊμότερου σταδίου της νόσου (μικρότερη δύσπνοια, περισσότερο φυσιολογική λειτουργία, λιγότερη παρεγχυματική νόσος στην ακτινογραφία θώρακα ή στην HRCT), η ύπαρξη ωφέλιμης αρχικής απάντησης στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και το θήλυ φύλο^{92, 95-99}

Δυστυχώς δε φαίνεται ότι η έκταση του honeycombing στη HRCT είναι χρήσιμη στο να προβλέψει μία ευνοϊκότερη έκβαση στην IPF¹⁰⁰.

Summary

Follow up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Chaini E.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is the most common idiopathic interstitial pneumonia, with mean survival 1.5 - 3 years.

The IPF evolves towards severe respiratory insufficiency. During the disease course many complications or other secondary injuries may be developed.

There is no effective treatment.

The follow-up of IPF is important for its management. The follow-up includes the effectiveness of therapy and its side effects – the natural course of IPF – and the monitoring of the development of complications or other secondary disease entities.

The follow-up is based in the symptoms, chest imaging (Chest Radiography, High Resolution Computerized Tomography), and Lung Function Tests. The Transthoracic Heart Ultrasound and the Brain Natriuretic Peptide (BNP) can be used for the development pulmonary hypertension.

Βασική Βιβλιογραφία

1. American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161,646-664
2. ATS New Approaches to Managing Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2000
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society. (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165,277-304

4. MARVIN I. SCHWARZ, MD, TALMADGE E. KING JR, MD: Interstitial Lung Disease. 2003. BC Decker Inc Hamilton London
5. Nina M. Patel, MD; David J. Lederer, MD, MS; Alain C. Borczuk, MD and Steven M. Kawut, MD, MS, FCCP: Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2007; 132:998-1006
10. Tukiainen, P., E. Taskinen, P. Holsti, O. Korhola, and M. Valle. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983;38:349-355.
11. Gross, T. J., and G. W. Hunninghake. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001;345:517-25.
12. Selman, M., T. E. King, Jr., and A. Pardo. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-151.

Βιβλιογραφία

1. BJORAKER, J. A., J. H. RYU, M. K. EDWIN, J. L. MYERS, H. D. TAZELAAR, D. R. SCHROEDER, and K. P. OFFORD. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
2. FLAHERTY, K. R., G. B. TOEWS, W. D. TRAVIS, T. V. COLBY, E. A. KAZEROONI, B. H. GROSS, A. JAIN, R. L. STRAWDERMAN, 3RD, R. PAINE, A. FLINT, J. P. LYNCH, 3RD, and F. J. MARTINEZ. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:275-83.
3. NICHOLSON, A. G., T. V. COLBY, R. M. DU BOIS, D. M. HANSELL, and A. U. WELLS. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2213-7.
4. RUDD, R. M., R. J. PRESCOTT, J. C. CHALMERS, and I. D. JOHNSTON. British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to treatment and survival. *Thorax* 2007;62:62-6.
5. KING JR, T. E., J. A. TOOZE, M. I. SCHWARZ, K. BROWN, and R. M. CHERNIACK. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2001;164:1171-1181.
6. MARVINI SCHWARZ, MD, TALMADGE E. KING JR, MD: Interstitial Lung Disease. 2003. BC Decker Inc Hamilton London
7. American Thoracic Society, European Respiratory Society. (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165,277-304
8. ATS – ERS Consensus Statement DRAFT : Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An International Consensus Statement and Evidence-Based Guidelines
Prepared for November 13th 2007 Committee Meeting Dublin, Ireland
9. CARRINGTON, C., E. GAENSLER, R. COUTU, M. FITZGERALD, and R. GUPTA. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-809.
13. BATTISTA, G., M. ZOMPATORI, L. FASANO, A. PACILLI, and B. BASILE. Progressive worsening of idiopathic pulmonary fibrosis. High resolution computed tomography (HRCT) study with functional correlations. *Radiol Med (Torino)* 2003;105:2-11.
14. NAGAO, T., S. NAGAI, Y. HIRAMOTO, K. HAMADA, M. SHIGEMATSU, M. HAYASHI, T. IZUMI, and M. MISHIMA. Serial evaluation of high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in usual interstitial pneumonia. *Respiration* 2002;69:413-9.
15. AZUMA, A., T. NUKIWA, E. TSUBOI, M. SUGA, S. ABE, K. NAKATA, Y. TAGUCHI, S. NAGAI, H. ITOH, M. OHI, A. SATO, S. KUDOH, and G. RAGHU. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040-7.
16. 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.
17. KIM, D. S., J. H. PARK, B. K. PARK, J. S. LEE, A. G. NICHOLSON, and T. COLBY. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006;27:143-50.
18. COLLARD, H. R., B. B. MOORE, K. R. FLAHERTY, K. K. BROWN, R. J. KANER, T. E. KING JR, J. A. LASKY, J. E. LLOYD, I. NOTH, M. A. OLMAN, G. RAGHU, J. ROMAN, J. H. RYU, D. A. ZISMAN, G. W. HUNNIGHAKE, T. V. COLBY, J. J. EGAN, D. M. HANSELL, T. JOHKOH, N. KAMINSKY, D. S. KIM, Y. KONDOH, D. A. LYNCH, J. MULLER-QUERNHEIM, J. L. MYERS, A. G. NICHOLSON, M. SELMAN, G. B. TOEWS, A. U. WELLS, and F. J. MARTINEZ. Pulmonary Perspective: Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007.
19. MARTINEZ, F. J., S. SAFRIN, D. WEYCKER, K. M. STARKO, W. Z. BRADFORD, T. E. KING, JR., K. R. FLAHERTY, D. A. SCHWARTZ, P. W. NOBLE, G. RAGHU, and K. K. BROWN. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963-7.
20. PANOS, R. J., R. L. MORTENSON, S. A. NICCOLI, and T. E. KING, JR. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990;88:396-404.
21. AKIRA, M., H. HAMADA, M. SAKATANI, H. KOBAYASHI, M. NISHIOKA, and S. YAMAMOTO. CT findings during phase

- of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR* 1997;168:79-83.
22. Parambil, J. G., J. L. Myers, and J. H. Ryu. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005;128:3310-5.
 23. Ambrosini, V., A. Cancellieri, M. Chilosi, M. Zompatori, R. Trisolini, L. Saragoni, and V. Poletti. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003;22:821-6.
 24. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808-12.
 25. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med* 1994;174:379-86.
 26. Honda, Y., Y. Kuroki, E. Matsuura, H. Nagae, H. Takahashi, T. Akino, and S. Abe. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1860-6.
 27. Kondoh, Y., H. Taniguchi, Y. Kawabata, T. Yokoi, K. Suzuki, and K. Takagi. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808-12.
 28. Kubo, H., K. Nakayama, M. Yanai, T. Suzuki, M. Yamaya, M. Watanabe, and H. Sasaki. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475-82.
 29. Tiitto, L., R. Bloigu, U. Heiskanen, P. Paakko, V. L. Kinnula, and R. Kaarteenaho-Wiik. Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2006;61:1091-5.
 30. Rice, A. J., A. U. Wells, D. Bouros, R. M. du Bois, D. M. Hansell, V. Polychronopoulos, D. Vassilakis, J. R. Kerr, T. W. Evans, and A. G. Nicholson. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. *Am J Clin Pathol* 2003;119:709-14.
 31. Churg, A., N. L. Muller, C. I. Silva, and J. L. Wright. Acute Exacerbation (Acute Lung Injury of Unknown Cause) in UIP and Other Forms of Fibrotic Interstitial Pneumonias. *Am J Surg Pathol* 2007;31:277-84.
 32. Dallari, R., M. Foglia, M. Paci, and A. Cavazza. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23:792.
 33. Kondoh, Y., H. Taniguchi, T. Yokoi, O. Nishiyama, T. Ohishi, T. Kato, K. Suzuki, and R. Suzuki. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2005;25:528-33.
 34. Homma, S., S. Sakamoto, M. Kawabata, K. Kishi, E. Tsuboi, N. Motoi, and K. Yoshimura. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern Med* 2005;44:1144-50.
 35. Kinder, B. W., H. R. Collard, and T. E. King, Jr. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;130:302-303.
 36. Kondo, A., and S. Saiki. 1989. Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia (IIP). In M. Harasawa, Y. Fukuchi and H. Morinari, editors. *Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology*. Japan Intractable Diseases Research Foundation Publication No. 27. University of Tokyo Press, Tokyo. 33-42.
 37. Kumar, P., P. Goldstraw, K. Yamada, A. G. Nicholson, A. U. Wells, D. M. Hansell, R. M. Dubois, and G. Ladas. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1321-7.
 38. Yuksel, M., M. O. Ozyurtkan, K. Bostanci, R. Ahiskali, and N. Kodalli. Acute exacerbation of interstitial fibrosis after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2006;82:336-8.
 39. Utz, J. P., J. H. Ryu, W. W. Douglas, T. E. Hartman, H. D. Tazelaar, J. L. Myers, M. S. Allen, and D. R. Schroeder. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:175-9.
 40. Zegdi, R., J. Azorin, B. Tremblay, M. D. Destable, P. S. Lajos, and D. Valeyre. Videothoroscopic lung biopsy in diffuse infiltrative lung diseases: a 5-year surgical experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1170-3.
 41. Kondoh, Y., H. Taniguchi, M. Kitaichi, T. Yokoi, T. Johkoh, T. Oishi, T. Kimura, O. Nishiyama, K. Kato, and R. M. du Bois. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* 2006;100:1753-9.
 42. Hiwatari, N., S. Shimura, T. Takishima, and K. Shirato. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med* 1994;174:379-86.
 43. Carvalho, C. R., R. A. Kairalla, and G. P. Schettino. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy in IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:543-4; author reply 544.
 44. Kataoka, K., H. Taniguchi, Y. Hasegawa, Y. Kondoh, T. Kimura, O. Nishiyama, K. Imaizumi, T. Kawabe, H. Kume, and K. Shimokata. Interstitial lung disease associated with gefitinib. *Respir Med* 2006;100:698-704.
 45. Takano, T., Y. Ohe, M. Kusumoto, U. Tateishi, S. Yamamoto, H. Nokihara, N. Yamamoto, I. Sekine, H. Kunitoh, T. Tamura, T. Kodama, and N. Saijo. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 2004;45:93-104.

46. Nathan, S., P. Noble, and R. Tuder. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. Connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:875-80.
47. Nina M. Patel, MD; David J. Lederer, MD, MS; Alain C. Borczuk, MD and Steven M. Kawut, MD, MS, FCCP: Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2007; 132:998-1006
48. Lettieri, C., S. Nathan, S. Barnett, S. Ahmad, and A. Shorr. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-52.
49. Zisman, D., D. Ross, J. Belperio, R. Saggar, J. Lynch III, A. Ardehali, and A. Karlamangia. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;doi: 10.1016/j.rmed.2007.05.012.
50. Lettieri, CJ, Nathan, SD, Barnett, SD, et al Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129,746-752
51. Berger, M, Haimowitz, A, Van Tosh, A, et al Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985;6,359-365
52. Yock, PG, Popp, RL Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70,657-662
53. Leuchte, HH, Neurohr, C, Baumgartner, R, et al Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170,360-365
54. Hamada, K., S. Nagai, S. Tanaka, T. Handa, M. Mishima, M. Kitaichi, and T. Izumi. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusing capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:650-6.
55. Lettieri, C., S. Nathan, S. Barnett, S. Ahmad, and A. Shorr. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-52.
56. Nadrous, H., P. Pellikka, M. Krowka, K. Swanson, N. Chaowalit, P. Decker, and J. Ryu. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:2393-9.
57. King, TE, Jr, Tooze, JA, Schwarz, MI, et al Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164,1171-1181
58. Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:670-75.
59. Beaumont F, Jansen HM, Elema JD, et al. Simultaneous occurrence of pulmonary interstitial fibrosis and alveolar cell carcinoma in one family. *Thorax* 1981;36:252-8.
60. McDonnell L, Sweeney EC, Jagoe WS, et al. Familial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Ir J Med Sci* 1982;151:315-7.
61. Spain D. The association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation and fibrosis of the lungs. *Am Rev Tuberc* 1957;76:559-67.
62. Haddad R, Massaro D. Idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis (fibrosing alveolitis), atypical epithelial proliferation and lung cancer. *Am J Med* 1968;45:211-9.
63. Jones AW. Alveolar cell carcinoma occurring in idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. *Brit J Dis Chest* 1970;64:78-84.
64. Driessen APPM, Scherpenisse LA. Familiair voorkomende diffuse interstitiele langfibrose gecompliceerd door alveolairecellencarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1970;114:2041-5.
65. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980;35:496-9.
66. Blaha H, Korg O, Cujnik F. Coincidence of pulmonary fibrosis and bronchial carcinoma. *MMWR* 1981;123:289-94.
67. Lipton JR, Winstanley J, Carroll K, et al. Treatment of small cell lung carcinoma in association with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Postgrad Med J* 1982;58:160-4.
68. Kitamura H, Kitamura H, Tsugu S. Combined epidermoid and adenocarcinoma in diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 1982;13:580-3.
69. Kawai T, Yakumaru K, Suzuki M, Kageyama K. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Acta Pathol Jpn* 1987;37:11-9.
70. Nagai A, Chiyotani A, Nakadate T, Konno K. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 1992;167:231-7.
71. Mizushima Y, Kobayashi M. Clinical characteristics of synchronous multiple lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. A review of Japanese cases. *Chest* 1995;108:1272-7.
72. Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, et al. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int* 1995;45:925-32.
73. Takeuchi E, Yamaguchi T, Mori M, et al. Characteristics and management of patients with lung cancer and idiopathic interstitial pneumonia. *Jpn J Thorac Dis* 1996;34:653-8.
74. Ogura T, Kondo A, Sato A, Ando M, Tamura M. [Incidence and clinical features of lung cancer in patients with idiopathic interstitial pneumonia]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997;35:294-9.
75. Hironaka M, Fukayama M. Pulmonary fibrosis and lung carcinoma: a comparative study of metaplastic epithelia in honeycombed areas of usual interstitial pneumonia with or without lung carcinoma. *PatholInt*

- 1999;49:1060–6.
76. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5–8.
 77. Park J, Kim DS, Shim TS, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001;17:1216–9.
 78. Kawasaki H, Ogura T, Yokose T, et al. p53 Gene alteration in atypical epithelial lesions and carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 2001;32:1043–9.
 79. Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol* 2001;76:53–7.
 80. Ma Y, Seneviratne CK, Koss M. Idiopathic pulmonary fibrosis and malignancy. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:278–82.
 81. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002;121:1278–89.
 82. Wells C, Mannino DM. Pulmonary fibrosis and lung cancer in the United States: analysis of the multiple cause of death mortality data, 1979 through 1991. *South Med J* 1996;89:505–10.
 83. Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1–2.
 84. Ellis JR, Gleeson FV. New concepts in lung cancer screening. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:270–4.
 85. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1804–8.
 86. Raghu, G., T. D. Freudenberger, S. Yang, J. R. Curtis, C. Spada, J. Hayes, J. K. Sillery, C. E. Pope, 2nd, and C. A. Pellegrini. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–42.
 87. Raghu, G., S. Yang, C. Spada, J. Hayes, and C. Pelligrini. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006;129:794–800.
 88. Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, et al. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:504–6.
 89. McCormack FX, King TE Jr, Voelker DR, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:160–6.
 90. McCormack FX, King TE Jr, Bucher BL, et al. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:751–9.
 91. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450–4.
 92. Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:444–9.
 93. Brown K, King TE Jr. Recent advances in interstitial lung disease. In: Bone RC, Petty TL, editors. 1995 Year Book of pulmonary disease. St. Louis (MO): Mosby Year Book; 1995. p. 396–406.
 94. Hiwatari N, Shimura S, Sasaki T, et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with mucous hypersecretion. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:182–5.
 95. Wells AU, du Bois RM. Prediction of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994;7:637–9.
 96. Sullivan E. Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment with corticosteroids. In: Rose BD, editor. UpToDate in Medicine. Wellesley (MA): BDR; 2002.
 97. van Oortegem K, Wallaert B, Marquette CH, et al. Determinants of response to immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994;7:1950–7.
 98. Lee JS, Im JG, Ahn JM, et al. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiology* 1992;184:451–4.
 99. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1076–82.
 100. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:275–83.