



MARIANA ROTTILI DA SILVA

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO

FIBROSE PULMONAR FAMILIAR: UM RELATO DE CASO

Santa Maria

2019

MARIANA ROTTILI DA SILVA

FIBROSE PULMONAR FAMILIAR: UM RELATO DE CASO

Trabalho Final de Graduação (TFG) apresentado ao curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana – UFN, como requisito para a aprovação na disciplina TFG II.

Orientadora: Grazielli dos Santos Lidtke

Santa Maria, Rio Grande do Sul

2019

RESUMO

A fibrose pulmonar familiar (FPF) é definida pela ocorrência de pelo menos dois casos de algum tipo de pneumonia intersticial fibrosante (PIF) em membros de uma mesma família. Esta condição quando adequadamente investigada em famílias de indivíduos com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática (FPI) pode chegar a uma prevalência de 20%. Objetivamos através deste relato de caso revisar as características clínicas, radiológicas e funcionais da FPF. Relatamos o caso de um homem, 54 anos, em tratamento para asma e com história familiar de uma irmã falecida por FPI aos 54 anos. Este paciente iniciou com sintomas inespecíficos de dispneia e tosse, porém na tomografia de tórax ficou evidente padrão de pneumonia intersticial usual (PIU), o que direcionou para o diagnóstico de fibrose pulmonar exacerbada. Apesar das medidas de suporte instituídas, obteve-se pouca melhora clínica e o paciente evoluiu para insuficiência respiratória e óbito. A FPF tem diversas apresentações clínicas e na TC de tórax o padrão mais comumente encontrado é de PIU. Salientamos, assim, a importância de investigar casos de fibrose na família de indivíduos diagnosticados com fibrose pulmonar idiopática.

Palavras-chave: Fibrose pulmonar familiar; doença pulmonar intersticial; tomografia computadorizada; fibrose pulmonar idiopática.

ABSTRACT

Familial pulmonary fibrosis (FPF) is defined by the occurrence of at least two cases of some type of fibrous interstitial pneumonia (PIF) in members of the same family. This condition when properly investigated in families of individuals diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) can reach a prevalence of 20%. The objective of this case report is to review the clinical, radiological and functional characteristics of FPF. We report the case of a 54-year-old man on asthma treatment with a family history of a sister who died of IPF at 54. This patient started with nonspecific symptoms of dyspnea and cough, but the chest CT showed a pattern of usual interstitial pneumonia (UIP), which led to the diagnosis of exacerbated pulmonary fibrosis. Despite the supportive measures instituted, little clinical improvement was obtained and the patient evolved to respiratory failure and death. FPF has several clinical presentations and chest CT the most commonly found pattern is UIP, thus stressing the importance of investigating cases of fibrosis in the family of individuals diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis.

Keywords: Familial pulmonary fibrosis; interstitial lung disease; computed tomography; idiopathic pulmonary fibrosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
1.1 Objetivos	6
1.1.1 Objetivo geral.....	6
1.1.2 Objetivos específicos	6
2 DESCRIÇÃO DO CASO.....	7
3 DISCUSSÃO	11
4 CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

1 INTRODUÇÃO

Doenças pulmonares intersticiais (DPI) são doenças que afetam o interstício dos pulmões de forma difusa. A fibrose pulmonar idiopática é a forma mais comum de DPI, trata-se de uma condição crônica, limitada ao tecido pulmonar, progressiva e com elevada taxa de mortalidade e morbidade. Esta doença não responde amplamente ao tratamento médico e está associada a uma sobrevida estimada de 20 a 50% em 5 anos (Douglas WW et al., 2000; Collard HR et al., 2004; Raghu G et al., 2004; Gross TJ et al., 2001). É uma patologia complexa e com mau prognóstico.

A fibrose pulmonar familiar (FPF) pode ser definida como a ocorrência de pelo menos dois casos de algum tipo de pneumonia intersticial fibrosante (PIF) em membros de uma mesma família biológica (Borie R et al., 2015). É importante ressaltar que alguns estudos são mais restritivos, exigindo que os afetados sejam parentes de no máximo terceiro grau.

A epidemiologia exata da FPF é desconhecida; uma ampla gama de prevalência tem sido relatada, variando de 0,05 a 19% (R.P. Marshall, 2000; U Hodgson et al., 2002; J.E. Loyd, 2003; C.H. van Moorsel et al., 2010; R.M. du Bois et al., 2011). Isso mostra que é uma condição prevalente, desde que seja adequadamente rastreada. A idade média de diagnóstico está em torno dos 60 anos de idade; o sexo mais atingido varia nos estudos, não tendo uma diferença significativa na prevalência entre eles.

Os sintomas mais associados são inespecíficos, sendo eles dispneia e tosse. A análise radiológica demonstrou a presença de um padrão PIU na TCAR em 54,3% dos pacientes, possível-PIU em 21,8% e incompatível-PIU em 23,9% (D. Bennett et al., 2017). A FPF pode estar associada a diferentes características patológicas e radiológicas, e não apenas ao padrão de PIU. Pneumonia Intersticial Inespecífica (NSIP), Pneumonia Organizadora Criptogenética (COP), nódulos centrolobulares e fibrose pulmonar não classificável foram relatados (M.P. Steele et al., 2005; R. Chibbar et al., 2010).

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar um relato de caso com base no diagnóstico do paciente e revisão de literatura referente aos aspectos clínicos, radiológicos e funcionais da fibrose pulmonar familiar.

1.1.2 Objetivo Específico

Relacionar os dados clínicos, radiológicos e funcionais do paciente com os descritos na literatura. E, desse modo, poder descrever os possíveis fatores de risco da fibrose pulmonar familiar e os agravantes desta patologia.

2 DESCRIÇÃO DO CASO

Homem, 54 anos, branco, casado, agricultor, natural de Palmeira das Missões e procedente de Santa Maria-RS, tabagista (5 maços/ano), diagnosticado com asma há alguns anos, porém sem tratamento; realizou-se o diagnóstico porque o paciente apresentava episódios de dispneia intermitentes os quais iniciaram há 2 anos, sem história de pneumopatias na infância. Procurou o Pronto Atendimento do Município de Santa Maria-RS em fevereiro de 2019 com queixa principal de dispneia aos mínimos esforços, tosse com secreção hialina e picos febris não aferidos.

Não utilizava nenhum medicamento de uso contínuo.

Sua história familiar envolve uma irmã que faleceu aos 54 anos de fibrose pulmonar idiopática e sua mãe que é falecida por um possível diagnóstico de asma.

Realizou exame de Raio-X (imagem 1), que demonstrou tênues opacidades parenquimatosas esparsas em ambos os pulmões.

O paciente necessitou de internação e suporte ventilatório e, devido à falta de leito na unidade de terapia intensiva (UTI) no seu município, foi transferido para o Hospital de Caridade de Santiago-RS.

Imagem 1. Raio-X de Tórax



Na UTI ficou internado por suspeita de pneumonia e gripe (H1N1) por aproximadamente 20 dias, isolado e sendo tratado com Ceftriaxone, Azitromicina e Tamiflu, porém sem melhora completa da dispneia e permanecendo com oxigenioterapia complementar.

Nestas circunstâncias realizou tomografia de tórax que evidenciou padrão PIU, espessamento difuso do interstício parenquimatoso pulmonar associados a extensas áreas de padrão de vidro fosco, atelectasia laminares e faveolamentos predominantes em bases – sendo estes mais evidentes nas regiões periféricas, especialmente nos lobos inferiores, configurando gradiente basal. Adicionalmente observa-se também bronquiolectasias de tração, sendo essas mais evidentes nas regiões inferiores (imagem 2 e 3).

Imagem 2. TC com contraste

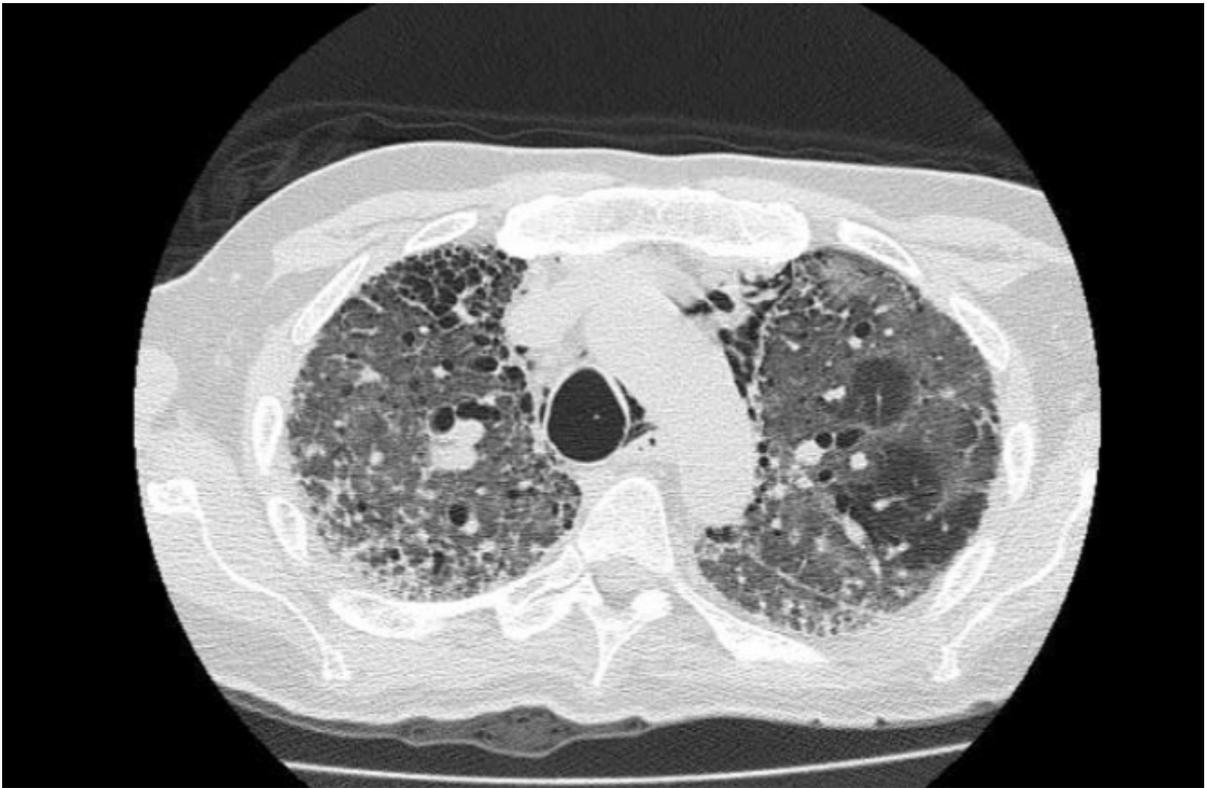
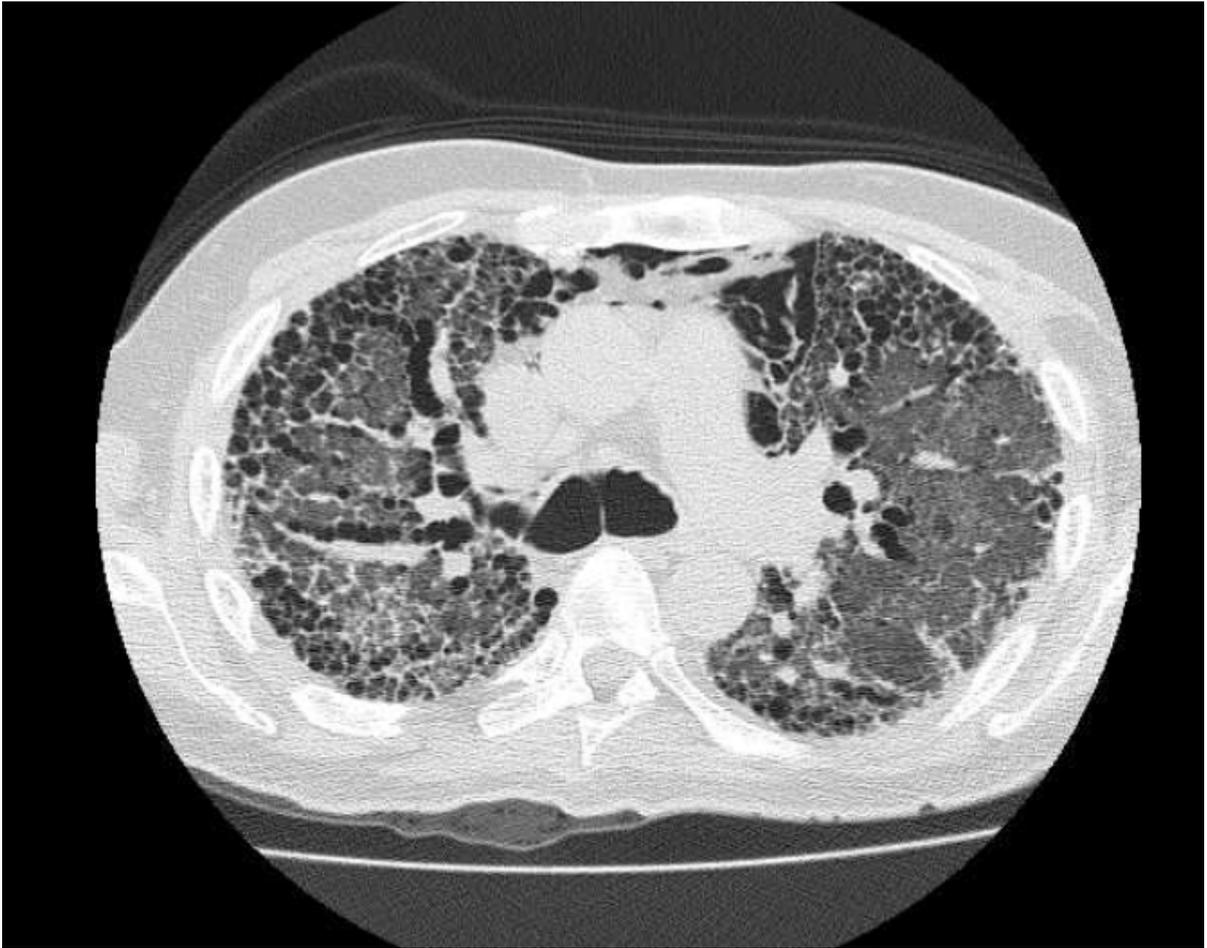


Imagem 3. TC com contraste



Após estabilização do quadro, o paciente foi encaminhado para Santa Maria com hipótese diagnóstica de fibrose pulmonar exacerbada em uso de corticoide sistêmico. Foi admitido no Hospital Casa de Saúde ativo no leito, em regular estado geral, lúcido, orientado e coerente. Mucosas úmidas, coradas, anictéricas e acianóticas. Sem edema em membros inferiores e superiores. Panturrilhas sem empastamento. Presença de baqueteamento digital.

Ao exame cardiovascular, ritmo regular, dois tempos, sem sopros.

Ao exame pulmonar, murmúrios vesicular bem distribuídos, com crepitanes do tipo velcro em ambas as bases e esforço respiratório presente.

Durante a avaliação realizou investigação para doenças do colágeno associadas, sendo estas entidades excluídas. Foram realizados exames laboratoriais, tais como: Fator Anti-Nuclear (FAN) e Fator Reumatoide para descartar possível etiologia autoimune. Os valores de Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e Proteína C Reativa (PCR) permaneceram

aumentados, confirmando o processo inflamatório. Valores especificados podem ser vistos na tabela 1.

Em nenhum momento da internação o paciente apresentou condições clínicas de realizar testes de função pulmonar. O caso foi discutido com a equipe de transplante do Estado do Rio Grande do Sul e conforme a evolução clínica seria encaminhado para o processo de transplante; porém o paciente manteve sempre o quadro de dispneia, com necessidade de oxigenioterapia complementar e apresentou pouca resposta clínica às medidas instituídas, sendo assim, evoluiu para insuficiência respiratória e óbito.

Tabela 1. Exames Laboratoriais

Fator Anti-Nuclear (FAN)	Não Reagente
Fator Reumatoide	Inferior a 30 UI/m
Leucócitos	11500/mm ³
Bastões	4%
Segmentados	85,3%
Proteína C Reativa (PCR)	4,07mg/dL
Velocidade de Hemossedimentação (VHS)	35 mm

3 DISCUSSÃO

A FPI familiar tem sido observada em até 20% dos casos de fibrose pulmonar idiopática²⁰.

A FPI é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica, de etiologia incerta, que ocorre primariamente em adultos mais idosos, limitada aos pulmões, e associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU). O tabagismo é fator de risco na FPI familiar¹⁹.

No caso discutido, as manifestações atribuíveis à doença surgiram há alguns anos quando o paciente obteve o diagnóstico de asma, mas houve a piora e a exacerbação dos sintomas aos 54 anos quando descobriu a fibrose pulmonar, antes da média de idade dos estudos existentes onde o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico está entre 60 a 69 anos¹². O paciente tinha o histórico de uma irmã que faleceu aos 54 anos com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, este fato determina o padrão de fibrose pulmonar familiar.

A exposição ambiental e o tabagismo não foram expressivos na história clínica, pois a carga tabágica referida era baixa. Para a maioria dos autores, o surgimento de quadros de FPF não está apenas na dependência de fatores genéticos, mas é consequência da interação genética com exposições ambientais nocivas, as quais propiciam atividade enzimática e mecanismos epigenéticos para a promoção de um ambiente favorável à instalação de fibrose^{14,15,27}.

A teoria atualmente mais aceita para a patogenia da PIU envolve uma interação entre a agressão ao epitélio alveolar ou apoptose e o reparo mesenquimal anormal (hipótese epitélio-mesenquimal). O dano ao epitélio alveolar, de maneira localizada, resulta em exsudação de fibrina, que serve de ponte para a invasão de miofibroblastos, formação dos focos fibroblásticos e deposição de matriz extracelular, determinando a perda da arquitetura pulmonar e a perda progressiva da função pulmonar. Esse processo é secundário a um desbalanço entre fatores pró-fibrogênicos e antifibrogênicos. Diversos fatores de crescimento, tal como TGF- β 1, angiotensina II, citocinas Th2, radicais livres de oxigênio e metaloproteases, entre outros, junto com a redução dos mediadores antifibrogênicos, tal como a prostaglandina E2, estão envolvidos na patogenia da FPI. No reparo normal, ocorre apoptose dos miofibroblastos, o que não ocorre na FPI, explicando a persistência do processo. As células epiteliais alveolares são também incapazes de reconstituir o revestimento alveolar por tendência a apoptose associada a proliferação e migração prejudicadas^{11,25}.

Como descrito, tratando-se de quadros de doença intersticial, dispneia e tosse seca foram as queixas clínicas mais comuns, presentes, respectivamente, em 82,9% e 61,8% dos pacientes⁶. Porém, estes sintomas são inespecíficos.

O exame físico da fibrose pulmonar pode evidenciar estertores em velcro nas bases pulmonares em até 90% dos casos de FPI e o baqueteamento digital é observado em aproximadamente 20% dos casos e indica pior prognóstico¹². Estes achados foram encontrados no paciente em estudo e demonstram a importância de um exame físico detalhado na suspeita de tal diagnóstico.

A VHS pode estar elevada. FAN e fator reumatoide em baixos títulos podem ser observados em até 25% dos casos, mas não têm implicação prognóstica ou terapêutica. Recomenda-se a dosagem de anticorpos anticitrulina para uma eventual confirmação de artrite reumatoide¹⁹. Títulos de FAN $\geq 1:640$ devem levar à pesquisa mais profunda de doenças do tecido conjuntivo, especialmente esclerose sistêmica progressiva, que pode se apresentar sem os achados cutâneos característicos³. Tais exames sanguíneos foram realizados e a possível etiologia autoimune foi descartada e o processo inflamatório foi confirmado. Diversos biomarcadores têm sido pesquisados na FP para prever o curso da doença. Entretanto, mais estudos são necessários para se estabelecer seu papel na prática clínica³⁰.

Espirometria, medidas da difusão do monóxido de carbono (DLCO) e de saturação do oxigênio no sangue (SpO₂) em repouso e em exercício, assim como testes de caminhada ou do degrau devem ser feitos na avaliação inicial e durante o acompanhamento. A distância percorrida no teste de caminhada e a recuperação da FC após um minuto do término do teste fornecem informações de interesse prognóstico. A mediana de SpO₂ varia entre 70% e 98% nos afetados¹². O teste de função pulmonar é de suma importância, e no assunto estudado o padrão do distúrbio ventilatório mais encontrado é o restritivo (62,8%) que é esperado diante da natureza da pneumopatia em investigação; mas padrões normais, indeterminados e obstrutivos leves também foram encontrados em menor proporção¹². Infelizmente, o paciente do estudo não teve condições para realizar o exame funcional.

Radiologicamente, nosso paciente apresentou achados tomográficos consistentes com padrão PIU e diagnosticado com FPI familiar. A redução dos volumes pulmonares e o infiltrado reticular periférico envolvendo as bases pulmonares são os achados comuns na FPI. Os achados característicos na TCAR na FPI consistem em reticulação simétrica bilateral, distorção arquitetural e faveolamento envolvendo principalmente a região pulmonar subpleural e os lobos

inferiores; porém, outras manifestações podem ser encontradas^{24,26}. Áreas de vidro fosco podem ser observadas e podem resultar de fibrose e faveolamento microscópicos, abaixo da resolução da TCAR. Achados indicativos de fibrose devem ser procurados, tais como reticulação, distorção arquitetural ou bronquiectasias de tração. Na presença de vidro fosco e infiltrado reticular nas mesmas áreas, PIU é possível, mas outras condições, como PINE e pneumonite de hipersensibilidade (PH) crônica, devem ser consideradas. Se não existem anormalidades reticulares ou bronquiectasias de tração associadas ao vidro fosco, a PIU se torna menos provável. O faveolamento é o mais forte indicador de PIU na TCAR (valor preditivo positivo de 90%), o que ocorre em 70-80% dos casos⁸. A presença de faveolamento indica uma menor mediana de sobrevida (2,1 vs. 5,8 anos).

No recente estudo analisado¹², o padrão tomográfico típico de PIU foi encontrado em apenas 6 casos (17,1%). A grande maioria dos pacientes (n = 25; 71,4%) exibiu achados tomográficos mais consistentes com um diagnóstico não relacionado a FPI. A análise desse último grupo permitiu a determinação de padrões tomográficos específicos em apenas 14 pacientes (40,0%). Portanto, chama a atenção o grande número de acometidos por FPF (n = 11; 31,4%) com padrões tomográficos incomuns. Ainda que pelo menos um artigo tenha reportado uma frequência elevada de padrões tomográficos compatíveis com PIU na FPF²⁹, os resultados atuais mostram grande similaridade com o encontrado em outro estudo envolvendo uma casuística numerosa, na qual 160 (55%) de 289 acometidos por FPF exibiram padrões tomográficos não classificáveis¹⁶. Portanto, embora o significado atual dos padrões tomográficos não classificáveis da FPF não seja perfeitamente compreendido, ao que tudo indica, eles não obrigatoriamente correspondem a PIU em fase inicial.

O paciente apresentou um padrão tomográfico definitivo associado com a clínica característica da patologia, dessa maneira o diagnóstico foi realizado sem a necessidade da broncoscopia e da biópsia, os quais não foram realizadas.

O diagnóstico de FPI pode ser feito pela combinação de dados clínicos e achados característicos na TCAR na maioria dos casos (1A). Em casos nos quais a biópsia for realizada, a avaliação por um patologista especializado é recomendada, bem como uma discussão multidisciplinar para o diagnóstico final (1C). Não há tratamento farmacológico específico para a FPI (1C). A atenção deve ser dirigida para o tratamento de comorbidades e terapia paliativa (1C) e deve-se oferecer ao paciente a possibilidade de participação em ensaios clínicos randomizados com novas medicações quando possível (1C)³.

De acordo com a evolução e gravidade do paciente, foi realizado tratamento sintomático e uso de corticoide sistêmico com o objetivo de obter uma clínica suficiente para que fosse encaminhado ao serviço de transplante do Estado. Mas, com pouca resposta às medidas instituídas, o paciente veio a óbito.

4 CONCLUSÃO

É importante salientar que existem poucos estudos publicados sobre aspectos relacionados com a FPF na população brasileira. Em função do exposto, o presente relato teve como finalidade descrever as características clínicas, funcionais e radiológicas de um caso diagnosticado como FPF no estado do Rio Grande do Sul. A história apresenta um quadro característico dessa patologia, que se enquadra dentro dos critérios e peculiaridades prevalentes dos estudos analisados. Dessa maneira, esse relato contribui para um maior conhecimento acerca da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. **Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática.** J Bras Pneumol. 2015;41(5):454-466.
2. Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabèze L, Pradère P, Crestani B. **Familial pulmonary fibrosis.** Rev Mal Respir. 2015;32(4):413-34.
3. Bruno Guedes Baldi, Carlos Alberto de Castro Pereira, et. Al. **Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.** J Bras Pneumol. 2012;38(supl.2):S1-S133
4. C.H. van Moorsel, M.F. van Oosterhout, N.P. Barlo, P.A. de Jong, J.J. van der Vis, H.J. Ruven, H.W. van Es, J.M. van den Bosch, J.C. Grutters, **Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort,** Am. J. Respir. Crit. Care Med. 182 (11) (2010 Dec 1) 1419e1425.
5. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE Jr, Brown KK. **Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis.** Chest 2004;125:2169–2174.
6. Cordier JF, Cottin V. **Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis.** Eur Respir J. 2013;42(4):916-23.
7. D. Bennett et al. **Familial pulmonary fibrosis: Clinical and radiological characteristics and progression analysis in different high resolution-CT patterns.** Respiratory Medicine 126 (2017) 75e83.
8. Dixon S, Benamore R. **The idiopathic interstitial pneumonias: understanding key radiological features.** Clin Radiol. 2010;65(10):823-31.

9. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. **Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival.** Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1172–1178.
10. Gross TJ, Hunninghake GW. **Idiopathic pulmonary fibrosis.** N Engl J Med 2001;345:517–525.
11. Harari S, Caminati A. **IPF: new insight on pathogenesis and treatment.** Allergy. 2010;65(5):537-53.
12. Hortense AB, Santos MK, Wada D, Fabro AT, Lima M, Rodrigues S, Calado RT, Baddini-Martinez J. **Fibrose pulmonar familiar: um espectro heterogêneo de apresentações.** J Bras Pneumol. 2019;45(5):e20180079.
13. J.E. Loyd, **Pulmonary fibrosis in families,** Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 29 (3 Suppl) (2003 Sep) S47eS50. 82
14. Kaur A, Mathai SK, Schwartz DA. **Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis, Prognosis, and Treatment.** Front Med (Lausanne). 2017;4:154.
15. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. **The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis.** Eur Respir J. 2015;45(6):1717-27.
16. Lee HY, Seo JB, Steele MP, Schwarz MI, Brown KK, Loyd JE, et al. **High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia.** Chest. 2012;142(6):1577-1583.
17. M.P. Steele, M.C. Speer, J.E. Loyd, K.K. Brown, A. Herron, S.H. Slifer, L.H. Burch, M.M. Wahidi, J.A. Phillips 3rd, T.A. Sporn, H.P. McAdams, M.I. Schwarz, D.A. Schwartz, **Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia,** Am. J. Respir. Crit. Care Med. 172 (9) (2005 Nov 1) 1146e1152.

18. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr. **A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.** N Engl J Med 2004;350: 125–133.

19. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. **An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management.** Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788-824.

20. R. Borie et al. **Familial Pulmonary Fibrosis.** Revue des Maladies Respiratoires (2015) 32, 413-434.

21. R. Chibbar, J.A. Gjevre, F. Shih, H. Neufeld, E.G. Lemire, D.A. Fladeland, D.W. Cockcroft, **Familial interstitial pulmonary fibrosis: a large family with atypical clinical features,** Can. Respir. J. 17 (6) (2010 Nov-Dec) 269e274.

22. R.M. du Bois, D. Weycker, C. Albera, W.Z. Bradford, U. Costabel, A. Kartashov, T.E. King Jr., L. Lancaster, P.W. Noble, S.A. Sahn, M. Thomeer, D. Valeyre, A.U. Wells, **Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference,** Am. J. Respir. Crit. Care Med. 184 (12) (2011 Dec 15) 1382e1389.

23. Rosas, Ren, Avila, et al.: **Early ILD in Familial Pulmonary Fibrosis.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 176 2007.

24. R.P. Marshall, A. Puddicombe, W.O. Cookson, G.J. Laurent, **Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom,** Thorax 55 (2) (2000 Feb) 143e146.

25. Schmidt SL, Sundaram B, Flaherty KR. **Diagnosing fibrotic lung disease: when is high-resolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis?** *Respirology*. 2009;14(7):934-9.
26. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. **Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy.** *Ann Intern Med*. 2001;134(2):136-51.
27. Souza CA, Müller NL, Flint J, Wright JL, Churg A. **Idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of high- resolution CT findings.** *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(6):1531-9.
28. Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. **Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts.** *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):416-28.
29. Steele MP, Brown KK. **Genetic predisposition to respiratory diseases: infiltrative lung diseases.** *Respiration*. 2007;74(6):601-8.
30. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. **Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia.** *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1146-52.
31. Thomeer M, Grutters JC, Wuyts WA, Willems S, Demedts MG. **Clinical use of biomarkers of survival in pulmonary fibrosis.** *Respir Res*. 2010;11:89.
32. U Hodgson, T Laitinen, P Tukiainen. **Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis, Evidence of founder effect among multiplex families in Finland.** *Thorax* 57 (4) (2002 April) 338e342.