

İDİYOPATİK İNTERSTİYEL PNÖMONİLER

IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS

Derya Gümürdülü

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

e-mail: gumurdulu@yahoo.com

DOI: 10.5578/tbc.2017.013

Özet

İdiyopatik interstiyel pnömoniler (İİP) etyolojisi bilinmeyen, heterojen bir grup hastalıktır. İİP'ye doğru tanı koyabilmek için, klinik ve fizyolojik bulguların, radyolojik görünümün ve histolojik bulguların birlikte değerlendirildiği, bir multidisipliner yaklaşıma ihtiyaç vardır. İİP sınıflandırması, 40 yıl önce ilk tanımlandığından beri, çeşitli revizyonlar geçirmiştir. Son revizyon 2013'te yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmada, temel antiteler korunmuş ve başlıca, nadir ve sınıflandırılmayan İİP olarak gruplandırılmıştır. Plöroparankimal fibroelastozis sınıflandırmaya yeni girmiş ve lenfoid interstiyel pnömoni ile birlikte nadir İİP olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca bu sınıflandırmada, yoğun multidisipliner tartışmaya rağmen tanı konulamayan olgular "sınıflandırılmayan" grubunda yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik interstiyel pnömoni, sınıflandırma, multidisipliner yaklaşım

Abstract

Idiopathic interstitial pneumonias (IIP) are a heterogeneous group disease characterized by unknown aetiology. Establishment of a correct diagnosis of a distinct IIP requires a multidisciplinary approach integrating clinical presentation, physiological data, radiological appearance and histological findings. The classification of IIP has undergone several revisions since the initial description of 40 years ago, and the most recent version was published in 2013. In the updated classification, the major entities have been preserved and grouped into major, rare and unclassifiable IIP. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis has been newly included and classified together with lymphoid interstitial pneumonia in rare group. In this classification, a subset of cases, a final diagnosis cannot always be achieved despite extensive multidisciplinary discussion, are considered "unclassifiable".

Keywords: Idiopathic interstitial pneumonia, classification, multidisciplinary approach

İnterstiyel akciğer hastalığı, öksürük ve/veya nefes darlığına neden olan, radyolojik olarak bilateral, anormal opasitelerin görüldüğü, birbiriyle ilişkisi olmayan, geniş bir hastalık grubunu ifade eder. Akciğer ile ilişkili morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerindedir (1) (Tablo 1).

İdiyopatik interstiyel pnömoni (İİP) inflamasyonla birlikte ilerleyici interstiyel fibrozis ile karakterize, nispeten nadir, etyolojisi bilinmeyen bir gruptur. İİP diffüz ve bilateral bir süreçtir. Bu gruptaki her bir hastalıkta akciğer parankimi çeşitli reaksiyon paternleri gösterir. Bu paternler spesifik değildir, sıklıkla birbirleriyle ve diğer patolojiler ile karışır. Örneğin usual interstiyel pnömoni paterninin skleroderma, romatoid artrit, polimiyozit ve dermatomiyozit gibi kollajen doku hastalıkları, asbestosis, kronik hipersensitivite pnömonisi gibi hastalıklarda da görülebileceği unutulmamalıdır. Doğru tanı

Tablo 1. İnterstiyel akciğer hastalıkları

İdiyopatik interstiyel pnömoniler
Çevresel ve mesleki hastalıklar
Pnömokonyozlar (asbestoz, silikozis)
Ekstrinsik allerjik alveolit
Sistemik hastalıklar
Kollajen doku hastalıkları
Sarkoidoz
Wegener granülomatozis
Tuberoskleroz (LAM)
İlaç reaksiyonları (amiodaron, metotreksat, bleomisin)
Nadir görülen hastalıklar
Pulmoner alveoler proteinozis
Pulmoner histiyositozis
Pulmoner eozinofili
İdiyopatik pulmoner hemosiderozis

Tablo 2. İdiyopatik interstisyel pnömoni sınıflandırması (8,9)

Katzenstein (1998)	ATS/ERS (2002)* klinik tanı	Histopatolojik patern
Usual interstisyel pnömoni (UIP)	İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)	Usual interstisyel pnömoni (UIP)
Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)/ respiratuar bronşiolitis interstisyel akciğer hastalığı (RBİLD)	Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)/respi- ratuar bronşiolitis interstisyel akciğer hastalığı (RBİLD)	Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)/respi- ratuar bronşiolitis interstisyel akciğer hastalığı (RB-İLD)
Akut interstisyel pnömoni (AİP)	Akut interstisyel pnömoni (AİP)	Diffüz alveoler hasar (DAD)
Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)	Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) Kriptojenik organizasyona giden pnömoni (KOP) Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP)	Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) Organizasyona giden pnömoni (OP) Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP)

* American Thoracic Society/European Respiratory Society.

için biyopsi bulgularının mutlaka klinik, radyolojik, laboratu-
ar bulguları ile korele edilmesi gereklidir ve bu da ancak iyi
bir patolog, klinisyen ve radyolog işbirliği yani multidisipliner
yaklaşım ile sağlanabilir. Tanıda altın standart “dinamik en-
tegre yaklaşım”dır (2).

Multidisipliner yaklaşım biyopsinin önemini azaltmaz.
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) bulgula-
rının tipik olduğu olgularda biyopsiye gerek yoktur. Ancak
HRCT’nin tipik olmadığı olgularda açık akciğer biyopsisi
yapılmalıdır. Günümüzde video-yardımlı torakoskopik akci-
ğer biyopsisi (VATS) ile, minimal invaziv yaklaşımla kostaları
ayırılmadan, küçük insizyonlar yaparak çok sayıda ve nispeten
büyük doku örnekleri elde edilir. Alınan materyal 4 cm’den
büyük olmalı, en az üç interlobüler septum içermelidir. Bir-
den fazla lobdan, bal peteği görünümünde alanlar ile daha
az etkilenmiş görünen alanların geçiş bölgesinden alınma-
lı, makroskopik olarak patolojik görünen tüm farklı alanlar
örneklenmelidir. Lingula ve sağ orta lobdan alınmamalıdır
(2-5).

Klasik forceps bronkoskopik biyopsi İİP’de tanısal de-
ğildir. Sarkoidoz, neoplazi ve spesifik enfeksiyonların dışlan-
masında yardımcı olabilir. Son yıllarda transbronşiyal kryo
biyopsinin İİP’de önemli bir yeri olduğu, açık biyopsiye al-
ternatif olabileceği bildirilmektedir. Kryo biyopsi ile en az 5
mm boyutunda doku elde edilebilmekte ve ezilme artefaktı
içermemektedir (3,6).

İnterstisyel pnömoniler ilk olarak 1974’de Liebow ta-
rafından tanımlanmıştır (7). 1998’de Katzenstein sınıflan-
dırılmasından sonra, “American Thoracic Society (ATS)” ve
“European Respiratory Society (ERS)” 2002’de İİP’leri klinik
bulgular, patoloji ve radyolojik özelliklerine göre sınıflandı-
rılmıştır (8,9) (Tablo 2).

Bu sınıflama 2013 yılında tekrar gözden geçirilmiş, başlı-
ca, nadir ve sınıflandırılmayan olarak üç ana grupta toplan-
mıştır (Tablo 3). Başlıca görülen İİP’de üç grupta de-
ğerlendirilmiştir (Tablo 4).

Tablo 3. 2013 yılında revize edilmiş idiyopatik interstisyel pnö-
moni sınıflandırması (2)

Başlıca idiyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik pulmoner fibrozis
İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni
Respiratuar bronşiolitis interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni
Kriptojenik organizasyona giden pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik lenfoid interstisyel pnömoni
İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis
Sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler

Tablo 4. Başlıca İİP grupları (2)

Kategori	Klinik, radyolojik patolojik tanı	Radyolojik ve/veya patolojik morfolojik patern
Kronik fibrozis ile giden İİP	İdiyopatik pulmoner fibrozis İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni	Usual interstisyel pnömoni Nonspesifik interstisyel pnömoni
Sigara ilişkili İİP	Respiratuar bronşiolitis interstisyel akciğer hastalığı Deskuamatif interstisyel pnömoni	Respiratuar bronşiolitis Deskuamatif interstisyel pnömoni
Akut/subakut İİP	Kriptojenik organizasyona giden pnömoni Akut interstisyel pnömoni	Organizasyona giden pnömoni Diffüz alveoler hasar

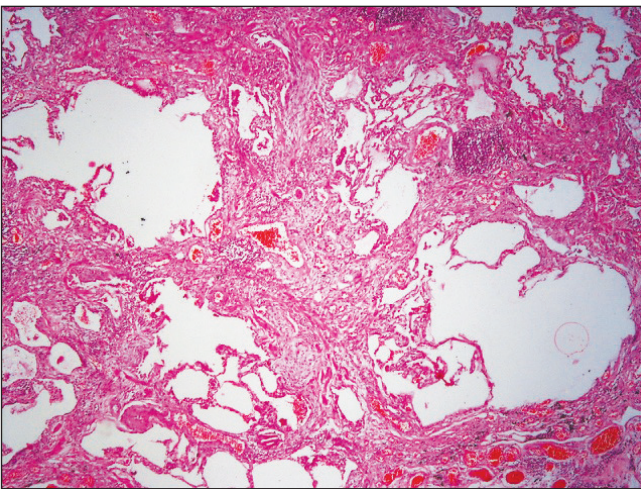
Kronik Fibrozis ile Giden İİP İdiyopatik pulmoner fibrozis/ Usual interstisyel pnömoni (İPF/ÜİP)

Usual interstisyel pnömoni (ÜİP) İİP'lerin en sık görülen tipidir, olguların %60'dan fazlasını oluşturur. Akciğerin histopatolojik olarak değişken görünümü karakteristiktir. Fibrozis ve inflamatuvar değişiklikler gösteren akciğer parankim alanlarına komşu olarak, erken tutulum gösteren ya da tamamen normal parankim alanları vardır, buna "temporal-zamansal heterojenite" denmektedir (Resim 1). Fibrozis genellikle subplevral ve paraseptaldır. Fibrozisin erken dönemlerinde genellikle, gevşek bağ dokusu ile karışık, içi fibroblastlar ya da miyofibroblastlar içeren odaklar (fibroblastik odaklar), tip 2 pnömosit hiperplazisi, düz kas hiperplazisi, alveollerde bronşiyalizasyon ve skuamöz metaplazi de görülür (Resim 2). Fibrozis ilerleyerek skarlaşma ve mukus veya inflamatuvar hücreler içeren kistik alanların oluşturduğu bal peteği görünümü ile sonuçlanır (Resim 3). Akut alevlenme dönemlerinde diffüz alveolar hasar veya organizasyona giden pnömoni tablosu da eklenir. İPF sıklıkla solunum yetmezliği sonucu ölüme yol açan ilerleyici bir hastalıktır ve ortalama yaşam 4 yıldan daha kısadır (1-4,10-12).

Klinik olarak İPF düşünülen olgular için HRCT ve histolojik paterne dayalı tanısal bir algoritma önerilmektedir. HRCT bulgularına göre ÜİP paternleri 3 tanı düzeyinde (ÜİP, olası İİP, ÜİP ile uyumlu değil), patolojik tanıya göre 4 tanı düzeyinde (ÜİP, büyük ihtimalle/probable-ÜİP, olası/possible-ÜİP, ÜİP değil) değerlendirilmektedir. İPF tanısı interstisyel hastalığa yol açan diğer nedenlerin dışlanmasını gerektirir (2) (Tablo 1).

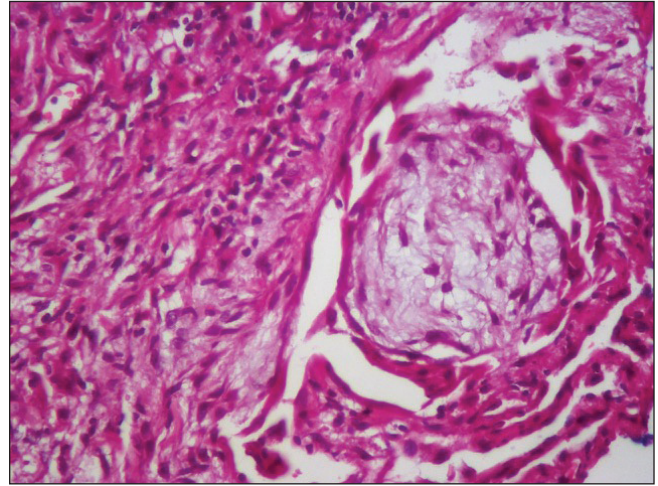
İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)

Katzenstein tarafından tanımlanan NSİP, farklı bir klinik antite olarak kabul edilmektedir. NSİP paterni yalnızca idiyopatik değil, kollajen vasküler hastalıklar, hipersensitivite pnömonisi, ilaç toksisitesi ve ailesel pulmoner fibrozis gibi hastalıklarda da görülebilir. Multidisipliner yaklaşım tanıda

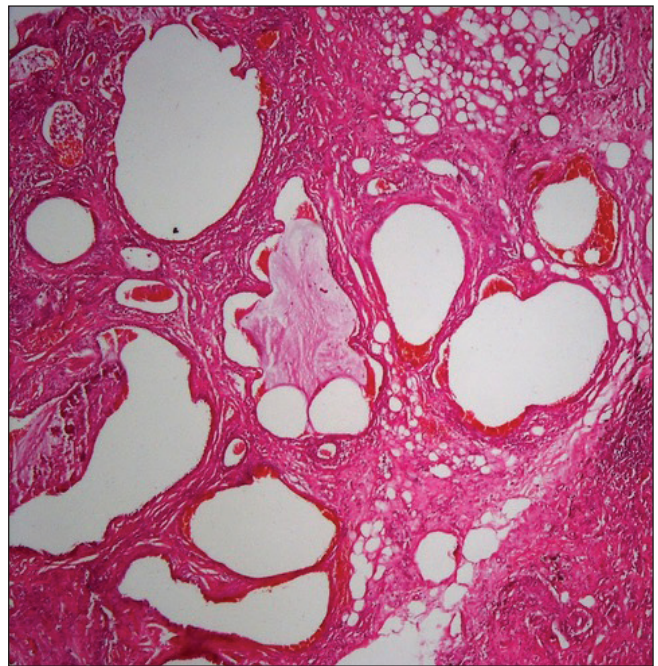


Resim 1. ÜİP paterni; normal akciğer parankim alanları yanı sıra belirgin interstisyel fibrozis, düz kas hiperplazisi alanları (HE x40).

büyük önem kazanmaktadır. HRCT'de bilateral buzlu cam görünümü, bronşiektazi ve bronşiektazi ile birlikte düzensiz retiküler opasiteler vardır. Subplevral tutulum olmaması NSİP'i ÜİP'den ayırmada yardımcıdır. Histopatolojik olarak temporal heterojenite ile karakterize olan ÜİP'nin aksine NSİP'de interstisyel fibrozis ve inflamasyon diffüz ve uniformdur. Fibroblastik odaklar ve bal peteği görünüm yoktur. Olguların çoğu fibrotik NSİP iken az sayıda olguda sellüler NSİP patern de görülür. Prognoz değişkendir, olguların bir kısmı tedaviye iyi yanıt verir veya stabil giderken bazı olgular son evre fibrozis ve ölümlü sonuçlanmaktadır (1-4,10-12).



Resim 2. ÜİP'te fibroblastik odak (HE x200).



Resim 3. ÜİP'te alveol boşluklarının kistik genişlemesi ile karakterize bal peteği görünümü (HE x40).

Sigara ilişkili İİP**Respiratuar bronşiyolitis interstisyel akciğer hastalığı (RB-İLD)**

Respiratuar bronşiyolitis sigara içenlerde sık görülen bir durumdur. Çok az hastada interstisyel akciğer hastalığı gelişir (RB-İLD). Tipik HRCT bulguları buzlu cam opasiteler ve sentrilobüler nodüllerdir. Akciğer biyopsisi olmaksızın tanı konulabilmektedir. Hastalığın gidişi değişkendir, hastaların az bir kısmında sigaranın bırakılmasına rağmen progresyon görülmektedir (1-4,10-12).

Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)

Sigara içmeyenlerde de görülebilmektedir. İntraalveolar pigmente makrofaj birikimi açısından RB-İLD ile benzerlik gösterir. Pigmente makrofaj birikimi DİP'de daha yaygındır (Resim 4). Klinik ve radyolojik bulguları ve tedavisi farklı olduğu için sınıflandırmada ayrı ayrı yer almaktadırlar.

DİP ve RB-İLD, sigara içenlerde görülen, özellikle kanser nedeniyle rezeke edilen materyallerde saptanan hava yolu genişlemesi ve fibrozisten ayırt edilmelidir. Bu antite, klinik ve radyolojik olarak insidental saptanır ve ayrı bir İİP kabul edilmez (1-4,10-12).

Akut veya Subakut İİP

İİP'de akut ya da subakut başlangıç ya da subklinik veya tanımlanmamış İİP'de akut alevlenme görülebilir.

Kriptojenik organizasyona giden pnömoni (KOP)

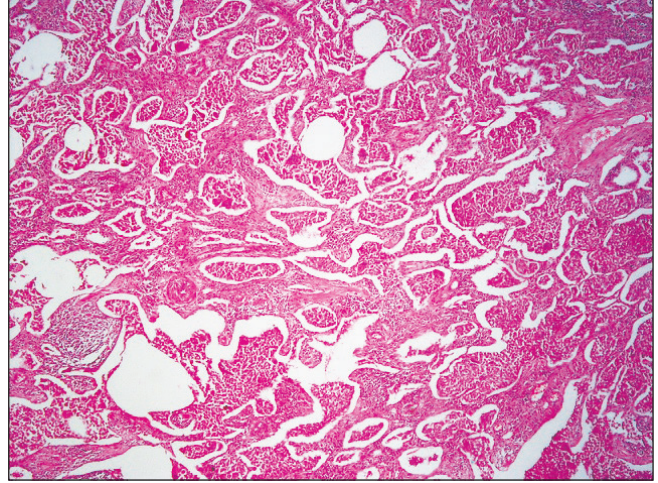
KOP idiopatik doğasından ve diğer İİP'ler ile karışabileceğinden dolayı bu sınıflamada yer almaya devam etmektedir. KOP subakut başlangıçlıdır. HRCT'de subplevral, peribronşial veya bant tarzı yama şeklinde konsolidasyon vardır. Perilobüler opasiteler, "reversed halo-atoll sign" bulguları tanıda yardımcıdır. Histolojik olarak, yama tarzında alveolar duktus, alveoller ve/veya bronşiyoller intraluminal polipoid, fibroblastik tıkaçlarla karakterizedir. Olguların çoğu steroid tedavisi ile iyileşmekle birlikte relapslar siktir. Uzun süreli tedaviye rağmen iyileşmeyen bir grup vardır. Bu olgular residüel ya da progressif interstisyel fibrozis ile karakterizedir. Benzer şekilde fibrotik NSİP olarak bildirilen bir grup olgunun da fibroze giden KOP olduğu düşünülmektedir (1-4,10-12).

Akut interstisyel pnömoni (AİP)

AİP, hızlı ve progressif hipoksi ile karakterize farklı bir İİP'dir, mortalitesi %50 veya üstündedir. Hayatta kalan hastalarda uzun dönem prognoz iyidir ancak bazı olgularda rekürrens veya ilerleyici interstisyel hastalık da bildirilmektedir. AİP diğer nedenlerle ortaya çıkan akut respiratuar distres sendromu (ARDS)'ndan ayırt edilmelidir. HRCT'de bilateral yama tarzında buzlu cam opasiteler ve konsolidasyon vardır. Biyopside akut ve/veya organizasyona giden diffüz alveolar hasar bulguları saptanır (1-4,10-12).

İİP'de Akut Alevlenme

Akut alevlenme çoğunlukla İİP'de görülmeyle birlikte diğer fibrozisle giden İİP'lerde de ortaya çıkabilir. HRCT'de



Resim 4. DİP'te yaygın intraalveoler pigmente makrofaj birikimi (HE x40).

retiküler patern veya bal peteği değişikliğe eklenmiş, yeni buzlu cam opasiteler ve/veya konsolidasyon şeklinde saptanır. Biyopside ÜİP ve diffüz alveolar hasar (DAD) içeren mikst patern saptanır. DAD yapan diğer nedenlerin ayırt edilmesi gereklidir (1-4,10-12).

Nadir görülen İİP**İdiopatik lenfoid interstisyel pnömoni (LİP)**

LİP'in çoğu lenfoproliferatif hastalıklar olduğu için 1998 sınıflamasından çıkarılmıştı. Ancak az da olsa nedeni bilinemeyen LİP olduğu söylenerek 2002 sınıflamasında yer aldı. Daha sonraki çalışmalarda da LİP'lerin çoğunun sellüler NSİP olduğu belirtilmektedir. 2013 revizyonunda nadir görülen İİP grubunda yer almaktadır. CT bulguları da NSİP ile karışır. Buzlu cam opasiteler, nodüller, interlobüler septal kalınlaşma ve ince duvarlı kistler vardır. Kist oluşumu LİP'te sık ve yaygındır, NSİP'den ayırımında en önemli bulgudur (1-4,10-12).

İdiopatik Plöroparankimal Fibroelastozis (PPFE)

PPFE, özellikle üst loblarda, plevral ve subplevral akciğer parankiminde fibrozis ile karakterize nadir bir durumdur. HRCT'de dense subplevral konsolidasyon, traksiyon bronşiektazisi, yapısal distorsiyon ve üst lobda volüm kaybı vardır. Fibrosis, elastik liflerde dejenerasyon ve intraalveolar fibrozis mevcuttur. Olguların yaklaşık yarısında rekürren enfeksiyonlar bildirilmiştir, pnömotoraks da yaygındır. Olguların az bir kısmında familial interstisyel akciğer hastalığı ve nonspesifik oto antikorlar saptanmıştır. Histopatolojik olarak, hafif derecede PPFE veya ÜİP gibi diğer paternler de görülebilir. Olguların %60'ında progresyon, %40'ında ölüm saptanmıştır (2-4).

Sınıflandırılmayan İİP

Multidisipliner yaklaşım ile tanı verilemeyen olgular bu grupta toplanmıştır. Bu grup hastaların yönetimi için hastalık davranışına göre yapılan sınıflandırma önerilmektedir (2) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalık davranışına göre İİP sınıflaması

Klinik davranış	Tedavi hedefi	Takip stratejisi
Reversible ve ılımlı (örn. RB-ILD)	Muhtemel etkeni kaldırmak	Hastalığın gerilediğini doğrulamak için kısa dönem (3-6 ay) takip
Progresyon riski olan reversibl hastalık (örn. sellüler NSİP, bazı fibrotik NSİP, DİP, KOP)	Başlangıçta iyi cevap, sonra uzun dönem tedavi planı	Tedavi cevabını doğrulamak için kısa dönem takip. Tedavi sonrası durumu korumak için uzun dönem takip
Residüel, stabil hastalık (örn. fibrotik NSİP)	Mevcut durumu korumak	Hastalık gidişini değerlendirmek için uzun dönem takip
Stabil olma potansiyeli olan irreversibl, progressif hastalık (örn. fibrotik NSİP)	Stabilize etmek	Hastalık gidişini değerlendirmek için uzun dönem takip
Tedaviye rağmen irreversibl, progressif hastalık (örn. İPF, fibrotik NSİP)	Progresyonu yavaşlatmak	Hastalık gidişini değerlendirmek için uzun dönem takip, transplant veya efektif palyasyon ihtiyacı vardır.

RB-ILD: Respiratuar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı, NSİP: İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni, DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni, KOP: Kriptojenik organizasyona giden pnömoni, İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis.

Patogenez

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) patogenezini ile ilgili çalışmalar 1974'de Leibow'un sınıflandırmasından beri devam etmesine rağmen bugün hala tam olarak anlaşılabilmiştir. İlk ortaya atılan hipotezlerden biri Crystal ve arkadaşlarının öne sürdüğü inflamasyon (alveolitis) hipotezidir (2). İPF'de alveolitis yoğun nötrofil lökosit birikimi ile karakterizedir. Bu hipoteze göre UIP ve DIP farklı hastalıklar değildir, DIP aynı hastalığın erken evresini, UIP ise geç evresini temsil etmektedir. Dikkatle incelendiğinde UIP paterninde belirgin alveoler ya da interstisyel inflamasyon saptanmamıştır. Nötrofil birikimi hastalığın ileri evresinde yoğun bir doku yeniden yapılanması (remodeling) ve traksiyon bronşiektazisine bağlı olarak görülmektedir. Nötrofil birikimi bir neden değil sonuç olduğu için bu hipotez geçerliliğini kaybetmiştir (13).

İPF patogenezinde "çoklu vuruş-multiple hit" hipotezi kabul görmektedir (14). Bu hipoteze göre; alveoler-kapiller yapıların ve bazal membranın zedelenme/inflamasyonu, tip I epitelyal hücrelerin ve endotelial hücrelerin kaybına, tip II pnömosit hiperplazisine, alveoler boşlukların kaybına, stromal hücrelerin proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimine yol açmaktadır. Zedelenme, inflamasyon ve bozulmuş onarım döngüsü sürekli bir kronik inflamasyon ve ekstrasellüler matriks birikimine neden olur ve kaçınılmaz olarak son evre pulmoner fibrozis gelişir (13-15).

Patogenezin kompleksliği, güvenilir biyomarker geliştirilmesini ve etkin tedaviyi de güçleştirmekle birlikte, kişileştirilmiş tedavi çalışmaları hızla devam etmektedir (16).

KAYNAKLAR

- Suster S, Moran CA. Biopsy Interpretation of the Lung, 2013. Çeviren: Öz B, Batur Ş. İnterstisyel akciğer hastalıkları. Çeviri Editörü: Dizbay Sak S. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2015;175-99.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733-48.
- Ryu JH, Moua T, Azadeh N, et al. Current concepts and dilemmas in idiopathic interstitial pneumonias. F1000Research 2016;5:2661.
- Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM. American Thoracic Society, European Respiratory Society Classification of the idiopathic interstitial pneumonias: Advances in knowledge since 2002. RadioGraphics 2015;35:1849-72.
- Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S. Interstitial lung disease. Eur Respir Rev 2014;23:40-54.
- Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease. Update for the pathologist. Arch Pathol Lab Med 2017;141:891-900.
- Liebow A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. Prog Respir Res 1974;8:1-33.
- Katzenstein A, Myers J. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1301-15.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.
- Myers JL, Katzenstein A. Beyond a consensus classification for idiopathic interstitial pneumonias: progress and controversies. Histopathology 2009; 54:90-103.
- Myers JL. Idiopathic interstitial pneumonias. In: Churg A, Myers JL, Tazelaar HD, Wright JL (eds). Thurlbeck's Pathology of the Lung. 3rd ed. New York: Thieme, 2005:563-600.
- Neurohr C, Behr J. Changes in the current classification of IIP: A critical review. Respirology 2015;20:699-704.
- Noble PW, Homer RJ. Back to future historical perspective on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2005;33:113-20.
- Strieter RM. Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia. The whole story or the last chapter of a long novel. Chest 2005;128:526-32.
- Noble PW, Homer RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. New insights into pathogenesis. Clin Chest Med 2004;25:749-58.
- Hambly N, Shimbori C, Kolb M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: personalized medicine, genetics and biomarkers. Respirology 2015; 20:1010-22.