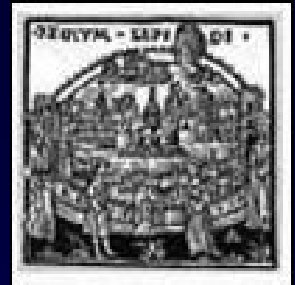




Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Direttore Prof. L. M. Fabbri



Corso Integrato di Malattie dall'Apparato
Respiratorio e Chirurgia Toracica

Le pneumopatie diffuse

Pneumopatie interstiziali diffuse

- . *Definizione*
- . *Eziologia*
- . *Patogenesi ed Anatomia Patologica*
- . *Fisiopatologia*
- . *Percorso diagnostico*
- . *Terapia*
- . *Prognosi e Follow-up*

DEFINIZIONE

Eterogeneo gruppo di malattie polmonari, classificate insieme per le simili manifestazioni cliniche, radiologiche, fisiologiche e patologiche (1,8,9).

Il termine “**interstiziali**” è in realtà fuorviante perché molte di esse associano all'interessamento interstiziale anche una diffusa alterazione dell'architettura **alveolare** e delle **vie aeree** (1,8,9)

In genere hanno decorso cronico progressivo; talora acuto o subacuto.

Rappresentano globalmente circa il 15% delle malattie respiratorie (7,10).

EZIOLOGIA

CAUSA NOTA

INFETTIVA

Batteri (compresa TBC);
virus, funghi

POLVERI INORGANICHE

Asbesto, Silicio, Carbone,
Berillio, Cobalto, Ferro,
Alluminio, Antimonio

POLVERI ORGANICHE (alveolite allergica estrinseca)

Polmone del contadino,
Bagassosi, Suberosi,
proteine aviarie, lavoratori
della birra

EMODINAMICHE

Insufficienza ventricolare
sinistra; insufficienza renale

ARDS

Trauma, setticemia

FARMACI

Amiodarone,
Ciclofosfamide,
Metothrexate,
Nitrofurantoina, Azatioprina

ALTRO

Gas tossici, fibrosi
postattinica

CAUSA IGNOTA

Sarcoidosi

Fibrosi polmonare idiopatica

Linfangioleiomiomatosi

Istiocitosi X

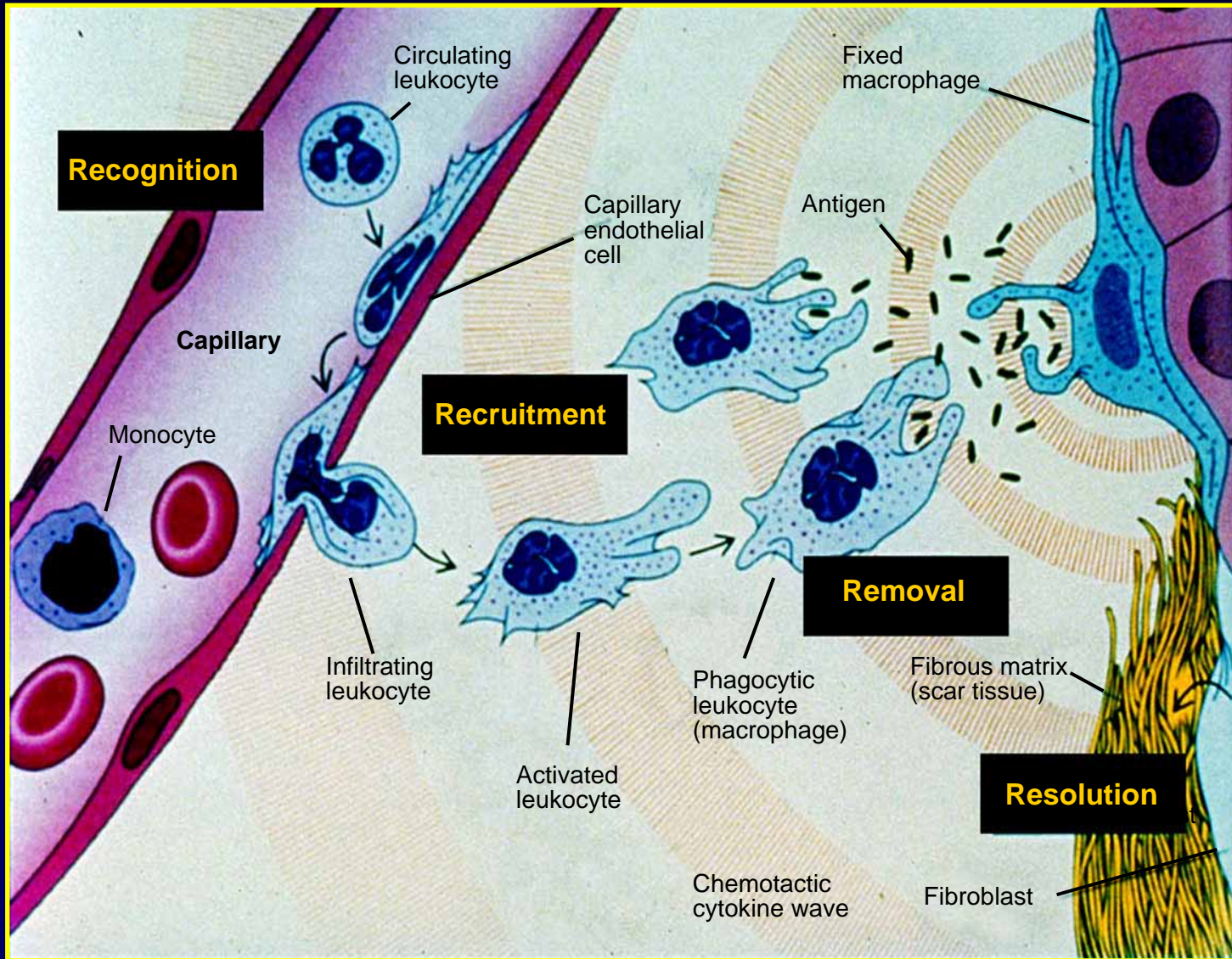
M.Wegener

M.Churg-Strauss

Polmonite eosinofila idiopatica

Connettivopatie

PATOGENESI

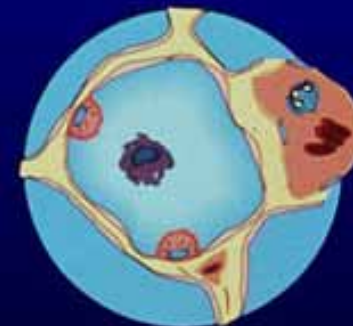


Th1

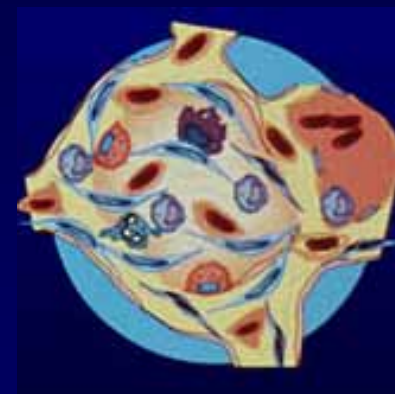
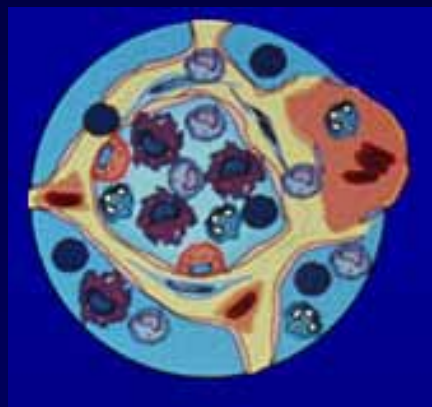
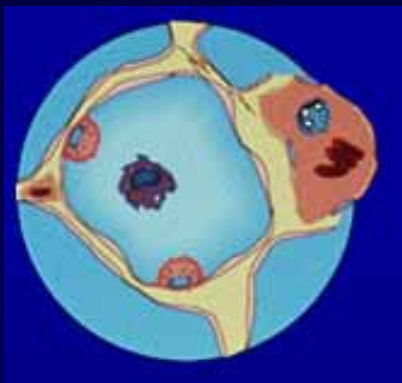
Aumento IFN- γ
IL-2
IL-12
IL-18

REMOVAL PHASE

Immunità
Cellulo-mediata



RESTITUTIO



Th2

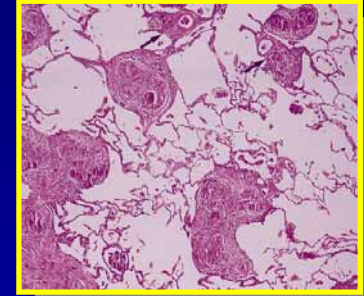
Aumento IL-4
IL-5
IL-10
IL-13

Immunità
Umorale

Attivazione
fibroblasti
Deposizione
matrice

FIBROSI

ANATOMIA PATOLOGICA



L' Interstiziopatia può manifestarsi come malattia:

. **GRANULOMATOSA** *DISTORSIONE* dell'interstizio

In genere si ha restituito, almeno parziale
(es. Sarcoidosi, Berilliosi, TBC miliare)

. **INFILTRATIVA** *DISTRUZIONE* dell'interstizio (es. IPF)

- . Danno Pneumociti I e II
- . Perdita di capillari
- . Proliferazione prevalente Pneumociti II
- . Migrazione cell.bronchiolari verso l'alveolo
- . Infiltrazione cellule infiammatorie
- . Edema infiammatorio
- . **Proliferazione fibroblasti e fibrosi**



SPESSORE
INTERSTIZIO

ANATOMIA PATOLOGICA

Il quadro terminale comune a tutte le patologie che progrediscono è l' Honeycombing (polmone a favo d'api).



FIBROSI E RIMANEGGIAMENTO

↓ COMPLIANCE

ALTERAZ. V/Q

↑ SPESSORE
ALV/CAP

↑ PREX PICCOLO
CIRCOLO

↓ ARMONICA VOL

CV

IPOSSIEMIA



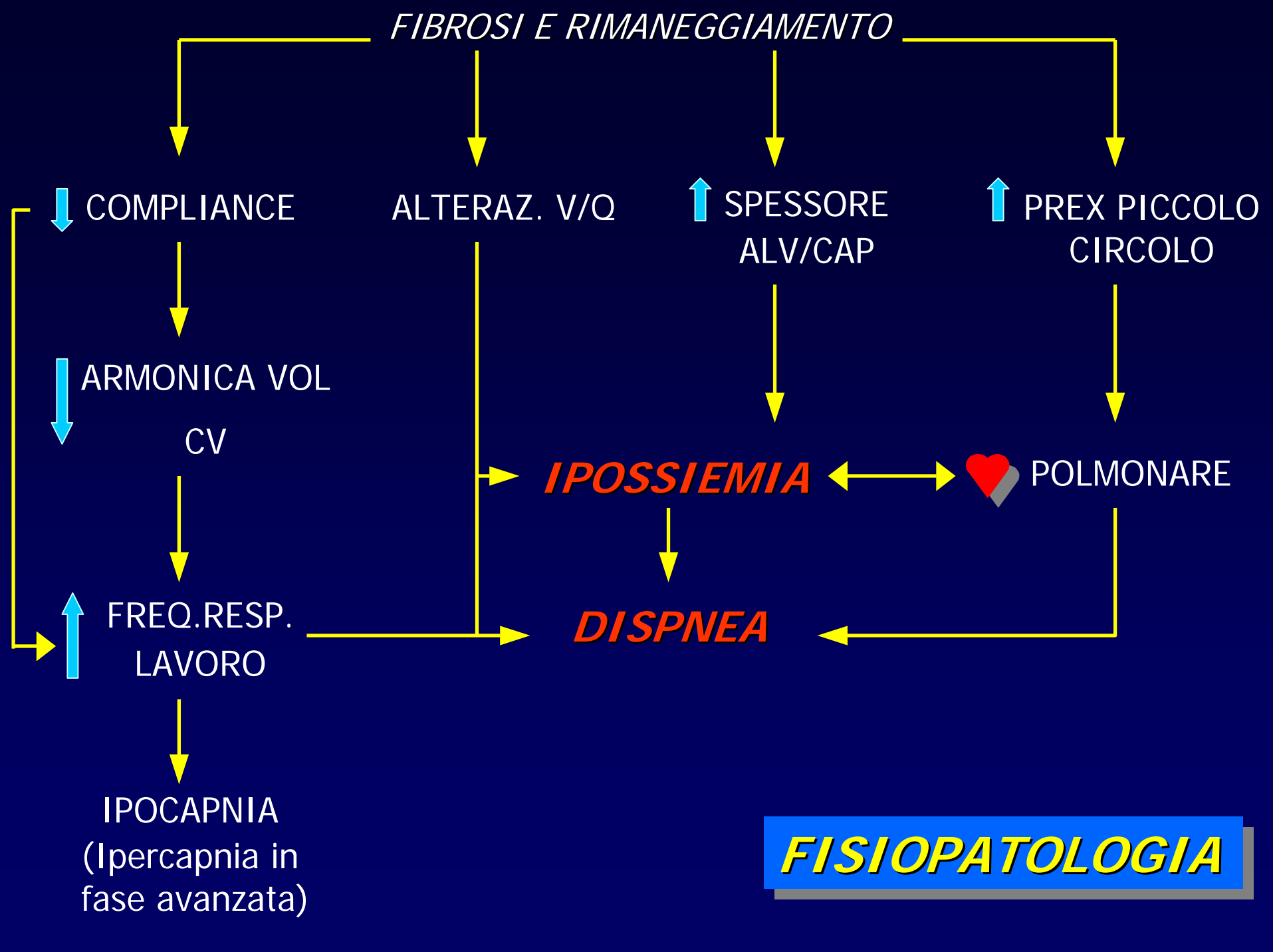
POLMONARE

↑ FREQ. RESP.
LAVORO

DISPNEA

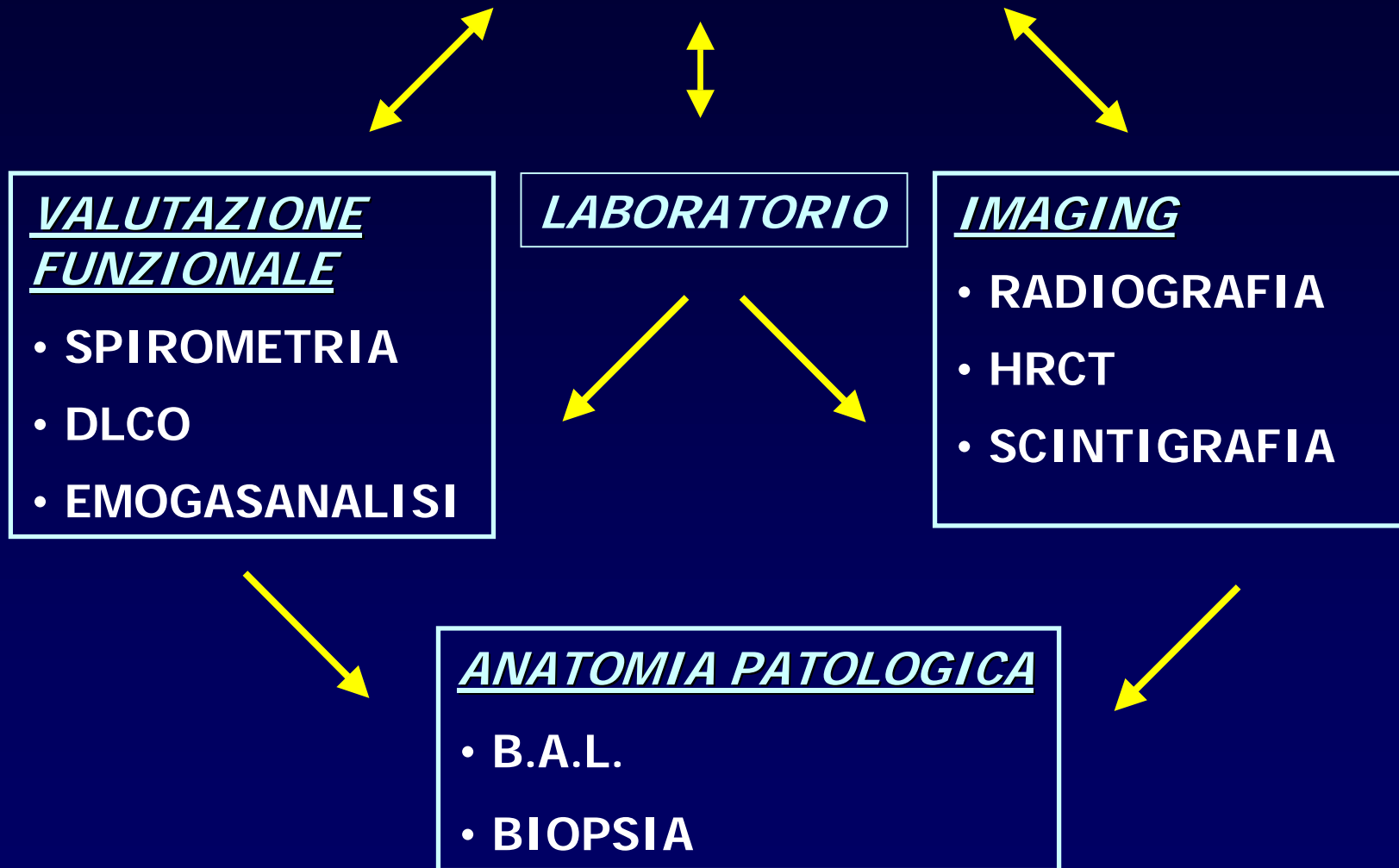
IPOCAPNIA
(Ipercapnia in
fase avanzata)

FISIOPATOLOGIA



PERCORSO DIAGNOSTICO

SOSPETTO CLINICO



SOSPETTO CLINICO

ANAMNESI

- ***FAMILIARE:*** es. Sarcoidosi, IPF
- ***FISIOLOGICA***
 - età e sesso: *Linfangiomiomatosi, IPF, Istiocitosi X, malattie del connettivo*
 - occupazionali: *alv.allergica, silicosi, asbestosi*
 - farmaci:** *amiodarone, metothrexate, ciclofosfamide, azatioprina, eroina, Ossigeno*
 - fumo : *Istiocitosi X, IPF, Goodpasture , sarcoidosi*
- ***PAT. REMOTA:*** *LES, A.Reumatoide, Sarcoidosi, Vasculiti*

SOSPETTO CLINICO - SINTOMI

Frequenti:

- Dispnea (in genere da sforzo)
- Tosse secca, stizzosa, persistente

Meno frequenti:

- Emottisi (LAM, Vasculiti)
- Dolore toracico (da PNX : LAM, Istiocitosi X,
Pleuritico: Connettivopatie)
- Febbricola, astenia, dolori muscolari, artralgie

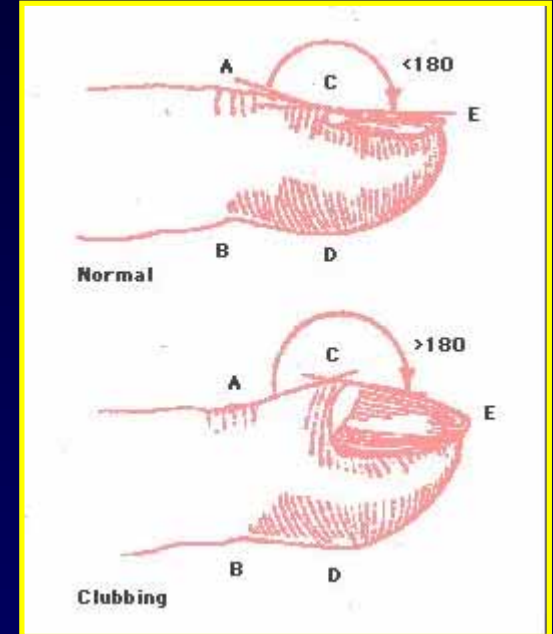
Extrapolmonari:

Secchezza oculare, artralgie, ematuria.

SOSPETTO CLINICO - ESAME OBIETTIVO

Toracico

- Crepitii secchi bibasali ("a velcro")
- Cianosi
- Segni di cuore polmonare
- Ippocratismo digitale (Clubbing)



Extratoracico

Rash cutaneo	Sarcoidosi, Connettivopatie, Vasculiti
Linfadenopatia	Linfomi, Sarcoidosi, HIV
Epatosplenomegalia	Sarcoidosi, Istiocitosi X, Connettivopatie
Sclerite	Sarcoidosi, Connettivopatie, LES, Vasculiti
Cheratocongiuntivite secca	Sjogren
Uveite	Sarcoidosi, Behcet
Fenomeno di Raynaud	Sclerodermia, IPF
Pericardite	Connettivopatie, Linfangite, Linfomi, Vasculiti
Ipertensione arteriosa	Vasculiti, Connettivopatie

ESAMI DI LABORATORIO

Utili per indirizzare la diagnosi ma raramente specifici

- ***Emocromo con formula leucocitaria***

es. Ipereosinofilia (Polmonite eosinofila; vasculite; reazione a farmaci)

- ***Tipizzaz. linfocitaria*** (Sarcoidosi → diminuzione CD4+ periferici)

- ***Esame chimico fisico urine***

es. Anomalie sedimento (connettivopatie, vasculiti, reazione a farmaci)

- ***Profilo epatico***

- ***VES, PcR, ACE*** (flogosi)

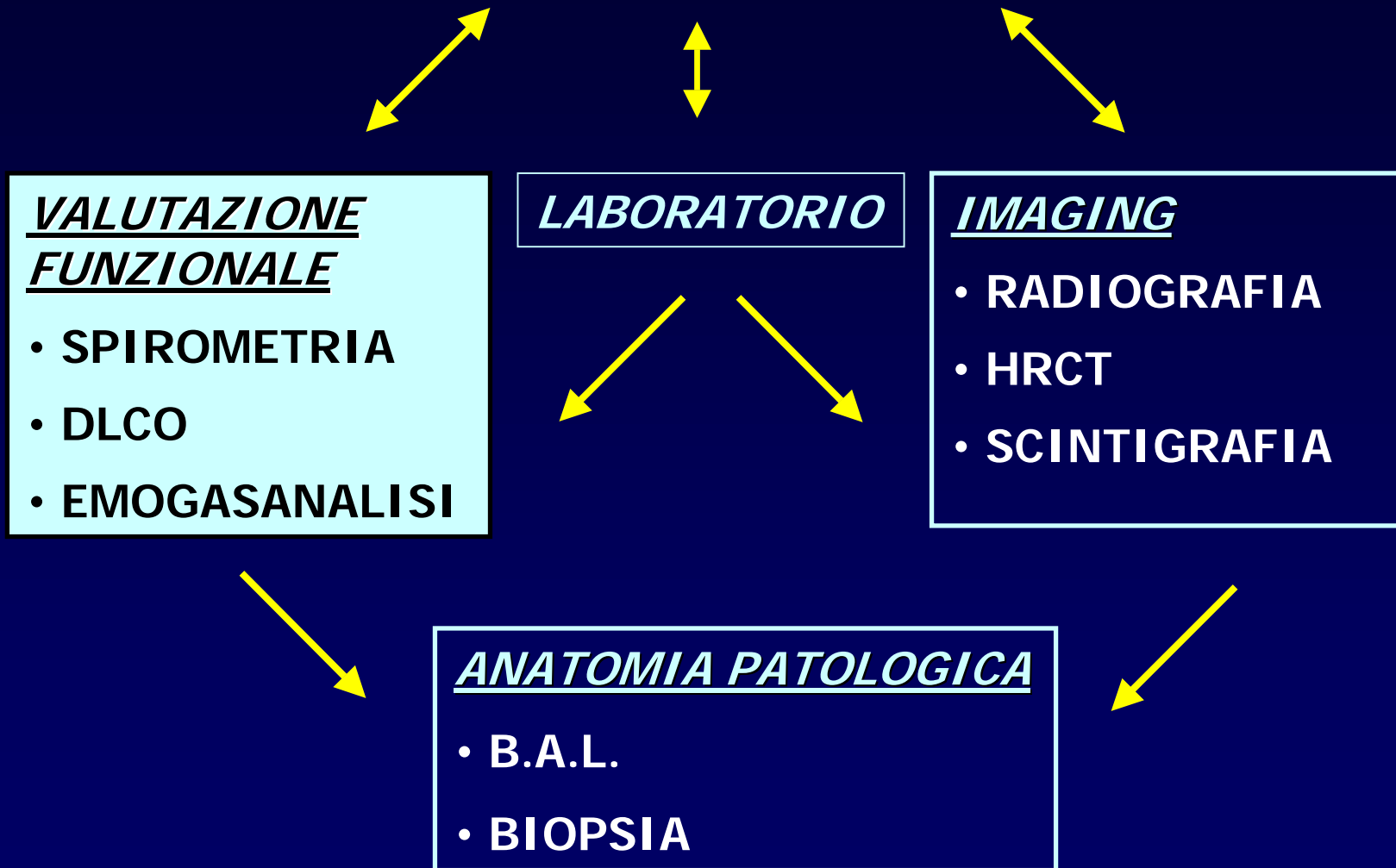
- ***ANCA*** (Wegener, Churg-Strauss, Poliangiite microscopica)

- ***WAALER-ROSE, F.R., ANA, ENA*** (connettivopatie)

- ***Precipitine*** (Alveolite allergica estrinseca)

PERCORSO DIAGNOSTICO

SOSPETTO CLINICO



PFV

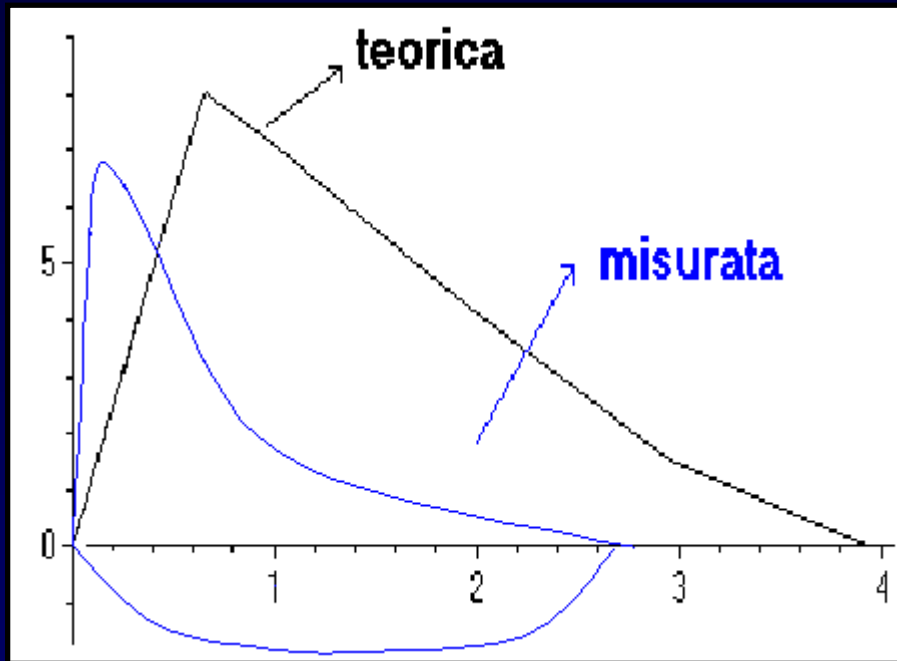
SPIROMETRIA: Quadro "classico" restrittivo

- Diminuzione della CPT ed "armonica" di tutti i volumi (VC, VRI, VRE, VR).
- *VEMS* diminuito; *VEMS/CV* normale o aumentato

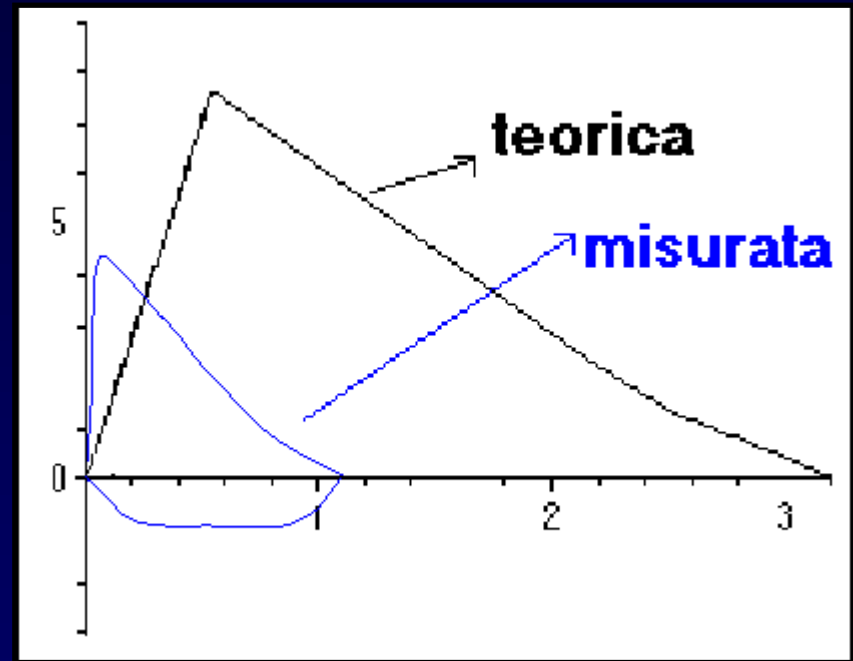
Talora puo' associarsi una quota ostruttiva (quadro misto; es. LAM, Istiocitosi X, Silicosi, Sarcoidosi) ^(14,15)

DLCO: diminuito; spesso già in fase precoce di malattia

Prove di funzionalità ventilatoria



Deficit ventilatorio ostruttivo



Deficit ventilatorio restrittivo

Emogasanalisi arteriosa

Quadro "classico" di esordio:

Ipossiemia con normo/ipocapnia

L'ipercapnia compare in fase avanzata



Valori di riferimento:

pH: 7.35-7.45

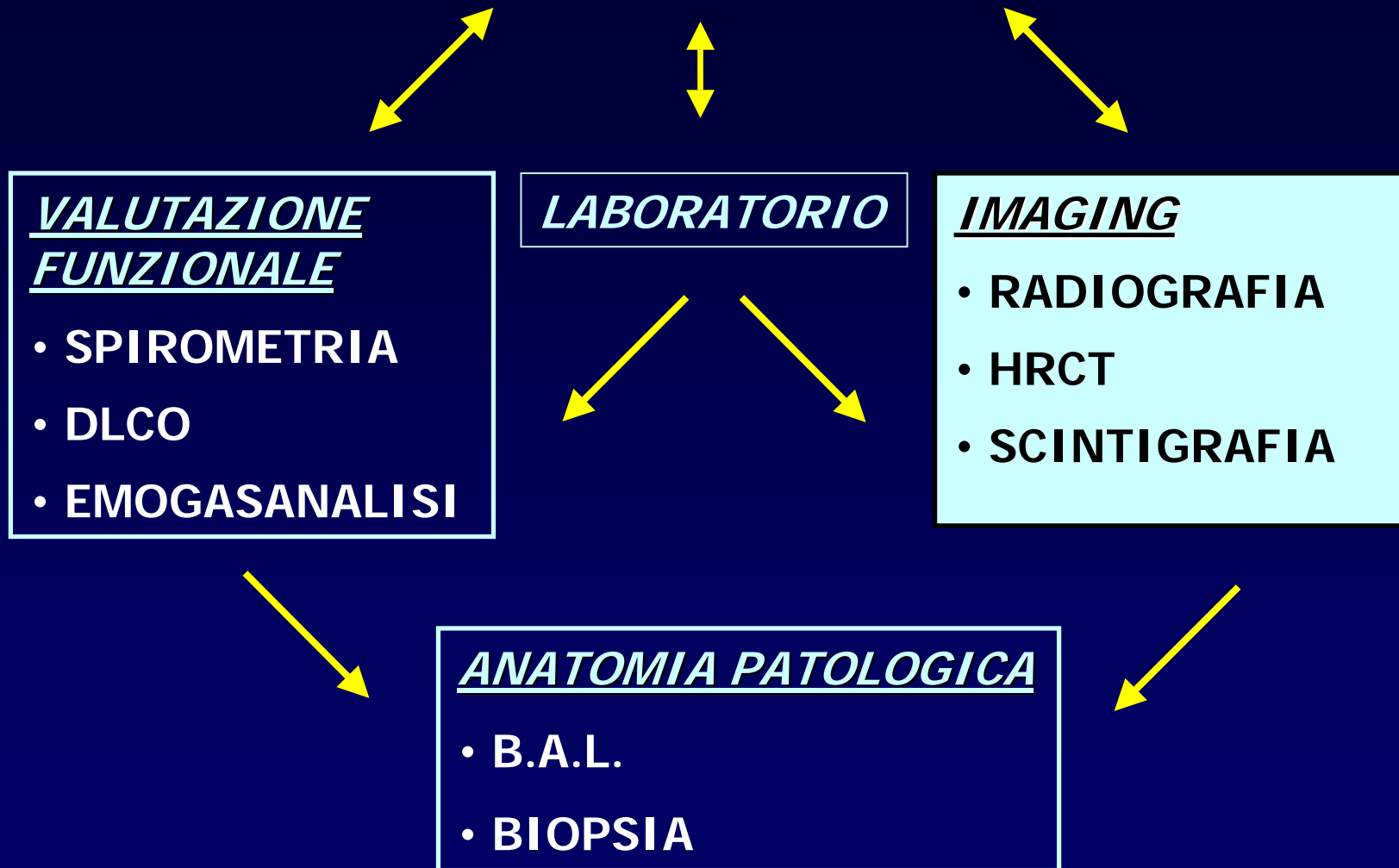
PaO₂: > 80 mmHg

PaCO₂: 35-45 mmHg

HCO₃⁻: 23-25 mmol/L

PERCORSO DIAGNOSTICO

SOSPETTO CLINICO



RX TORACE

Diagnosi di "Diffuse Parenchymal Lung Disease" (DPLD):

Sensibilità: 80% Specificità 82% (3;16; 18)

Specificità per malattia molto bassa, anche se associata al quadro clinico e sintomatologico.

PATTERN (2, 19, 20)

- Reticolare
 - Micronodulare/miliare
 - Nodulare
- } Reticolonodulare

RX TORACE

INSORGENZA LENTA

- . IPF
- . Sarcoidosi
- . Alveolite allergica in fase avanzata
- . Linfoangite carcinomatosa
- . Collagenopatie (Sclerod, A.Reumat)
- . Asbestosi
- . Radiazioni
- . Sarcoma di Kaposi

INSORGENZA ACUTA

- . Edema interstiziale da Insuff. ❤️
- . Polmoniti virali o da Mycoplasma
- . Polmonite Lupica acuta



Reticolare

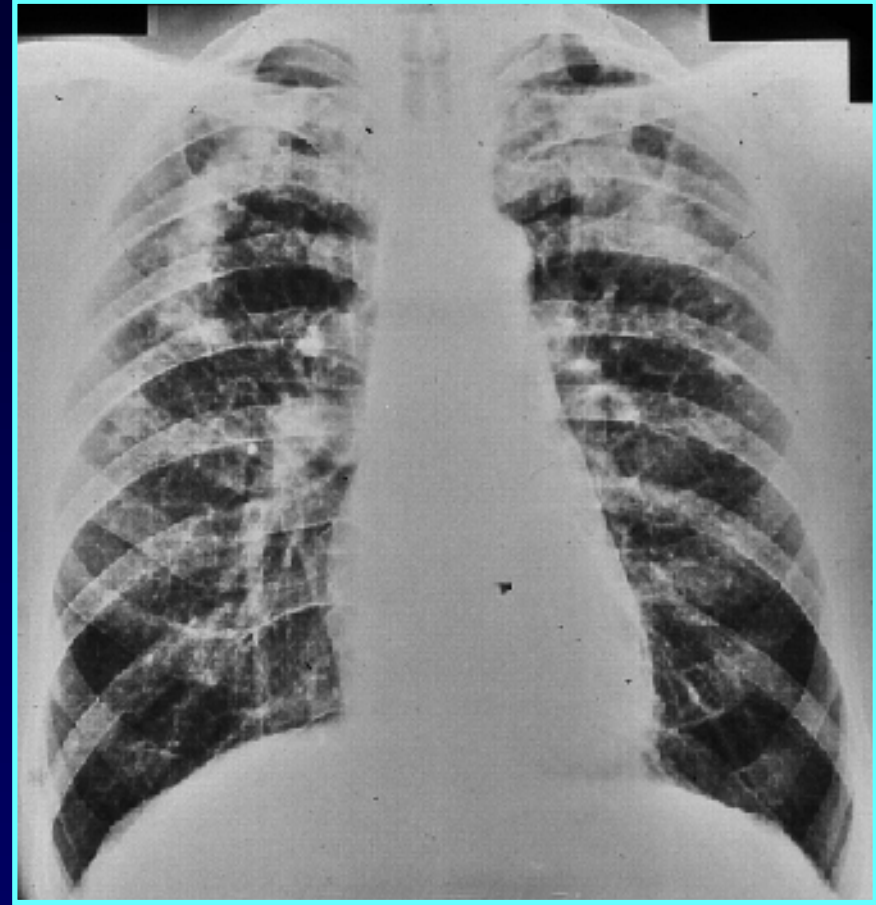
- . Pneumoconiosi (fasi iniziali)
- . TBC
- . Polmonite da *Pneumocystis carinii*

- . Microlitiasi alveolare
- . Granulomatosi da iniezione di talco



Micronodulare/Miliare < 1,5 mm

- . Pneumoconiosi
- . TBC
- . Vasculiti
- . Ca bronchiolo-alveolare
- . Metastasi
- . Sarcoidosi
- . Micosi



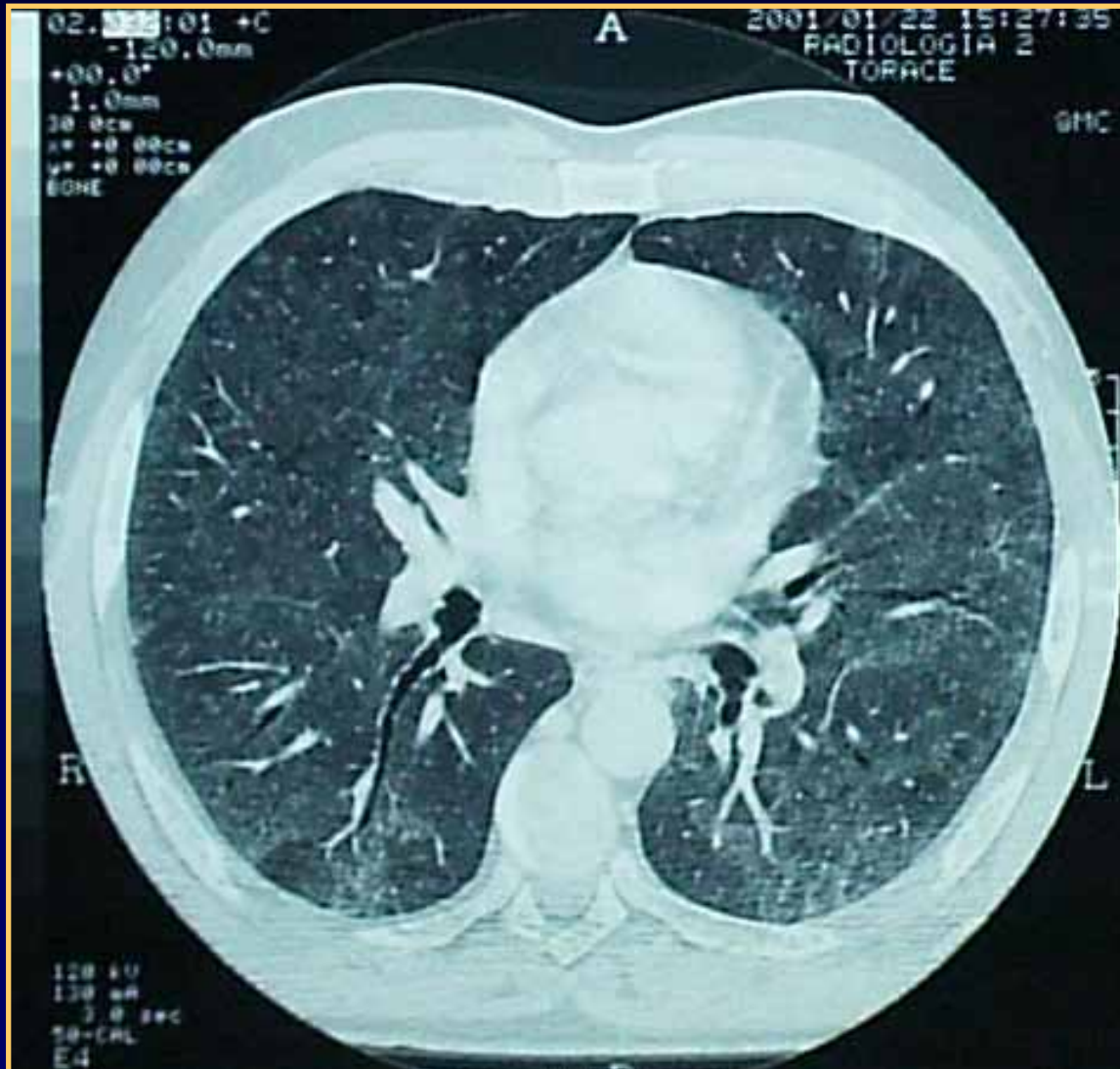
Nodulare >1cm

HRCT TORACE

Molto più sensibile (94%) ⁽¹⁶⁾ e specifica(99%) ^(3,17,21) della radiografia standard nella diagnosi di DPLD; permette di:

- . Rilevare interstiziopatie in pazienti sintomatici con *RX negativa (15% dei casi ⁽⁶⁸⁾) o dubbia.*
- . Descrivere accuratamente *l'aspetto morfologico* e la *topografia* delle lesioni (alta correlazione aspetti radiologici/istopatologici)
- . Guidare la scelta del *tipo e del sito di biopsia* polmonare ^(17,22)
- . Descrivere il *grado di attività* della malattia e la potenziale reversibilità del danno polmonare (ground glass) ^(23,27)
- . Se "letta" da un radiologo con esperienza specifica, associata ai dati clinico-laboratoristici ed alla broncoscopia, può permettere di *formulare una corretta diagnosi* con buona sensibilità e specificità, senza prelievo istologico. Es. UIP Sens. 78.5 Spec.90 ⁽¹¹⁾

Ground Glass *(Vetro smerigliato)*



IPF



Anomalie reticolari:

- "patchy"

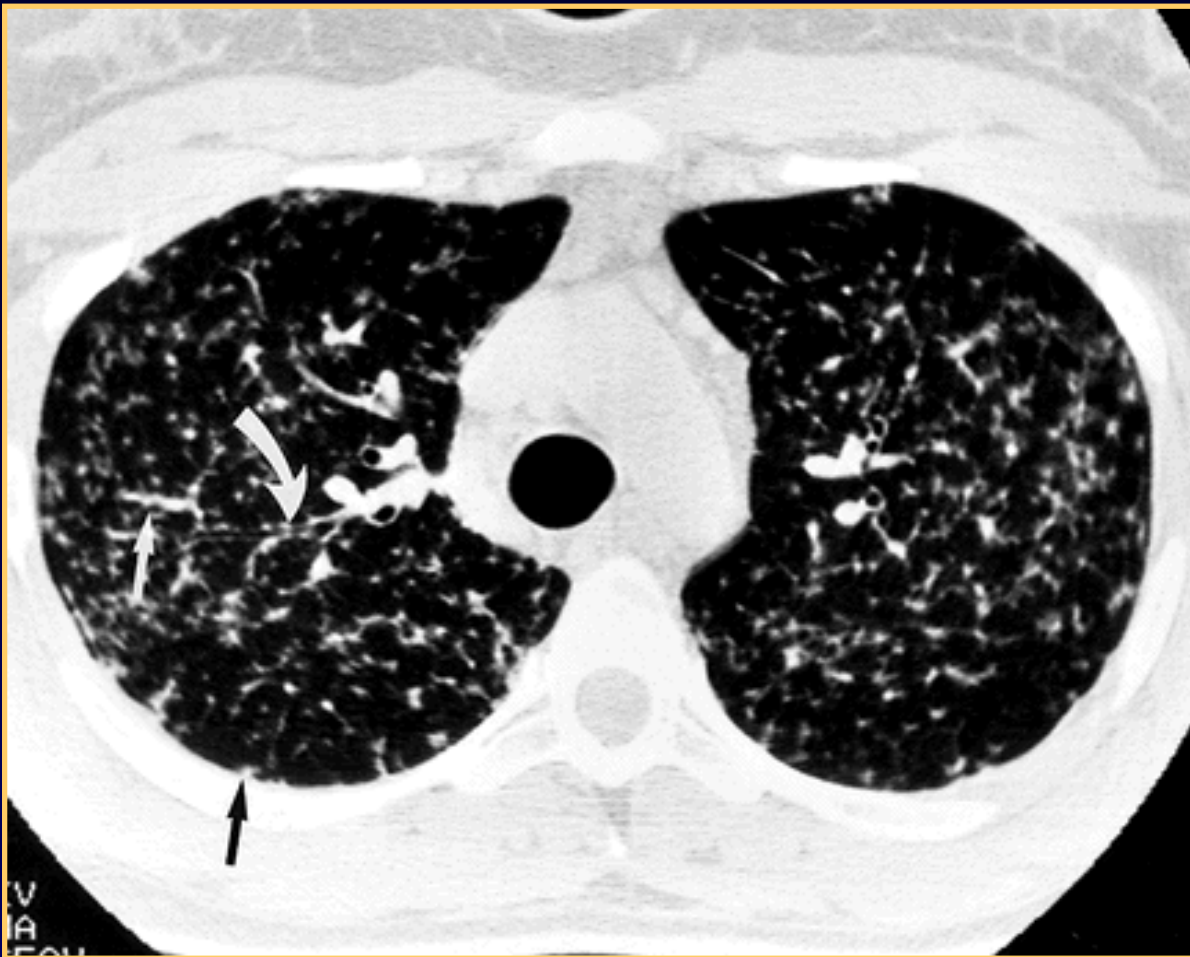
- prev. periferiche

- bibasali

- Bronchiectasie/Bronchiolectasie da trazione

- Zone di Ground Glass

Sarcoidosi



- . Lesioni prevalenti ai campi medio-superiori
- . Micronoduli peribroncovascolari e subpleurici
 - . Ispessimento dei setti interlobulari
- . Linfadenomegalia ilare e/o mediastinica

Istiocitosi X

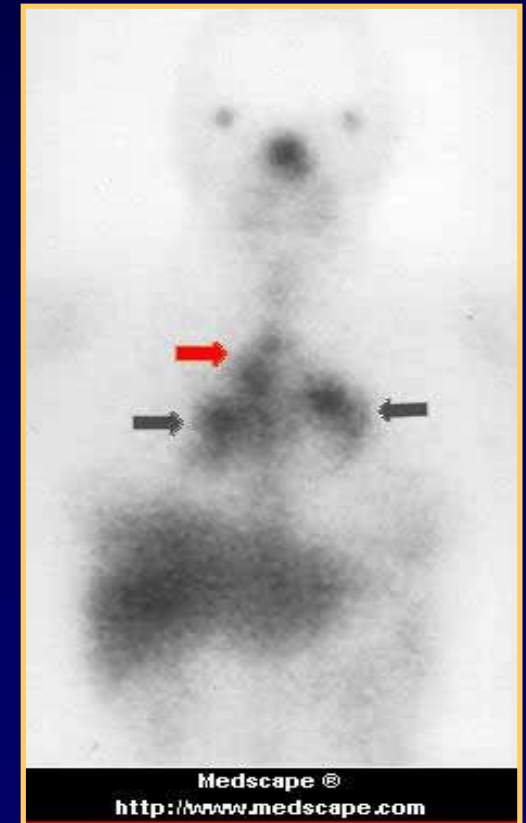


- . Cisti a parete sottile nell'intero parenchima
 - . Piccoli noduli interstiziali
- . Lesioni prevalenti ai lobi superiori

*SCINTIGRAFIA con Ga*₆₇*

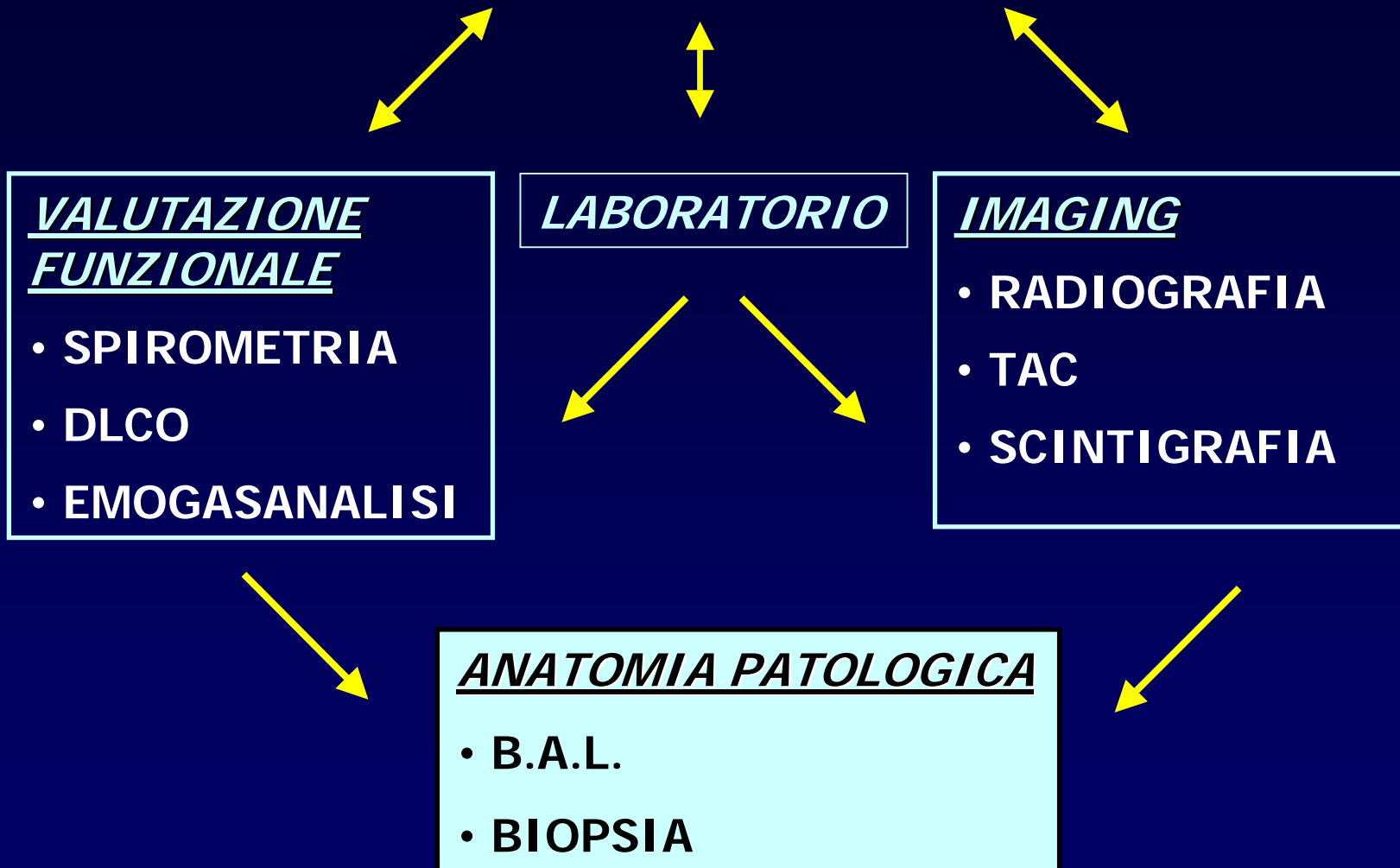
- . Altamente aspecifica, costosa; esposizione a radiazioni.
- . Unica valenza come complemento diagnostico nella sarcoidosi.

*SCINTIGRAFIA con neutofili I*₁₃₃* } Ricerca
PET



PERCORSO DIAGNOSTICO

SOSPETTO CLINICO



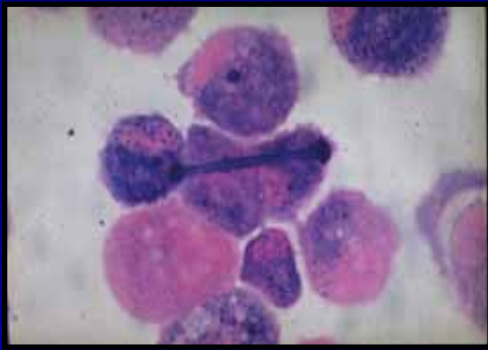
Lavaggio Bronchiolo Alveolare (B.A.L.)

3 iniezioni di 50 ml di fisiologica a 37°
con successivo recupero e centrifugazione.

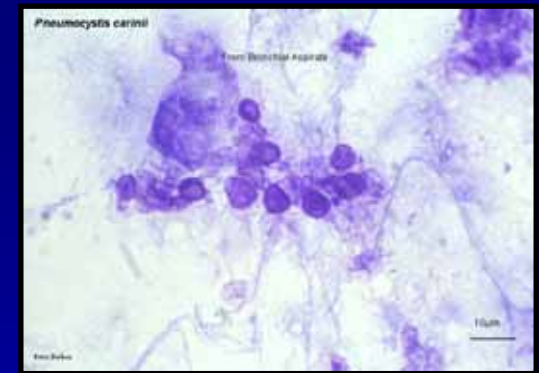
Supernatante: mediatori infiammazione

Cellule: N° assoluto e %, morfologia

Indagini Microbiologiche.



B.A.L.



- Per alcune DLPD puo' essere diagnostico da solo (es. polveri inorganiche) (29-32), neoplasie polmonari ed ematologiche (35-37), infezioni opportunistiche (33,34) , Istiocitosi X (45-47), proteinosi alveolare (41-44) .
- Per altre puo' esserlo, con buona sensibilità e specificità, se associato agli altri dati clinico-strumentali (es. Sarcoidosi, Alveolite allergica estrinseca, Malattie del collagene, IPF).

B.A.L.

L'alveolite è un denominatore comune di queste malattie.

Precede e poi sostiene il danno strutturale e funzionale dell'interstizio.

Può essere a diverso tipo di prevalenza cellulare:

- LINFOCITARIA** - Sarcoidosi (CD4+)
- Alveolite allergica (CD8+)
 - Collagenopatie
 - Asbestosi

- NEUTROFILA** - Fibrosi Polmonare Idiopatica
- ARDS
 - Collagenopatie
 - Asbestosi

- EOSINOFILA** - Polmonite cronica eosinofila
- Ipersensibilità a farmaci
 - Churg-Strauss

BIOPSIA

- Transbronchiale
- Toracoscopica
- Toracotomica
- Percutanea

- . Permette una diagnosi sicura
- . Deve essere eseguita, prima di cominciare la terapia, quando i dati clinici e strumentali non sono altamente suggestivi per una diagnosi certa.

La decisione di tipo, sito e dimensioni della biopsia dipendono da:

- Sospetto per specifica patologia (es. IPF biopsia toracotomica (11) , sarcoidosi transbronchiale)
- Distribuzione e dimensioni delle lesioni (HRCT)
- Performance status del paziente

BIOPSIA

TRANSBRONCHIALE

- . Spesso materiale insufficiente o inadeguato
- . Diagnostica solo nel 38-79% dei casi (48-53)
- . Sicura: PNX lieve 0,7/2% (50,54,56) emottisi > 50 ml 1% (50,54,55) ;
Mortalità 0,1% (56).

TORACOSCOPICA

- . Diagnostica (86-95%) (57,58)
- . Meno sicura vs Transbronchiale
- . Postoperatorio più breve e con minor morbidity vs Toracotomica (58)

TORACOTOMICA

- . Diagnostica (93-100%) (57,58)
- . Meno sicura vs transbronchiale (Anestesia generale; Complicanze 7%
Mortalità 1%) (59-62)

PERCUTANEA

- . Alta morbidity (PNX 50%) (66,67), mortalità 0,1-3,1 (63-65)
- . Elettiva per lesioni focali > 2 cm

TERAPIA

CAUSA NOTA

- Allontanamento dal fattore causale, se noto (es. A.A.E., Silice, Amiodarone, Istiocitosi X) + Sintomatica
- Antibiotica (TBC, pneumocisti)

CAUSA NON NOTA

CORTICOSTEROIDEA

CITOTOSSICA (Ciclofosfamide , Azatioprina, Methotrexate)

- . Gravi effetti collaterali (osteoporosi, Cushing / aplasia midollare
nefrotossicità, cancerogenicità)
- . Efficacia variabile per patologia e per singolo individuo (es. IPF/AAE acuta)
globalmente scarsa.
- . Frequenti recidive sospendendo o riducendo la terapia.

TERAPIA

TRAPIANTO

- . Pazienti selezionati che non rispondono alle terapie
- . Mortalità intra e postoperatoria elevata

"... vi è necessità di ricerche dirette a comprendere come le reti citochiniche guidino l'innescò, il mantenimento, la cronicizzazione ed il danno dell'infiammazione per terapie più mirate e razionali" .

AP Fishman

IMMUNOSOPPRESSIONE



IMMUNOMODULAZIONE

PROGNOSI

Molto variabile sia per la singola malattia che per il singolo paziente.

. Spesso decorso cronico progressivo con evoluzione fibrosante (IPF, Pneumoconiosi) e morte per insufficienza respiratoria.

. Talora acuto autolimitante o risolto dalla terapia (Sarcoidosi, AAE acuta, Proteinosi alveolare, Istiocitosi X, cause infettive).

Difficile identificare fattori prognostici al momento della diagnosi:

HRCT: fibrosi/ground glass

PFV

Emogasanalisi

B.A.L.

Debole potere predittivo

FOLLOW-UP

In genere viene eseguito con visite periodiche ed esami strumentali (prove di funzionalità respiratoria, emogasanalisi a riposo e sotto sforzo, radiografia del torace).

Altre indagini, più costose e più invasive (HRCT e BAL) vengono eseguite più di rado oppure in presenza di significativo ed imprevisto aggravamento delle condizioni cliniche.

L'intervallo di tempo tra un controllo e l'altro è definito sostanzialmente dal tipo di patologia e dalle condizioni cliniche del paziente, che guidano sempre nella programmazione del follow-up.

Bibliografia

1. Talmadge E King Jr “Approach to the patient with interstitial lung disease” UpToDate 2001
2. Stark P “Evaluation of diffuse lung disease by plain chest radiography” UpToDate 2001
3. Stark P “High resolution computed tomography of the lungs” Uptodate 2001
4. Jeffrey L Myers “Pathologic classifications of idiopathic interstitial pneumonias” UpToDate 2001
5. Talmadge E King Jr “Role of bronchoalveolar lavage in diagnosis of interstitial lung disease” UpToDate 2001
6. Talmadge E King Jr “The role of lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease” UpToDate 2001
7. BTS, Standards of care committee “The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease”; Thorax April 1999; 54 Suppl.1: S1-S28
8. Schwarz, MI, King, TE Jr “Interstitial lung disease”, 2nd ed, Mosby-year book Inc, Philadelphia, 1993.
9. Thurlbeck, WM, Miller, RR, Muller, NL, et Al. “Diffuse diseases of the lung. A team Approach”, BC Decker, Philadelphia 1991.
10. NHLI “Respiratory disease. Report on problems, research, approaches, needs. Washington: DHEW (NIH), 1972; 73-432
11. ATS Monography “New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis” 2000

12. Soler P, Moreau A, Basset F et Al. "Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic/Langerhan's cells. *AmRev Respir Dis* 1989; 139: 1112-1117
13. Donaghy M, Rees AJ. "Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983; 1390-1392
14. Harrison BDW, Shaylor JM, Stokes TC et Al "Airflow limitation in sarcoidosis: a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991; 85: 59-64
15. Taylor JR, Colby TV, Raffin TA "Lymphangioliomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *NEJM* 1990; 323: 1254-1260
16. Padley SPG, Alder B, Muller NL "High resolution computed tomography of the chest: current indications. *Jthorac Imaging* 1993; 8:189-199
17. Mathieson, JR, Mayo, JR, Staples, CA, Muller, NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989; 171:111.
18. Muller, NL, Miller, RR. State of the art: Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. Part one. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1206.
19. Felson, B. A new look at pattern recognition of diffuse pulmonary disease. *AJR* 1979; 133:183.
20. Genereux, GP. Radiologic assessment of diffuse lung disease. In: *Radiology, Diagnosis, Imaging, Intervention*, Taveras and Ferrucci, (Eds), JP Lippincott, Philadelphia, 1992, Chapter 53, Vol 1: 1-18.

21. Epler, GR, Mcloud, TC, Gaensler, EA, et al. "Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease" N Engl J Med 1978; 298:934
22. Muller NL, Miller RR, Webb WR, et al "Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation". Radiology 1986; 160: 585-588
23. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. "The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. Am Rev Resp Dis 1993; 148: 1076-1082
24. Hansell DM, Wells AU "Evaluation of fibrosing alveolitis with high resolution computed tomography; clinical application and scientific insights" J Thorac Imaging 1996;11: 231-249
25. 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
26. Leung AN, Miller RR, Muller NL "Parenchymal opacification in chronic infiltrative lung diseases: CT-Pathologic correlation" Radiology 1993; 188:209-214
27. Lee JS, Im J-G, Ahn JM "Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground glass attenuation at high resolution CT. Radiology 1992; 184:451-454
28. ATS, ERS "Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement" Am J Respir Critical Care Med 2001,; 161:646-664
29. Bignon J, Atassi K, Jaurand MC, *et al.* Etude cytologique et biochimique du liquide du lavage bronchoalveolaire (LBA) dans la fibrose pulmonaire idiopathique et l'asbestose. *Rev Fr Mal Respir* 1978;6:353-358.

30. Davison AG, Haslam PL, Corrin B, *et al.* Interstitial lung disease and asthma in hard-metal workers: bronchoalveolar lavage, ultrastructural, and provocation tests. *Thorax* 1983;**38**:119-128.
31. Forni A. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of hard metal disease. *Science Total Environ* 1994;**150**:69-76.
32. 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.
33. Agostini G, Semezato G. Does analysis of bronchoalveolar lavage fluid provide a tool to monitor disease progression or to predict survival in patients with HIV-1 infection? *Thorax* 1994;**49**:848-851.
34. Baughman RP. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host. *Thorax* 1994;**49**:3-7
35. 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
36. Drent M, Wagenaar SS, Mulder PH, *et al.* Bronchoalveolar lavage fluid profiles in sarcoidosis, tuberculosis, and non-Hodgkin's and Hodgkin's disease. An evaluation of differences. *Chest* 1994;**105**:514-519
37. 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

38. Akoun GM, Cadranel JL, Rosenow EC III, *et al.* Bronchoalveolar lavage cell data in drug-induced pneumonitis. *Allergie Immunol* 1992;**23**:245-252.
39. 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
40. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Piard F, *et al.* Nilutamide pneumonitis: a report on eight patients. *Thorax* 1992;**47**:622-627
41. 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
42. Martin RJ, Coalson JJ, Rogers RM, *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis: the diagnosis by segmental lavage. *Am Rev Respir Dis* 1980;**121**:819-825
43. Costello JF, Moriarty DC, Branthwaite MA, *et al.* Diagnosis and management of alveolar proteinosis: the role of electron microscopy. *Thorax* 1975;**30**:121-132
44. du Bois RM, McAllister WA, Branthwaite MA. Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10-year period. *Thorax* 1983;**38**:360-363
45. 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
46. 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
47. Uebelhoer M, Bewig B, Sternberg 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.

48. Fechner RE, Greenberg SD, Wilson RK, *et al.* Evaluation of transbronchial biopsy of the lung. *Am J Clin Pathol* 1977;**68**:17-20
49. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, *et al.* Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;**123**:280-285
50. Mitchell DM, Emerson CJ, Collins JV, *et al.* Transbronchial lung biopsy with the fiberoptic bronchoscope: analysis of results in 433 patients. *Br J Dis Chest* 1981;**75**:258-262
51. Haponik EF, Summer WR, Terry PB, *et al.* Clinical decision making with transbronchial lung biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1982;**125**:524-529
52. Ellis JH. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope: experience with 107 consecutive cases and comparison with bronchial brushing. *Chest* 1975;**68**:524-532
53. Zavala DC. Transbronchial biopsy in **diffuse** lung disease. *Chest* 1978;**73**:727-733
54. Andersen HA. Transbronchoscopic lung biopsy for **diffuse** pulmonary diseases. Results in 939 patients. *Chest* 1978;**73**:734-736
55. Herf SM, Suratt PM, Arora NS. Deaths and complications associated with transbronchial lung biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1977;**115**:708-711
56. Simpson FG, Arnold SG, Purvis A, *et al.* Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the United Kingdom. *Thorax* 1986;**41**:311-317
57. Bensard DD, McIntyre RC, Waring BJ, *et al.* Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993;**103**:765-770
- 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**:99-10

59. 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
60. 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
61. Gaensler EA, Moister MVB, Hamm J. Open lung biopsy in **diffuse** pulmonary disease. *N Engl J Med* 1964;**270**:1319-1331.
62. Warner DO, Warner MA, Divertie MB. Open lung biopsy in patients with **diffuse** pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988;**137**:90-94
63. Smith WG. Needle biopsy of the lung: with special reference to **diffuse** lung disease and the use of a new needle. *Thorax* 1964;**19**:68-78.
64. Woolf CR. Application of aspiration lung biopsy with a review of the literature. *Chest* 1954;**25**:286-301.
65. Adamson JS, Bates JH. Percutaneous needle biopsy of the lung. *Arch Intern Med* 1967;**119**:164-169
66. Zavala DC, Bedell GN. Percutaneous lung biopsy with a cutting needle. An analysis of 40 cases and comparison with other biopsy techniques. *Am Rev Respir Dis* 1972;**106**:186-193
67. Boylen CT, Johnson NR, Richters V, *et al.* High speed trephine lung biopsy. Methods and results. *Chest* 1973;**63**:59-62
68. Epler GR *et Al.* "Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease" *NEJM* 1978; 298:934

69. Rare diseases 9: Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis Abdellatif Tazi, Paul Soler, and Allan J Hance Thorax 2000; 55: 405-416
- 70 Mossman BT, Churg A
Meccanismi in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998 May;157(5 Pt 1):1666-80. Review.
- 71 Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Related Articles
Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. Radiology. 1991 Apr;179(1):123-32.