



Revisión

Fibroelastosis pleuropulmonar: ¿es también una entidad idiopática?

Karina Portillo^{a,*}, Ignasi Guasch Arriaga^b y Juan Ruiz-Manzano^{a,c}^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España^c Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2015

Aceptado el 4 de mayo de 2015

On-line el 20 de junio de 2015

Palabras clave:

Fibroelastosis pleuropulmonar

Neumotórax

Neumonía intersticial idiopática

RESUMEN

La fibroelastosis pleuropulmonar (FEPP) es una entidad rara que ha sido recientemente incluida en el último consenso internacional multidisciplinar sobre neumonías intersticiales idiopáticas. Comparte rasgos clínicos con otras neumonías intersticiales crónicas (disnea de esfuerzo, tos seca, entre otros), y radiológicamente se caracteriza por afectación pleural y pulmonar de predominio en lóbulos superiores. Sus principales hallazgos histológicos incluyen fibrosis de la pleura visceral con prominente fibroelastosis subpleural y parenquimatosa. El conocimiento de sus características se basa en el creciente número de casos descritos en la literatura, por lo cual se desconocen varios aspectos sobre su etiología, patogénesis e historia natural. Aunque algunos casos han sido identificados como idiopáticos, la FEPP ha sido asociada como complicación tras el trasplante de médula ósea, trasplante pulmonar y tratamiento con quimioterapia, especialmente con agentes alquilantes. El neumotórax espontáneo o iatrogénico tras las pruebas invasivas para su diagnóstico es una complicación frecuentemente comunicada. La evolución descrita de la FEPP es variable, desde lentamente progresiva hasta casos con rápido deterioro clínico. No hay ningún tratamiento con evidencia de eficacia, y el trasplante pulmonar se erige como la única opción en aquellos pacientes que cumplan los criterios. El reconocimiento y difusión de las características de esta entidad son fundamentales para elevar el grado de sospecha clínica y permitir un adecuado manejo diagnóstico por parte del equipo multidisciplinar.

© 2015 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Is it Also an Idiopathic Entity?

ABSTRACT

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) is a rare disease that has been recently included in the updated consensus on idiopathic interstitial pneumonias. It shares some clinical features with other chronic interstitial pneumonias (dyspnea, dry cough), and is radiologically characterized by pleural and subpleural parenchymal fibrosis and elastosis, mainly in the upper lobes. The main histological findings include pleural fibrosis and prominent subpleural and parenchymal fibroelastosis. Its characterization is based on the increasing number of cases reported in the literature, so several aspects of the etiology, pathogenesis and natural history are still unknown. Although some cases have been described as idiopathic, PPFE has been reported as a complication after bone marrow transplantation, lung transplantation and chemotherapy, especially with alkylating agents. Spontaneous or iatrogenic pneumothorax is a frequently reported complication of invasive diagnostic tests for identifying PPFE. The disease course is variable, ranging from slow progression to rapid clinical deterioration. No treatment has shown evidence of efficacy, and lung transplantation remains the only option for patients who fulfill the diagnostic criteria for this option. Recognizing and disseminating the specific features of PPFE is essential to raise the level of clinical suspicion for this entity, and to implement appropriate multidisciplinary diagnostic management.

© 2015 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Pleuroparenchymal fibroelastosis

Pneumothorax

Idiopathic interstitial pneumonia

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: karisoe@yahoo.es, karisoe@movistar.net (K. Portillo).

Introducción

La fibroelastosis pleuropulmonar (FEPP) es una entidad clínico patológica incluida dentro del grupo de la neumonías intersticiales idiopáticas (NII) raras en la última clasificación de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society*¹. Existen series de casos descritos de fibrosis pulmonar en lóbulos superiores (enfermedad de Amitani) con características similares a la FEPP publicados a principios de la década de los 90, especialmente en la literatura no inglesa^{2,3}. Sin embargo, su caracterización oficial fue realizada en 2004 por Frankel et al.⁴, quienes describieron los hallazgos clínicos radiológicos e histológicos en una serie de 5 pacientes y propusieron la FEPP como una entidad diferenciada dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID). Desde entonces han sido publicados aproximadamente un centenar de casos en la literatura que han permitido ampliar el conocimiento acerca de las particularidades de la enfermedad⁵⁻²⁴. Esta se caracteriza por la afectación pleural y parenquimatosa de predominio en los lóbulos superiores, con fibrosis pleural y fibroelastosis subpleural. El neumotórax es una complicación frecuentemente descrita en estos pacientes, siendo en algunos casos la primera manifestación de la enfermedad^{2,8,21}. Su etiología es desconocida, sin embargo existe un creciente interés científico por su identificación en pacientes trasplantados de médula ósea, de pulmón y tras tratamiento con quimioterapia. También se ha relacionado con infecciones pulmonares recurrentes, con trastornos inmunitarios, así como también han sido comunicados casos familiares^{7,11}.

En la presente revisión se discutirán los aspectos más relevantes de FEPP, con énfasis en los criterios diagnósticos propuestos. Asimismo, se comentará brevemente las nuevas hipótesis fisiopatológicas que consideran que esta entidad puede ser la respuesta final a diferentes *insultos* pulmonares, y que puede constituir un nuevo fenotipo patológico dentro del espectro de ciertos trastornos, como la disfunción crónica del injerto pulmonar.

Características epidemiológicas y entidades asociadas

Según la información obtenida de los casos comunicados en la literatura, la edad de inicio de la FEPP comprende un amplio rango de edad. Es una entidad que afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes (tercera a cuarta década de la vida), con una media de edad de 57 años^{25,26}. No existe un claro predominio de género.

El tabaquismo no parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. En cambio, la exposición al asbesto o aluminio y antígenos aviarios sí son antecedentes que se han recogido en algunas series^{2,7,11}.

Una asociación descrita con frecuencia con la FEPP ha sido el antecedente de tratamiento oncológico previo con radioterapia y quimioterapia, especialmente con agentes alquilantes como la ciclofosfamida o la nitrosurea^{20,27,28}. El intervalo de desarrollo de la FEPP posterior a la administración de estos tratamientos presenta gran variabilidad en los casos publicados, desde 6 meses hasta los 16 años²⁸.

Varias series han descrito la FEPP como complicación tras el trasplante de médula ósea y el trasplante de pulmón^{8,10,11,13,16,23,24}. En algunos de estos casos se ha comunicado la coexistencia de focos de bronquiolititis obliterante (BO) o de daño alveolar difuso. Algunos autores postulan que esta última lesión puede preceder a la FEPP^{10,24,26}. También se ha especulado que la FEPP puede formar parte del espectro de manifestaciones del rechazo crónico pulmonar como un fenotipo restrictivo, funcional e histológicamente diferente al clásico síndrome de BO. Este último se caracteriza por un descenso irreversible en el volumen espiratorio en el primer segundo (FEV₁) y obliteración fibrótica de la pequeña vía aérea de los pulmones trasplantados. Cuando el rechazo se acompaña de los

Tabla 1

Entidades asociadas a FEPP

FEPP idiopática
Trasplante médula ósea
Quimioterapia
Trasplante pulmonar
Radioterapia
Infecciones de tracto respiratorio: bronquitis a repetición, <i>Aspergillus</i> , MAI
Enfermedades autoinmunes: EA, colitis ulcerosa, psoriasis, AR
Exposición laboral: asbesto, aluminio
Neumonitis por hipersensibilidad
FEPP familiar

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilopoyética; FEPP: fibroelastosis pleuropulmonar; MAI: *Mycobacterium avium* intracelular.
Modificada de: Watanabe³.

cambios histológicos de la FEPP, además de la caída del FEV₁ se presenta una disminución de la capacidad vital forzada (FVC) y de la capacidad pulmonar total (CPT), siendo de peor pronóstico que el síndrome de BO^{10,24,26}.

Esta asociación también implica un potencial trasfondo autoinmune en su patogénesis. Títulos altos de anticuerpos antinucleares y de factor reumatoide se han observado en algunas series^{4,11}, así como la coexistencia de enfermedades autoinmunes como la espondilitis anquilopoyética o colitis ulcerosa, entre otras³.

Pacientes con historia familiar de EPID han sido publicados tanto en la serie de Frankel et al.⁴ como en la realizada por Reddy et al.¹¹. El antecedente en algunos casos de infecciones respiratorias recurrentes previas al diagnóstico de la FEPP ha llevado a plantear la hipótesis de que la inflamación repetida puede ser otro factor que predisponga a su desarrollo¹¹⁻¹³. El resumen de las entidades asociadas a la FEPP se muestra en la **tabla 1**.

Características clínicas

La presentación más habitual es la disnea de esfuerzo y la tos seca de aparición insidiosa. La pérdida de peso también es un síntoma frecuentemente referido.

La presencia de dolor pleurítico puede ser secundaria a un neumotórax espontáneo y puede ser el primer síntoma en algunos pacientes. Se puede decir que el neumotórax es una complicación característica en la historia natural de la FEPP. Esta alteración puede ser secundaria a los cambios parenquimatosos, como los quistes en los ápices fibrosos, la reacción pleural alterada por el estrés friccional o la hipovascularización en la zona afectada^{26,28}. La reabsorción espontánea del neumotórax es infrecuente en la FEPP, además, la fuga persistente tras su tratamiento y una reexpansión lenta del pulmón afectado es un hecho común^{8,21,28}. El neumotórax iatrogénico también puede presentarse tras la biopsia quirúrgica.

Las acropaquias y los crepitantes secos en *velcro* son hallazgos mucho menos frecuentes en estos pacientes, comparados con los pacientes con otras NII como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)³.

La deformidad de la caja torácica o «tórax aplanado» (debida a una disminución entre el diámetro anteroposterior y el diámetro transversal del tórax) es un signo clínico común, y es un indicador de progresión de la enfermedad^{3,28-30}. Existen diversas series asiáticas que describen un índice de masa corporal bajo o en el límite inferior de la normalidad, característica que denominan *slender stature*^{3,9,12,29}.

Características funcionales

El patrón ventilatorio restrictivo es similar al de la FPI; se presenta con una relación FEV₁/FVC aumentada y una disminución de la FVC y de la CPT. Sin embargo, también se observa un aumento de la relación entre el volumen residual (VR) y la CPT. Este rasgo funcional particular se deriva del colapso por la fibrosis de los lóbulos

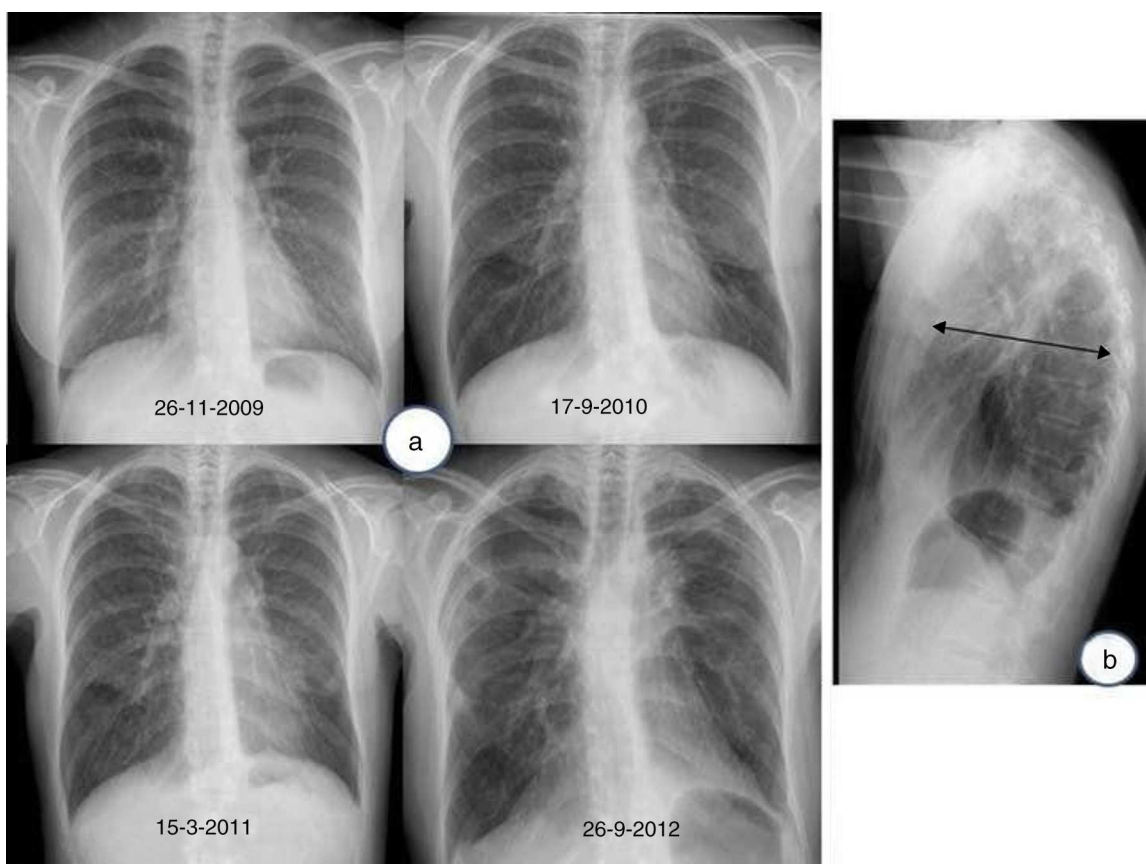


Figura 1. a) Radiografía de tórax (proyección postero-anterior): Evolución de un caso de fibroelastosis pleuropulmonar, caracterizada por una pérdida progresiva de volumen pulmonar a expensas de los lóbulos superiores, con una retracción ascendente de ambos hilios, así como por engrosamientos pleurales biapicales. b) Radiografía de tórax (proyección lateral): aplanamiento de la caja torácica; obsérvese la disminución del diámetro anteroposterior de la caja torácica (flecha) en relación con el diámetro cráneo-caudal.

superiores, que puede conllevar a una hipersinsuflación compensatoria en los lóbulos inferiores^{3,9}. La difusión alveolar (DLco) se encuentra reducida y el cociente con el volumen alveolar (DLco/VA) puede estar normal o discretamente disminuido. La hipoxemia arterial y la hipercapnia aparecen conforme la enfermedad progresa. Watanabe et al.¹² describieron una rápida caída anual de la FVC en 7 pacientes con una media de declive del 20%. La caída acelerada de la FVC también ha sido un hallazgo remarkable en otra serie asiática recientemente descrita de 12 pacientes²⁹. Este dato parece indicar que la evolución de la FEPP tiene una mayor tendencia hacia la progresión rápida.

Características radiológicas

Los hallazgos radiológicos de la FEPP pueden ser fundamentales en el diagnóstico de sospecha de esta entidad. En la radiografía de tórax el hallazgo más frecuente es el engrosamiento pleural irregular apical bilateral en la fase inicial de la enfermedad; este hallazgo puede observarse incidentalmente en pacientes aún asintomáticos³, y fácilmente pasa inadvertido al confundirse con casquetes apicales.

Posteriormente, aparece una retracción hiliar ascendente y elevación diafragmática que traduce una pérdida de volumen pulmonar a expensas de los lóbulos superiores (fig. 1 A). Un hallazgo característico de la FEPP es el «aplanamiento» de la caja torácica acorde al signo observado en la exploración clínica. Este hallazgo puede apreciarse en la proyección lateral, y se traduce por una marcada disminución del diámetro antero-posterior de la caja torácica³ (fig. 1 B). A medida que progresa la enfermedad se

pueden apreciar opacidades reticulares y nodulares subpleurales en los lóbulos superiores⁴. Estas alteraciones inicialmente respetan los otros lóbulos pulmonares. Durante la evolución pueden aparecer signos de fibrosis con pérdida de volumen pulmonar, aparición de bullas o quistes en los lóbulos superiores y, además, los cambios fibróticos pueden extenderse a los lóbulos adyacentes^{3,11}.

En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) se observan engrosamientos pleurales prominentes, asociados a signos de fibrosis (bronquiectasias de tracción, distorsión de la arquitectura pulmonar, pérdida de volumen), reticulación, más marcada en los lóbulos superiores^{7,9,11} (fig. 2 A). A medida que la enfermedad progresa las opacidades reticulares y los signos de fibrosis se extienden al resto de los campos pulmonares (fig. 2 B). En contraste con los hallazgos mucho más pronunciados en los campos superiores y medios, los cambios radiológicos en las bases pulmonares son leves o mínimos, e incluso pueden encontrarse ausentes (fig. 2 C).

En la serie de 12 pacientes descritos por Reddy et al.¹¹ los hallazgos de TCAR mostraron cambios de fibrosis en regiones alejadas de los engrosamientos pleuro-parenquimatosos, simulando un patrón de posible neumonía intersticial usual (NIU) o de neumonía intersticial no específica. Además, en los estudios radiológicos de seguimiento disponibles en 6 pacientes, 5 mostraron estabilidad o leve progresión de los cambios pleuro-parenquimatosos, mientras que en un paciente se observó marcada progresión de los signos de fibrosis.

El neumotórax puede complicar el curso de la enfermedad y ser recurrente (fig. 3). Puede ser espontáneo o iatrogénico después de procedimientos intervencionistas o quirúrgicos, y de difícil

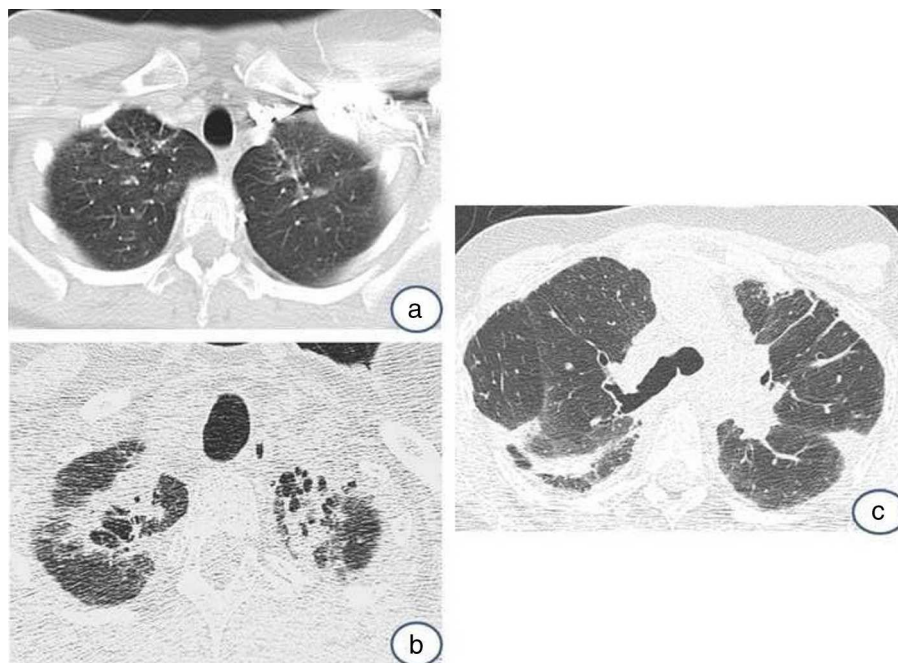


Figura 2. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR): Evolución del caso anterior en un intervalo de 2 años y dos meses. En la imagen superior (a), únicamente aparecen unas muy discretas opacidades alargadas en ambos vértices pulmonares; en la imagen inferior (b), se observa pérdida de volumen e infiltrados pleuro- parenquimatosos de aspecto fibrótico. En la figura 2c se muestra una imagen de TCAR en un corte a la altura de la carina traqueal. Se muestra distorsión de la arquitectura pulmonar, con presencia de engrosamientos pleurales y opacidades parenquimatosas alargadas por fibrosis (ventana pulmonar).

tratamiento debido a la presencia de fístulas bronco-pleurales, probablemente secundarias a una capacidad limitada de curación del tejido pulmonar dañado⁶.

El diagnóstico radiológico diferencial se realiza con aquellas entidades que afectan predominantemente los lóbulos superiores, como la sarcoidosis en estadio avanzado con fibrosis, la fibrosis posradioterapia y el casquete apical. Esta última entidad afecta a pacientes ancianos con historia de tabaquismo y no suele

presentar empeoramiento evolutivo ni funcional ni radiológico²⁶. Por otra parte, los casquetes apicales están localizados en los vértices pulmonares, mientras que la FEPP, aunque de predominio en los campos superiores, tiene una distribución subpleural más difusa⁸.

Características histológicas

La similitud de las características histológicas y radiológicas descritas en los casos de FEPP han servido como base para proponer una serie de criterios para establecer un patrón «definitivo» y otro como «consistente» con FEPP^{11,24,26} (tabla 2).

Los hallazgos histológicos más relevantes de la FEPP son la fibrosis de la pleura visceral y fibroelastosis subpleural y parenquimatosas. Esta se extiende a las paredes alveolares adyacentes, con deposición de colágeno, predominantemente en los lóbulos superiores (fig. 4). Sin embargo, hay casos descritos en donde el hallazgo del engrosamiento pleural está ausente^{11,17,28,29}. La transición entre las lesiones y el parénquima normal suele ser abrupta. Pueden existir pocos focos fibroblásticos y una cantidad variable de infiltrado linfocitario. La elastosis no es un hallazgo histológico exclusivo de la FEPP, ya que lo pueden presentar otras NII. Sin embargo, en un estudio en el cual comparaban la cantidad de fibras elásticas entre un grupo de pacientes con FPI y otro con FEPP, se observó que estos últimos presentaban una cantidad significativamente más elevada de fibras elásticas¹⁹. Otra particularidad histológica descrita es que la FEPP puede coexistir con otros patrones de EPID (NIU, neumonía intersticial no específica, neumonitis por hipersensibilidad, inclusive con patrón de neumonía intersticial no clasificable) como se ha comentado previamente^{10,11,26,29}. Recientemente, Oda et al.¹⁷ demostraron que los pacientes con FEPP y coexistencia de NIU presentaban peor supervivencia.

Como se ha comentado en apartados anteriores, la presencia concurrente de BO y de daño alveolar difuso reportada en algunos casos de pacientes trasplantados de pulmón hace pensar que la FEPP pueda manifestarse como una complicación tardía de la enfermedad de injerto contra huésped^{10,24,31-35}.



Figura 3. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR). En esta reconstrucción coronal se pone de manifiesto un neumotórax derecho y la presencia de infiltrados pulmonares fibróticos en ambos vértices pulmonares (cabeceras de flecha).

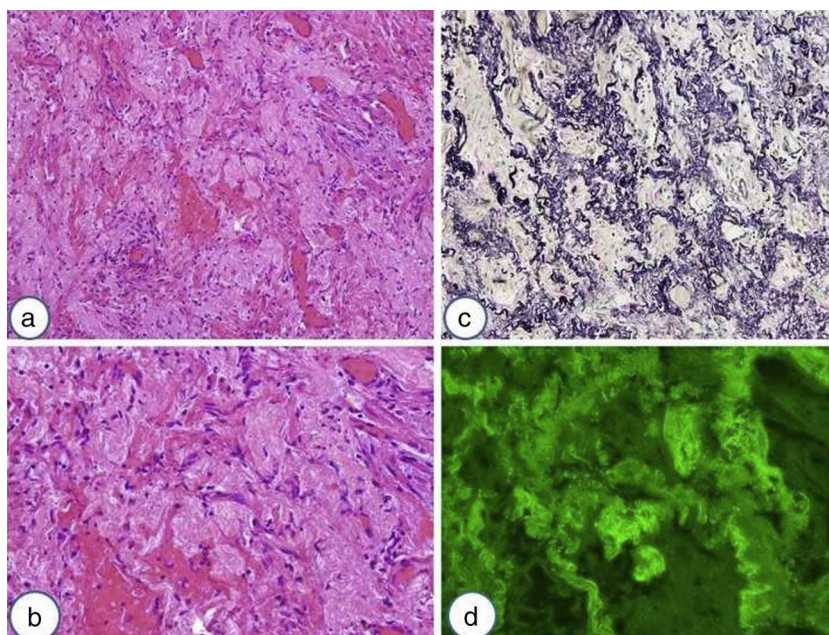


Figura 4. Biopsia quirúrgica de lóbulo superior derecho de una paciente mujer de 40 años con el diagnóstico de fibroelastosis pleuropulmonar. a) Las estructuras alveolares están completamente obliteradas debido a la acumulación de material elastótico en la pared (tinción de hematoxilina-eosina). b) Se muestran estos cambios con mayor aumento y se observa la presencia de muy escaso infiltrado linfocitario. c) Mediante la tinción para fibras elásticas de Van Gieson se resalta el contenido elastótico de la pared y se observa que la luz alveolar está sustituida por tejido conectivo laxo. d) Mediante la autofluorescencia se puede apreciar la presencia de numerosas fibras elásticas en el mismo campo de la imagen 4b.

Tabla 2

Criterios diagnósticos de fibroelastosis pleuropulmonar (FEPP)

	Patrón definitivo	Patrón consistente
Criterios radiológicos por TCAR	Engrosamiento pleural en lóbulos superiores, con ausencia o menor afectación de lóbulos inferiores	Engrosamiento pleural en lóbulos superiores, pero distribución de los cambios radiológicos no concentrado en lóbulos superiores o hallazgos típicos de otra EPID coexistente (en cualquier localización)
Criterios histopatológicos	Fibrosis de pleura visceral en lóbulos superiores con marcada y homogénea fibrosis intraalveolar con elastosis alveolar/septal (> 80% de fibras elásticas)	Fibrosis intra-alveolar pero no asociada con fibrosis subpleural llamativa o no predominantemente debajo de la pleura o no en biopsia de lóbulos superiores
	Parénquima preservado distal a la pleura Presencia de infiltrado linfoplasmocitario desigual Presencia de algunos focos fibroblásticos	

EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; TCAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

Modificada de: Reddy et al.¹¹, Rosenbaum et al.²⁴ y von der Thüsen²⁶.

No se ha descrito ningún patrón característico en el lavado broncoalveolar.

Pronóstico y tratamiento

Los datos procedentes de los casos publicados acerca del pronóstico de la FEPP son heterogéneos: mientras que en algunos casos se describe una evolución lentamente progresiva, en otros existe rápido deterioro clínico^{2,11,25,29}. Como en otras NII, el curso

evolutivo depende en parte del momento en el que se realiza el diagnóstico. De aquí la importancia de difundir sus características para elevar el nivel de sospecha diagnóstica, sobre todo en los grupos de riesgo (por ejemplo en pacientes postrasplantados de pulmón, médula ósea o tratados previamente con quimioterapia). Ha de tenerse en cuenta por parte del equipo multidisciplinar la propensión de estos pacientes a realizar neumotórax. Algunos autores proponen que la familiarización con los hallazgos clínicos y radiológicos podrían evitar la necesidad de biopsia quirúrgica²⁸. Sería interesante analizar la rentabilidad de otras técnicas diagnósticas como la criobiopsia, ya que potencialmente podría minimizar los riesgos y conseguir un adecuado diagnóstico histopatológico.

En la actualidad no existe ningún tratamiento que haya demostrado su eficacia en esta enfermedad. Los pacientes han sido tratados de forma empírica con corticoides, N-acetil cisteína y diversos inmunosupresores, sin evidencia clara de mejoría^{11,29}. La oxigenoterapia está indicada en los casos que desarrollan insuficiencia respiratoria, mientras que el trasplante pulmonar es la opción en los pacientes que cumplan los criterios. Nuestro grupo ha comunicado recientemente un caso trasplantado satisfactoriamente con 24 meses de supervivencia hasta la actualidad (datos no publicados).

Son necesarios estudios multicéntricos, registros internacionales y estudios en modelos animales que puedan ayudar a un mejor conocimiento de la historia natural de la FEPP, de su etiopatogenia y de sus factores desencadenantes. Tal vez de esta forma comprenderíamos que no estamos ante una entidad tan infrecuente como se pensaba inicialmente, a la vez que se podrían establecer estrategias de diagnóstico precoz y opciones adecuadas para su tratamiento.

Financiación

Karina Portillo Carroz es beneficiaria de una beca *ayuda para la investigación* de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (2013) y de una beca *EPID-futuro* patrocinada por Roche (2013)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Lo autores quieren agradecer a los miembros del *Grup d'Estudi Clínic Radiològic i Anatomopatològic de les Malalties Pulmonars Intercitiales Difuses* (CRAMPID) por su estímulo constante, y a la Dra. María Teresa Fernández Figueras por su valioso apoyo y por la cesión de las imágenes anatomopatológicas.

Bibliografía

- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, 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.
- Amitani R, Niimi A, Kuse F. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis (IPUF). *Kokyu*. 1992;11:693-9.
- Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev*. 2013;9:299-237.
- Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Description of a novel clinicopathologic entity. *Chest*. 2004;126:2007-13.
- Pakhale SS, Hadjiliadis D, Howell DN, Palmer SM, Gutierrez C, Waddell TK, et al. Upper lobe fibrosis: A novel manifestation of chronic allograft dysfunction in lung transplantation. *J Heart Lung Transpl*. 2005;24:1260-8.
- Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: An unrecognized or misdiagnosed entity? *Modern Pathol*. 2008;21:784-7.
- Piciucchi S, Tomassetti S, Gasoni G, Sverzellati N, Carloni A, Dubini A, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: Features and differential diagnosis. *Respir Res*. 2011;12:111.
- Von der Thusen JH, Hansell DM, Tominaga M, Veys PA, Ashworth MT, Owens CM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Modern Pathol*. 2011;24:1633-9.
- Kusagaya H, Nakamura Y, Kono M, Kaida Y, Kuroishi S, Enomoto N, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: consideration of a clinicopathological entity in a series of Japanese patients. *BMC Pulm Med*. 2012;12:72.
- Ofek E, Sato M, Saito T, Wagnetz U, Roberts HC, Chaparro C, et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Modern Pathol*. 2013;26:350-6.
- Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thusen J, Rassl D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis; a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J*. 2012;40:377-85.
- Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, et al. Rapid decrease in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Invest*. 2012;50:88-97.
- Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraishi T, Minami M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? *Eur Respir J*. 2013;41:243-5.
- Redondo MT, Melo N, Mota PC, Jesus JM, Moura CS, Guimarães S, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: a rare but increasingly recognized entity. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015;21:41-4.
- Sato S, Hanibuchi M, Fukuya A, Yabuki Y, Bando H, Yoshijima T, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis is characterized by an elevated serum level of surfactant protein-D, but Not Krebs von den Lungen-6. *Lung*. 2014;192:711-7.
- Fujikura Y, Kanoh S, Kouzaki Y, Hara Y, Matsubara O, Kawana A. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a series of airway complications associated with chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Intern Med*. 2014;53:43-6.
- Oda T, Ogura T, Kitamura H, Hagiwara E, Baba T, Enomoto Y, et al. Characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared to idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2014;146:1248-55.
- Labarca G, Cabello H, Fernández Bussy S, Cabello F, Díaz JC. Un caso de neumopatía intersticial con engrosamiento pleural apical: fibroelastosis pleuroparequimatosas idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:48-9.
- Enomoto N, Kusagaya H, Oyama Y, Kono M, Kaida Y, Kuroishi S, et al. Quantitative analysis of lung elastic fibers in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPF): Comparison of clinical, radiological, and pathological findings with those of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *BMC Pulm Med*. 2014;14:91.
- Beynat-Mouterde C, Beltramo G, Lezmi G, Pernet D, Camus C, Fanton A, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur Respir J*. 2014;44:523-7.
- Noh HJ, Seo Y, Huo SM, Kim TJ, Kim HL, Song JS. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis presenting in recurrent pneumothorax: A case report. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;77:184-7.
- Chen F, Matsubara K, Miyagawa-Hayashino A, Tada K, Handa T, Yamada T, et al. Lung transplantation for pleuroparenchymal fibroelastosis after chemotherapy. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:e115-7.
- Takeuchi Y, Miyagawa-Hayashino A, Chen F, Kubo T, Handa T, Date H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis and non-specific interstitial pneumonia: Frequent pulmonary sequelae of haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology*. 2015;66:536-44.
- Rosenbaum JN, Butt YM, Johnson KA, Meyer K, Batra K, Kanne JP, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: A pattern of chronic lung injury. *Hum Pathol*. 2015;46:137-46.
- Kadoch MA, Cham MD, Beasley MB, Ward TJ, Jacobi AH, Eber CD, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: A radiology-pathology correlation based on the revised 2013 American Thoracic Society-European Respiratory Society classification system. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2015;44:15-25.
- von der Thusen JH. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its pathological characteristics. *Curr Respir Med Rev*. 2013;9:238-47.
- Tayyari F, Chung TB, Hang DW. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Associations and underlying conditions. *Curr Respir Med Rev*. 2013;9:248-53.
- Camus P, von der Thusen J, Hansell DM, Colby TV. Pleuroparenchymal fibroelastosis: One more walk on the wild side of drugs? *Eur Respir J*. 2014;44:289-96.
- Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: A rare disease entity? *Eur Respir J*. 2015;45:1183-6.
- Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y, Tsuruta N, Wakamatsu K, Hirota T, et al. Thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Eur Respir Rev*. 2014;23:263-6.
- Konen E, Weisbrod GL, Pakhale S, Chung TB, Paul MS, Hutcheon MA. Fibrosis of the upper lobes: A newly identified late-onset complication after lung transplantation? *Amer J Roentgenol*. 2003;181:1539-43.
- Verleden SE, de Jong PA, Ruttens D, Vandermeulen E, van Raemdonck DE, Verschakelen J, et al. Functional and computed tomographic evolution and survival of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:270-7.
- Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Bellon H, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, et al. Restrictive chronic lung allograft dysfunction: Where are we now? *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:625-30.
- Hirota T, Yoshida Y, Kitasato Y, Yoshimi M, Koga T, Tsuruta N, et al. Histological evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Histopathology*. 2014;66:545-54.
- Hernandez-Prera JC, Beasley MB. Novel patterns of interstitial lung disease. *Diagnostic Histopathology*. 2013;19:276-81.