



REVISIÓN DE TEMA

Lesiones pulmonares relacionadas con el tabaquismo. Hallazgos y diagnósticos diferenciales por tomografía computada multidetector



N.E. Bernard*, V. Pardo, A.C. Benítez Mendes y A. Seehaus

Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 25 de julio de 2016; aceptado el 28 de enero de 2017

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Pulmón;
Tabaquismo;
Tomografía
computada
multidetector

KEYWORDS

Lung;
Smoking;
Multidetector
computed
tomography

Resumen Desde hace tiempo se ha establecido la relación entre el hábito tabáquico y diferentes enfermedades pulmonares, particularmente el cáncer y el enfisema pulmonar. Sin embargo, es menos conocida la asociación del tabaquismo con otras entidades, como la bronquiolitis respiratoria asociada a la enfermedad intersticial (BREI), la neumonitis descamativa (ND), la histiocitosis de Langerhans (HL), la neumonía eosinofílica aguda (NEA), la fibrosis pulmonar (FP) y la combinación de esta última con el enfisema (FPE).

El objetivo de este trabajo es describir los hallazgos por tomografía computada multidetector (TCMD) de las lesiones pulmonares asociadas al tabaquismo, como así también los principales diagnósticos diferenciales de estas entidades.

© 2017 Sociedad Argentina de Radiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Smoking-related lung lesions: Findings and differential diagnosis using multidetector computed tomography

Abstract The relationship between smoking and various lung diseases, particularly cancer and pulmonary emphysema, is well-known. Nevertheless, what is less known is the relationship between smoking and other conditions, such as respiratory bronchiolitis-associated interstitial disease (RBAID), desquamative pneumonitis (DN), Langerhans histiocytosis (LH), acute eosinophilic pneumonia (AEN), pulmonary fibrosis (PF), and combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nicodxi@gmail.com (N.E. Bernard).

The aim of this article is to describe the findings of smoking-associated lung lesions using multidetector computed tomography (MDCT) images, and their main differential diagnoses.
 © 2017 Sociedad Argentina de Radiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El hábito tabáquico se asocia a patologías pulmonares intersticiales, como enfermedad intersticial (bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial [BRE-PI]), neumonitis descamativa (ND), histiocitosis de Langerhans (HL), neumonía eosinofílica aguda (NEA) y fibrosis pulmonar (FP), más la combinación de esta última con el enfisema (FPE). Además está vinculado al cáncer, principalmente con los tipos histológicos escamoso y de células pequeñas, y al enfisema.

Estas entidades muchas veces se presentan con solapamiento clínico radiológico y con frecuencia pueden coexistir. La utilización de la tomografía computada multidetector (TCMD) permite una mejor caracterización y discriminación de ellas.

El objetivo de este trabajo es describir los hallazgos por TCMD de las lesiones pulmonares asociadas al tabaquismo, como así también los principales diagnósticos diferenciales de estas entidades.

Cáncer pulmonar

Cerca del 90% de los cánceres de pulmón están directamente relacionados con el humo del cigarrillo, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera al tabaco como la principal causa de muerte prevenible¹. Según Morabia *et al.*² la asociación entre el hábito tabáquico y el tipo histológico del cáncer podría estar relacionado con la localización, ya que se vincula más con los carcinomas de ubicación central (escamoso y de células pequeñas) que con los periféricos (adenocarcinoma y carcinoma de células grandes). Estos últimos se encuentran menos relacionados con el humo del cigarrillo.

El carcinoma de células escamosas frecuentemente se manifiesta como una lesión endobronquial, con o sin obstrucción bronquial, produciendo de esta forma atelectasia o neumonía posobstructiva e invasión rápida del sistema linfático, generalmente con signos de linfangitis al momento del diagnóstico. Las lesiones se ven como masas redondeadas que frecuentemente cavitan con invasión de estructuras hiliares y mediastinales. Generalmente ocasionan metástasis tardías^{3,4}.

El carcinoma de células pequeñas corresponde al 15% de los tumores pulmonares, es de origen neuroendocrino y presenta muy mal pronóstico³. Posee localización central en el 75-90% de los casos, con origen en los bronquios principales o lobares, produciendo invasión de los mismos y formando masas hiliares/perihiliares de gran tamaño (fig. 1).

Producen metástasis ganglionares (mediastinales e hiliares) y a distancia en forma temprana (hígado, hueso, glándulas suprarrenales y cerebro)^{5,6}.

El adenocarcinoma se presenta como un nódulo o masa redondeada u oval solitaria periférica en el 75% de los casos y se encuentra más comúnmente en los lóbulos superiores⁴ (fig. 2). Algunos distorsionan los vasos periféricos (corona *radiata*) o causan retracción de la pleura adyacente. Estos hallazgos no son específicos, ya que también pueden verse en patología benigna^{7,8}.

El carcinoma de células grandes se revela como una masa voluminosa periférica de márgenes irregulares en más del 60% de los casos. Son frecuentes las metástasis extrapulmonares en el momento del diagnóstico⁴.

Enfisema

El enfisema centrolobulillar es la forma de lesión pulmonar más frecuente asociada al tabaquismo. Afecta a más de la mitad de los fumadores⁹. La disnea sin producción de esputo es la clínica de presentación habitual. Se encuentra predominantemente en las zonas superiores de cada lóbulo (es decir, segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores, y el segmento superior de los lóbulos inferiores) y tiene una distribución irregular⁹. Aparece como radiolucencias focales (espacios enfisematosos) que miden hasta 1 cm de diámetro, situadas centralmente dentro del lobulillo pulmonar secundario^{9,10} (fig. 3).

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial

Afecta usualmente a fumadores activos entre los 30 y 40 años que consumen más de 30 paquetes al año. Se presenta de manera asintomática o con síntomas leves que incluyen disnea y tos, pero también puede observarse disnea severa o hipoxemia. Por lo general no se asocia a hipocratismo.

Los hallazgos en la TCMD incluyen opacidades centrolobulillares micronodulares, áreas de aumento de la atenuación en vidrio esmerilado y engrosamiento de las paredes bronquiales que predominan en los lóbulos superiores (figs. 4 y 5). Es común la coexistencia con enfisema centrolobulillar.

Los diagnósticos diferenciales incluyen neumonitis aguda por hipersensibilidad (fig. 6), ND y neumonitis intersticial no específica (NINE).¹¹

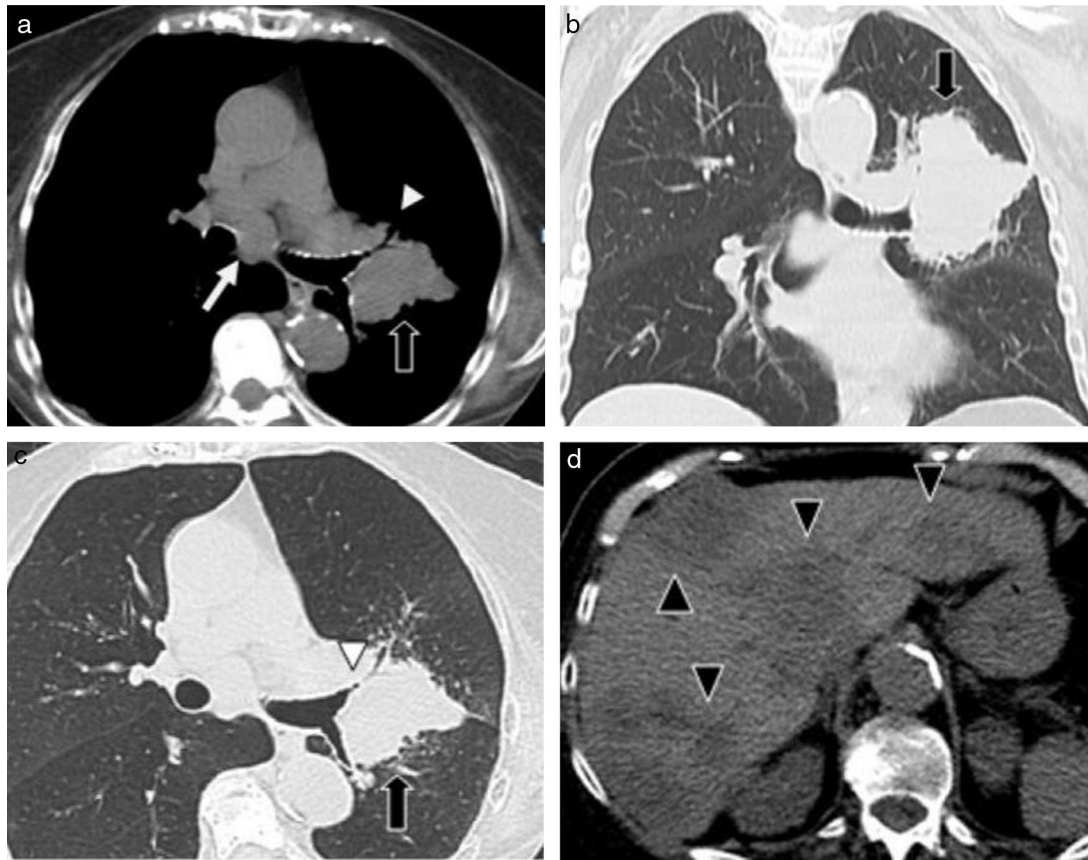


Figura 1 TCMD de una mujer de 83 años de edad con carcinoma de células pequeñas: (a) corte axial de tórax con ventana para mediastino, (b) corte coronal con ventana pulmonar, (c) corte axial con ventana pulmonar y (d) corte axial de abdomen. (a, b y c) Se observa una adenomegalia subcarinal (flecha blanca) y una masa pulmonar de bordes lobulados y espiculados (flechas negras) en la región perihilar izquierda, que produce compresión bronquial (cabeza de flecha). (d) Se identifican múltiples imágenes hipodensas heterogéneas, compatibles con metástasis hepáticas (cabeza de flecha), primer lugar en frecuencia de secundarismo a distancia.

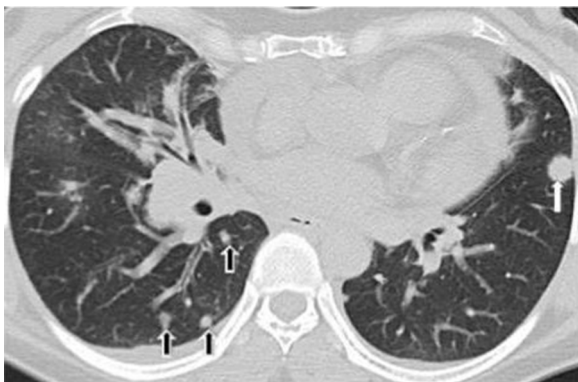


Figura 2 TCMD de tórax en corte axial con ventana pulmonar de una mujer de 53 años de edad con adenocarcinoma pulmonar. Muestra una formación nodular redondeada en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo (flecha blanca) y formaciones nodulillares aisladas en ambos pulmones, particularmente en el lóbulo inferior derecho (flechas negras), correspondientes a lesiones metastásicas.

Neumonitis descamativa

Es considerada por muchos autores como el final del espectro clínico de la BREI debido a su similitud en la histopatología y

porque se asocia al tabaquismo¹². Se produce por la acumulación intraalveolar de macrófagos, predominando más en hombres que en mujeres con síntomas de disnea y tos¹³. A veces llega a una falla respiratoria y es posible ver hipocratismo digital en la mitad de los pacientes¹⁴.

En la TCMD se evidencian opacidades en vidrio esmerilado y puede presentarse con un patrón generalizado con distribución parcheada. Se observa predominio periférico y en los lóbulos inferiores. En el 59% de pacientes se identifican opacidades lineales irregulares y en menos de la tercera parte de los casos un patrón reticular y en panal de abejas¹⁵. También es posible detectar pequeños quistes bien definidos de paredes finas de menos de 2 cm de diámetro (fig. 7).

El diagnóstico diferencial incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por hipersensibilidad, NINE e infecciones atípicas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (fig. 8).

Histiocitosis de Langerhans

La HL afecta principalmente a adultos jóvenes fumadores que presentan tos y disnea. Se encuentra exclusivamente en fumadores, lo que apoya la teoría de su vinculación con la exposición al antígeno¹⁶.

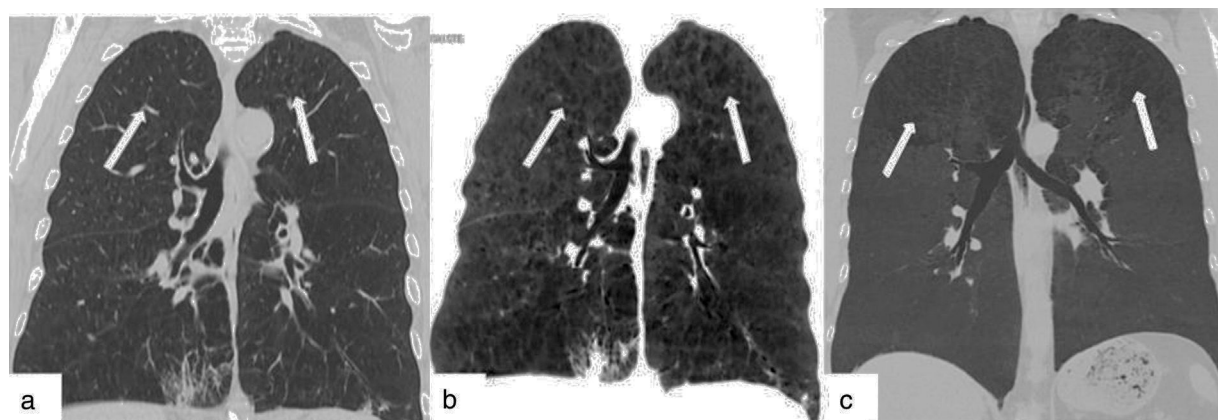


Figura 3 TCMD de una mujer de 71 años de edad con enfisema pulmonar: (a) corte coronal y (b) su comparativo con reconstrucción de mínima intensidad de proyección, en el que se hace más evidente el enfisema centrolobulillar que afecta ambos pulmones (flechas). (c) La reconstrucción de mínima intensidad de proyección de otro paciente evidencia áreas de enfisema con predominio de ambos lóbulos superiores (flechas).

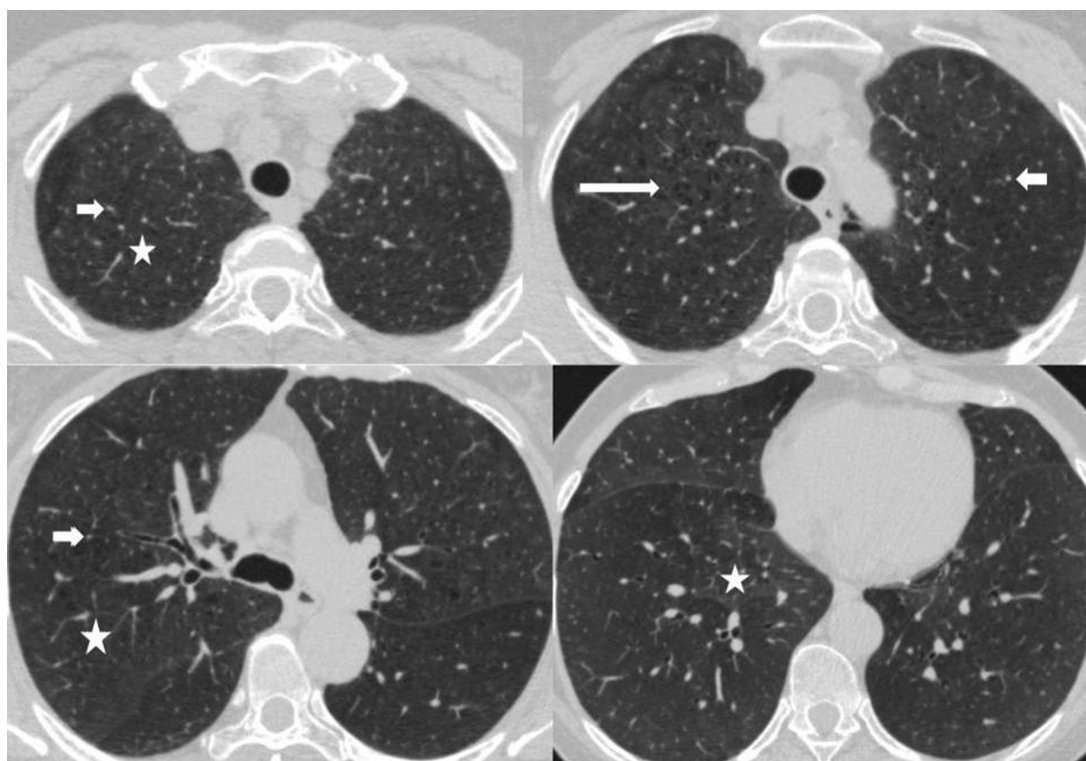


Figura 4 TCMD de tórax en cortes axiales con ventana pulmonar de un hombre de 67 años de edad con bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial muestra opacidades centrolobulillares micronodulares (flechas cortas) y áreas de aumento de la atenuación en vidrio esmerilado (estrellas) con áreas de enfisema centrolobulillar a predominio de ambos lóbulos superiores (flecha larga).

La TCMD muestra pequeños nódulos que pueden variar de 1 a 10 mm de diámetro y a medida que la enfermedad progresa es posible encontrar infiltrados reticulonodulares bilaterales, principalmente en las campos pulmonares medios y superiores, respetando las bases pulmonares¹⁷. En los casos típicos se evidencia un patrón nodular predominante en las primeras fases de la enfermedad y en fases

posteriores predomina un patrón quístico. Este último es el más frecuente y se presenta con quistes menores de 20 mm de diámetro y con una pared típicamente fina, de 1 mm de grosor o incluso menos, con formas variables irregulares y algunas bizarras¹⁸ (fig. 9).

Los diagnósticos diferenciales a considerar cuando se presenta con un patrón nodular incluyen sarcoidosis,

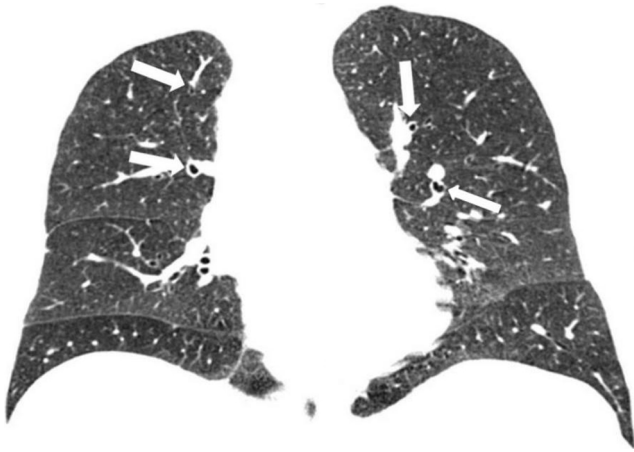


Figura 5 TCMD de tórax en corte coronal con ventana pulmonar de un paciente con bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial identifica engrosamiento de las paredes bronquiales que predominan en los lóbulos superiores (flechas).

silicosis, enfermedad metastásica y tuberculosis. La distribución en los campos superiores y medios y la naturaleza centrolobulillar de los nódulos en la HL son características diferenciadoras útiles. Cuando se presenta con patrón quístico, hay que distinguirlo de la linfangioleiomiomatosis (LLMM) (fig. 10), el enfisema y la fibrosis pulmonar idiopática.

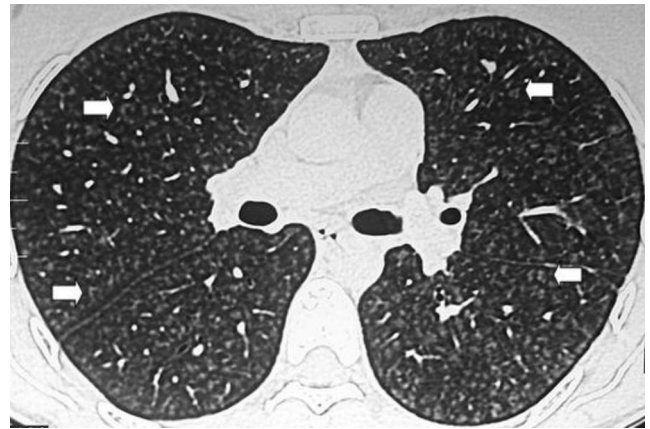


Figura 6 TCMD de tórax en corte axial con ventana pulmonar de un paciente con neumonitis aguda por hipersensibilidad evidencia múltiples opacidades nodulillares en vidrio esmerilado y centrolobulillares distribuidas de forma difusa en ambos pulmones (flechas). Se diferencia de la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial porque esta presenta menos opacidades centrolobulillares, se asocia generalmente a enfisema centrolobulillar y predomina en los lóbulos superiores.

Neumonía eosinofílica aguda

Se caracteriza por presentar infiltrados pulmonares difusos y eosinofilia pulmonar. La etiología es desconocida, aunque

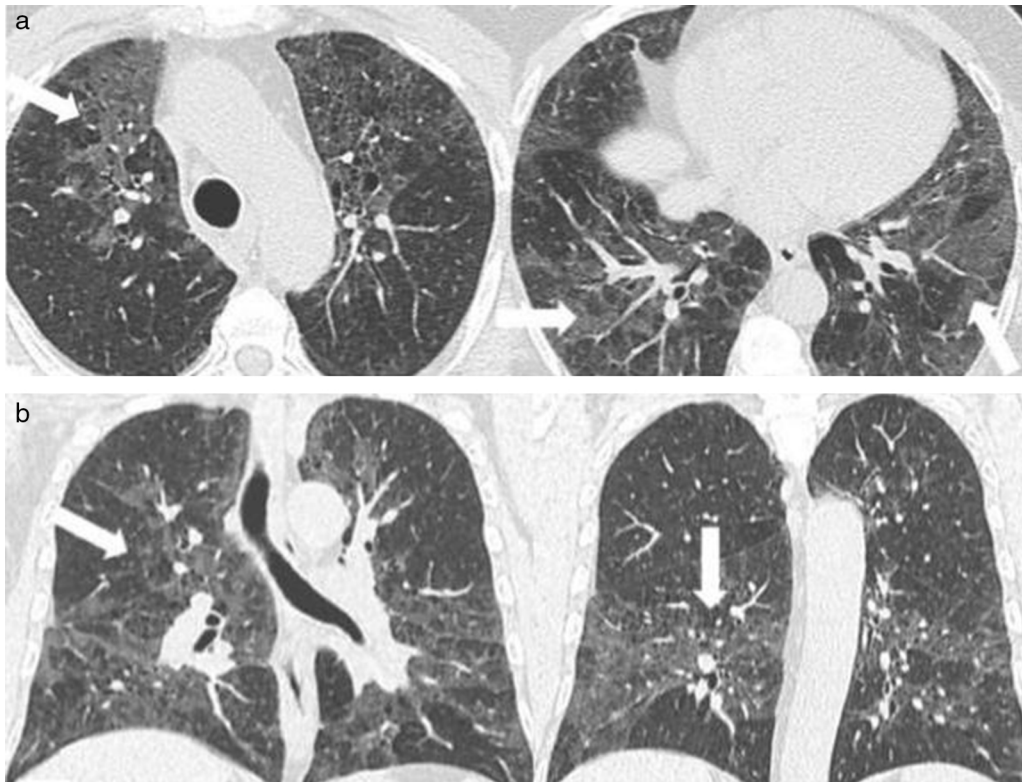


Figura 7 TCMD de tórax con ventana pulmonar de una mujer de 50 años de edad con neumonitis descamativa, en cortes (a) axiales y (b) coronales, evidencia opacidades en vidrio esmerilado de distribución parcheada con predominio periférico y en lóbulos inferiores (flechas).

existen varios estudios que constatan una relación con el consumo de cigarrillo¹⁹.

En la TCMD se visualizan áreas de aumento de atenuación, bilaterales, en vidrio esmerilado, generalmente de distribución peribroncovascular y periférica con frecuencia, acompañadas de engrosamiento de los septos interlobulillares, algunas veces con áreas de consolidación y nódulos mal definidos centrolobulillares²⁰. Puede observarse derrame pleural y se presentan generalmente en forma bilateral (fig. 11).

Los diagnósticos diferenciales incluyen edema agudo pulmonar (fig. 12), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonía intersticial aguda y neumonía bacteriana o viral atípica²¹.

Fibrosis pulmonar

La FP vinculada al hábito tabáquico es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Esta muestra un patrón histológico de neumonía intersticial usual, distinta de la FP, asociada a enfermedades sistémicas o relacionada a exposiciones ocupacionales con otros patrones histológicos.



Figura 8 TCMD de tórax en corte axial con ventana pulmonar de un paciente con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* muestra múltiples opacidades en vidrio esmerilado (flechas blancas), asociado a cavidades y formaciones quísticas (flechas negras).

La FPI es la forma más común de enfermedad pulmonar intersticial idiopática, manifestándose en la sexta o la séptima década, con predominio en el sexo masculino.

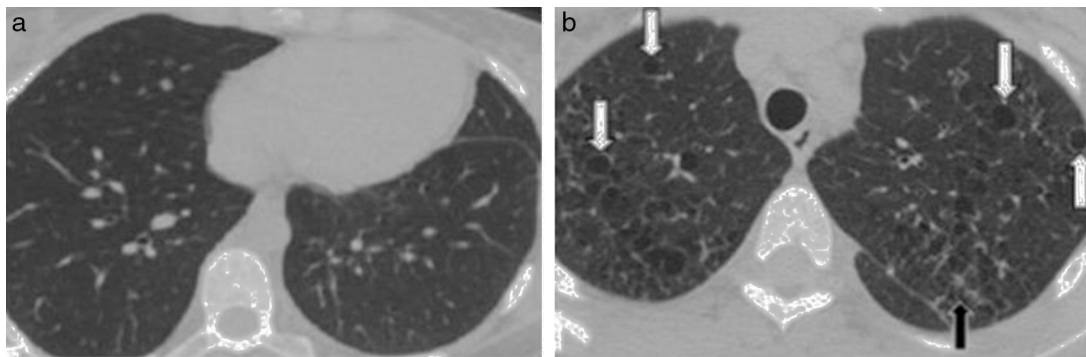


Figura 9 TCMD cortes axiales del tórax con ventana pulmonar de una mujer de 61 años de edad con histiocitosis de Langerhans. Lóbulos inferiores se encuentran respetados (a). Múltiples imágenes reticulonodulares (flecha negra) en lóbulos superiores y medios con formaciones quísticas de formas irregulares y paredes finas (flechas blancas) (b).

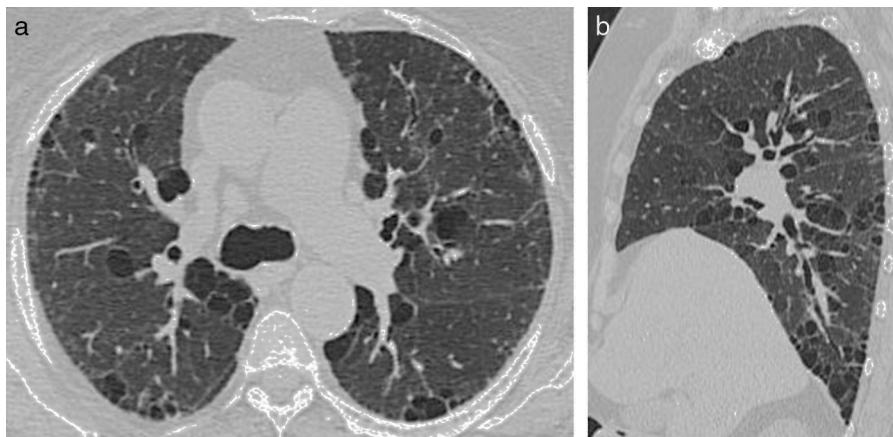


Figura 10 TCMD de tórax con ventana pulmonar en corte (a) axial y (b) sagital de una mujer con linfangioleiomiomatosis muestra numerosas formaciones quísticas pequeñas, de paredes finas y distribución bilateral. Se diferencia de la histiocitosis de Langerhans porque sus quistes son de formas regulares y comprometen en forma difusa a ambos campos pulmonares, incluyendo las regiones basales y posteriores.

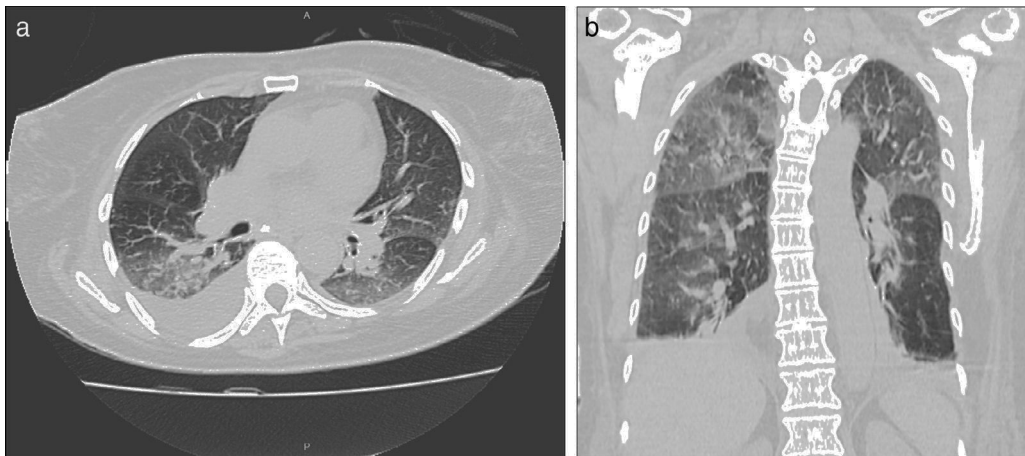


Figura 11 TCMD de tórax con ventana pulmonar en cortes (a) axiales y (b) coronales de un hombre de 52 años de edad con neumonía eosinofílica aguda revela áreas de aumento de la atenuación bilaterales en vidrio esmerilado con tendencia a la consolidación con distribución peribroncovascular y periférica, asociadas a engrosamiento de los septos interlobulillares y derrame pleural bilateral a predominio derecho.

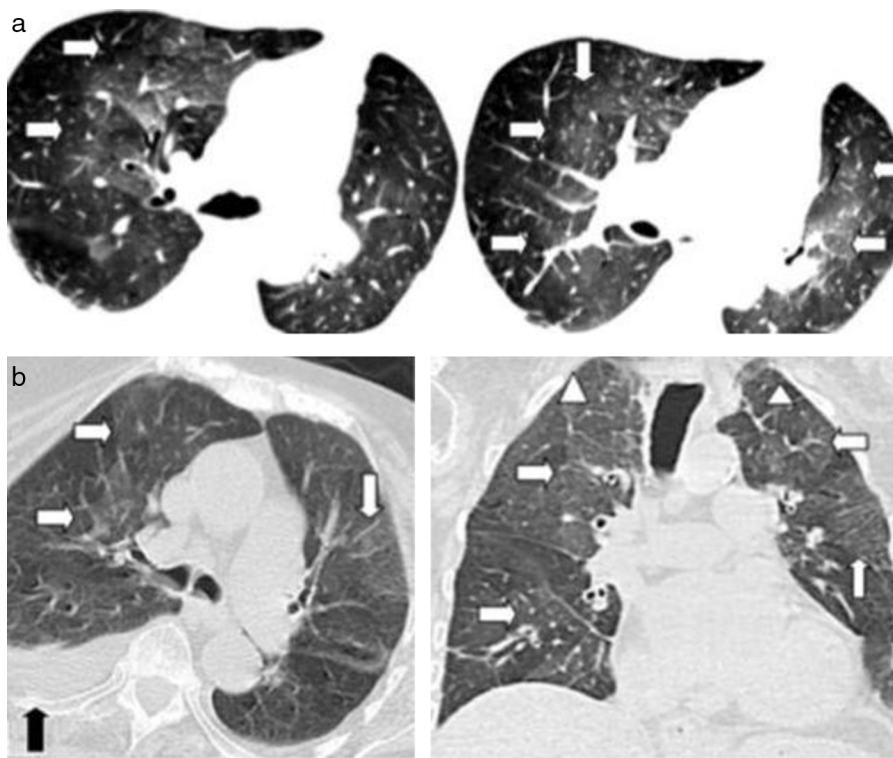


Figura 12 (a) TCMD de tórax en cortes axiales con ventana pulmonar de una mujer de 79 años de edad con edema agudo pulmonar evidencia áreas de aumento de la atenuación en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares, con distribución peribroncovascular y central en "alas de mariposa" (flechas), a diferencia de la neumonía eosinofílica aguda que presenta distribución periférica. (b) Otra paciente con edema pulmonar donde se observan áreas con densidad en vidrio esmerilado de distribución central (flechas blancas), asociadas a engrosamiento de septos interlobulillares (cabezas de flecha) y derrame pleural derecho (flecha negra). Nótese la cardiomegalia.

Clínicamente se evidencia con disnea progresiva, tos seca y fatiga. Frecuentemente es fatal y los pacientes presentan un promedio de supervivencia de tres a cinco años a partir del diagnóstico^{22,23}.

A pesar de que no se conoce exactamente su etiología, se cree que entre varios factores ambientales implicados, el

tabaco es un factor de riesgo importante. Este incrementa el riesgo en 4,6 veces de desarrollar la enfermedad en varones con exposición ocupacional en comparación con las mujeres no expuestas²⁴.

Los hallazgos por TCMD más frecuentes de la fibrosis pulmonar incluyen disminución global del volumen

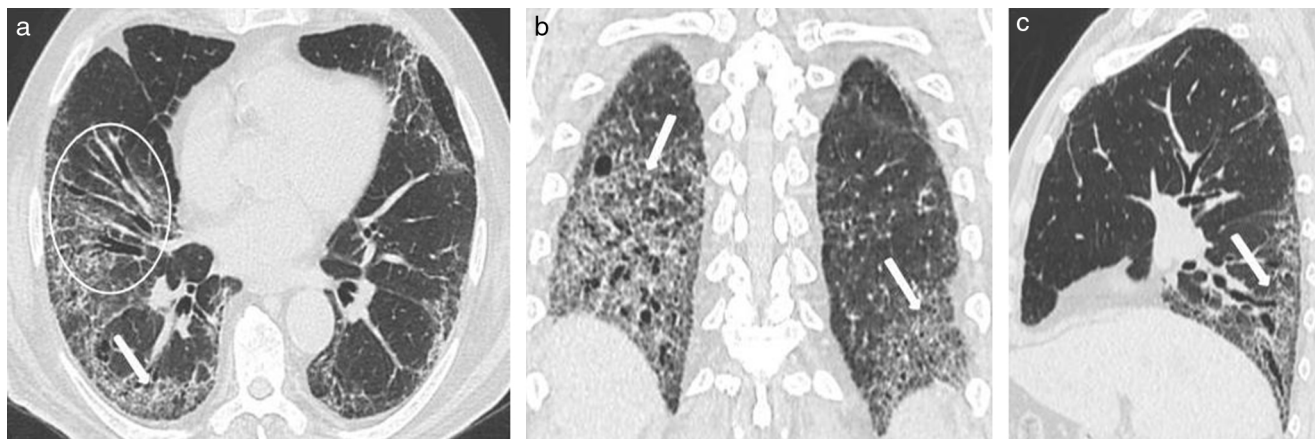


Figura 13 TCM de tórax con ventana pulmonar en corte (a) axial, (b) coronal y (c) sagital de un hombre de 56 años con fibrosis pulmonar idiopática evidencia engrosamiento intersticio-nodulillar subpleural, en ambos campos pulmonares a predominio bibasal posterior, que conforma un patrón reticular asociando áreas quísticas (panalización) (flechas blancas) y múltiples bronquiectasias por tracción (círculo).

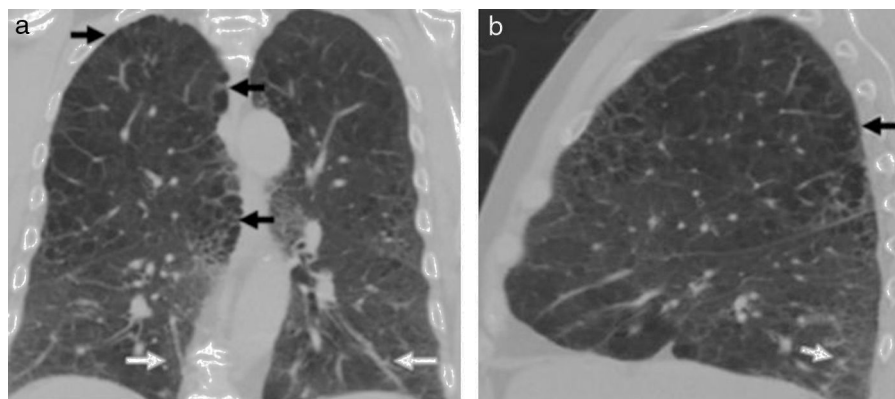


Figura 14 TCM en corte (a) coronal y (b) sagital de un hombre de 48 años de edad con fibrosis pulmonar y enfisema revela enfisema centrolobulillar y paraseptal con predominio en lóbulos superiores (flechas negras), asociado a imágenes reticulares subpleurales posterobasales (flechas blancas), correspondiente a áreas de fibrosis pulmonar idiopática.

pulmonar, presencia de opacidades pulmonares de tipo reticular/reticulonodular, bronquiectasias por tracción y áreas de panalización, mostrando las lesiones un gradiente ápico-basal y un predominio en los lóbulos inferiores y sectores periféricos²⁵ (fig. 13).

Fibrosis pulmonar asociada a enfisema

La FPE es un síndrome definido recientemente en el que coexisten, en un mismo individuo, el enfisema en los lóbulos superiores y la FPI en los lóbulos inferiores. El humo del tabaco se ha establecido como el principal agente etiológico, aunque ni los mecanismos fisiopatológicos ni la secuencia de eventos involucrados en este síndrome han sido aún dilucidados²⁶.

La prevalencia de hipertensión pulmonar es elevada y representa la principal condición que determina el pronóstico, puesto que su presencia lo empeora.

En la TCM se evidencia la presencia de enfisema de predominio en lóbulos superiores, definido por una zona hipodensa bien delimitada, sin pared o con una pared muy fina y/o múltiples bullas, que coexiste con opacidades

reticulares, bronquiectasias por tracción, áreas de engrosamiento septal, vidrio esmerilado y panal de abejas en lóbulos inferiores.

Las lesiones enfisematosas corresponden a enfisema centrolobulillar y paraseptal (bullas subpleurales). El enfisema paraseptal se ha descrito hasta en una 90% de los casos, por lo que algunos autores sugieren que se trata de un rasgo característico de esta entidad^{11,27} (fig. 14).

Conclusión

Las lesiones pulmonares que se relacionan con el tabaquismo son variadas. La TCM permite su caracterización de manera no invasiva y, junto con la clínica y los exámenes funcionales complementarios, ayuda a caracterizar las distintas entidades y realizar los diagnósticos diferenciales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana

responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mackay J, Eriksen M, Ross H, editores. El atlas del tabaco. Canadá: Sociedad Americana del Cáncer; 2012. p. 32–3.
- Morabia A, Wynder EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer*. 1991;68:2074–8.
- Pefaur R. Imagenología actual del cáncer pulmonar. *Rev Med Clin Condes*. 2013;24:44–53.
- Ariozzi I, Paladini I, Gnetti L, Silva M, Colombi D, De Filippo M, et al. Computed tomography-histologic correlations in lung cancer. *Pathologica*. 2013;105:329–36.
- Filderman A, Shaw C, Matthay R. Lung cancer. Part I: Etiology, pathology, natural history, manifestations, and diagnostic techniques. *Invest Radiol*. 1986;21:80–90.
- Hansen M, Hansen HH, Dombrowsky P. Long-term survival in small cell carcinoma of the lung. *JAMA*. 1980;244:247–50.
- Sider L. Radiographic manifestations of primary bronchogenic carcinoma. *Radiol Clin North Am*. 1990;28:583–97.
- Hill C. Tail signs associated with pulmonary lesions: critical reappraisal. *AJR Am J Roentgenol*. 1982;139:311–6.
- Pratt P. Emphysema and chronic airways disease. En: Dail DH, editor. *Pulmonary pathology*. Nueva York: Springer; 1988. p. 651–69.
- Robertson RJ. Imaging in the evaluation of emphysema. *Thorax*. 1999;54:379.
- Attili A, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics*. 2008;28:1383–97.
- Myers J, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:880–4.
- Liebow A, Steer A, Billingsley J. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med*. 1965;39:369–404.
- Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med*. 1978;298:801–9.
- Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Muller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1993;187:787–90.
- Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2000;342:1969–78.
- Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare P. Langerhans' cell histiocytosis. En: Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD, editores. *Fraser and Pare's Diagnosis of diseases of the chest*. Philadelphia, Pa: Saunders; 1999. p. 1627–40.
- García Bernárdez AM, Álvarez Cuesta CC, Rivas Carmenado ME, Vallina Álvarez E, Arribas Castrillo JM. Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans. *An Med Interna (Madrid)*. 2006;23:73–6.
- Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, Shirai M, Gemma H, Shirai T, et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2008;133:1174–80.
- King MA, Pope-Harman AL, Allen JN, Christoforidis GA, Christoforidis AJ. Acute eosinophilic pneumonia: radiologic and clinical features. *Radiology*. 1997;203:715–9.
- Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *RadioGraphics*. 2007;27:617–37.
- Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:531–7.
- Bouros D. Idiopathic interstitial pneumonias: classification revision. *Pneumon*. 2010;23:359–62.
- Magnus E, Torbjörn G, Kurt B, Kenneth N, Göran T, Nicola M, et al. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *BMJ Open*. 2014;4:e004018.
- Giménez Palleiro A, Franquet T. Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2013;14:97–105.
- Portillo Carroz K, Roldán Sánchez J, Morera Prat J. Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:646–51.
- Cottin V, Brillet PY, Nunes H, Cordier JF. Groupe d'étude et de recherche sur les maladies orphelines pulmonaires (GERMOP). Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Presse Med*. 2007;36:936–44.