

IDIOPAATILINE KOPSUFIBROOS: UUED DIAGNOSTILISED KRITERIUMID

Uute ravimite otsingud ning ravi võimalikkus seoses antifibrootiliste ravimite pիրfenidooni ja nintedanibi kasutuselevõtuga viimastel aastatel (1) on soodustanud idiopaatilise kopsufibroosi (IPF) kohta kliiniliste (2–5) ja vaatlusuringute (6, 7) ning metaanalüüside (8–10) tegemist. Nendest uuringutest on lisandunud üha uusi ja täpsemaid andmeid, mille valguses on senistes IPFi diagnostika- ja ravijuhendites (11, 12) toodust paremini välja joonistunud kriteeriumid, mis on IPFi diagnoosimiseks vajalikud (13). Endiselt on aga IPFi diagnoosimine dünaamiline protsess, milles on hädavajalik mitme eriala spetsialistide koostöö, et saavutada piisav diagnoosimisvilumus, tõlgendada oma erialalisi leide, anda edasi haiguse vastavust tavapärasele kliinilisele leiule ning ühendada sageli ettetulevat vastuolulist või mittekohanduvat infot. Eesmärk on, et kopsuarst, kel on ülevaade anamneesi kõikidest aspektidest ja objektiivsest leiust, loob pädeva

kliinilise taustinfo; kopsuradioloog kirjeldab õhukese kihi kompuutertomograafia (HRCT, ingl *high-resolution computed tomography*) kujutistel põhilise leiu ning olukordades, kus kopsubiopsia on ühtaegu tarvilik ja võimalik, annab kopsupatoloog selge väljundi materjalise leiduvate peamiste haiguslike muutuste kohta. Radioloogilise ja patohistoloogilise uurimise kui tervikliku piltdiagnostika eri komponentide ühtsusest annab tunnistust leitud muutuste vastavus ja kõrvutatavus.

DIAGNOOSIKRITERIUMIDE PÕHISEISUKOHAD

- IPFi diagnoos on kindel, kui iseloomuliku kliinilise kontekstiga kaasneb tüüpilise või tõenäolise tavalise interstitsiaalse pneumoonia (UIP) leid õhukese kihi HRCT-uuringul (vt tabel 1). Nendes olukordades kopsubiopsiat ei vajata.
- Olukordades, kus kas kliiniline kontekst ei ole üheselt IPFile

sobiv (näiteks viitab alternatiivsele diagnoosile) või HRCT-leid ei kujuta endast tüüpilise või tõenäolise UIP leidu, tuleb kaaluda kopsubiopsiat, et tuua välja tüüpiline UIP patohistoloogiline leid. Niisugustel juhtudel pannakse IPFi diagnoos mitme eriala spetsialistide arutelude (ehk nn multidistsiplinaarsete arutelude) käigus, pulmonoloogi(de), kopsuradioloogi ja kopsupatoloogi koostöötulemusel. Multidistsiplinaarsetel aruteludel pannakse diagnoos ka histoloogilise materjali (kopsubiopsia) puudumise korral.

- Kõikidel IPFi diagnoosiga patsientidel, eriti nendel, kelle diagnoos on veel nn töödiagnoosi järgus, on vaja diagnoos regulaarse ajavahemiku järel üle vaadata.

KLIINILINE HINDAMINE

Kõiki kopsualveoolide kahjustuse korral tekkinud interstitsiaalseid kopsuhaigusi aitab avastada bibasilaarsete lõppinspiratoorsete peente (nn *velcro*-tüüpi) räginate leidmine kopsude kuulatlemisel

Tabel 1. Tavalise interstitsiaalse pneumoonia (UIP) diagnostilised kategooriad õhukese kihi HRCT (ingl *high-resolution computed tomography*) põhjal (modifitseeritud 13. allika alusel). Idiopaatilise kopsufibroosi (IPF) diagnoos on kindel, kui iseloomuliku kliinilise kontekstiga kaasneb tüüpilise või tõenäolise UIP leid HRCT-uuringul – nendes olukordades kopsubiopsiat ei vajata

	Paige	Muutused
Tüüpiline UIP	Domineerivalt basaalne (mõnikord difuusne) ja subpleuraalne; sageli on leid heterogeenne	Kärgjas deformatsioon; retikulaarne varjustus perifeersete traktsioonibronhiektasid või -bronhiektasididega, kuid puuduvad alternatiivsetele diagnoosidele viitavad muutused
Tõenäoline UIP	Domineerivalt subpleuraalne; sageli on leid heterogeenne	Retikulaarne varjustus perifeersete traktsioonibronhiektasid või -bronhiektasididega, puudub kärgjas deformatsioon; puuduvad ka alternatiivsetele diagnoosidele viitavad muutused
UIP suhtes indiferentne leid	Varieeruv või difuusne	Fibroosi tunnused mõnede vähemärgatavate muutustega, mis viitavad muule seisundile kui UIP-le
Leid, mis viitab muudele seisunditele kui UIP	Fibroos domineerivalt kopsude üla- või keskosas, peribronhovaskulaarse asetusega koos subpleuraalse piirkonna vabaksjäämisega	Mis tahes järgnevast: kopsukoe konsolidatsiooni domineerimine, rohke puhta mattklaasvarjustuse esinemine (ilma et patsiendil oleks UIP-IPFi ägenemise kliinilisi tunnuseid), oluline mosaiikvarjustus koos rohke lobulaarse õhulõksustumisega ekspiiriumis*, sõlmede või tsüstide leidumine difuuselt

*Viitab kroonilisele hüpersensitiivsuspneumoniidile (HP).

(14, 15). Kuigi nimetatud leid ei ole IPFi spetsiifiline, annab see aluse alustada diagnostilist protsessi. IPFi diagnoosimiseks on vaja esmalt välistada teised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused, mis põhiliselt jagunevad kaheks: süsteemseteks (sidekoe) haigusteks (UIP on kopsumuutustest esikohal ennekõike reumatoidartriidi korral (16–18)) ning ekspositsioonist tulenevateks haigusteks (kutsekopsuhaigused: pneumokonioosid, muud kopsude tolmustustõved). Nn ekspositsioonidest tulenevate haiguste hulka kuuluvad ka ravimitest ja toksilistest ainetest põhjustatud kopsuhaigused (19–21) ja hüpersensitiivsuspneumoniidi (HP) kroonilised vormid (22). Harva võivad diferentsiaaldiagnostilisi probleeme põhjustada ka krooniline sarkoidoos jt täpsustamata etioloogiaga fibrotilised kopsuhaigused (23). Niisiis eeldab IPFi diagnoosimine selle haiguse diferentsiaaldiagnostika head tundmist ning süstemaatilist käsitlust.

Süstemaatilise ja vajaduse korral korduva ekspositsioonianamneesi võtmisele lisaks tuleb teha kliiniline läbivaatus ja seroloogilised testid, et diagnoosida süsteemseid autoimmuunhaigusi, mis võivad avalduda UIPna. Kliiniliseks käsitluseks, ennekõike teiste diagnooside kindlakstegemiseks või välistamiseks vajalike tegevuste kontrollnimekiri on hiljuti avaldatud ja kättesaadav (13).

Lühidalt, alustuseks tuleb hinnata patsiendi haiguse raskust, kestust ja arengu kiirust ning seejärel selgitada, kas võiks tulla kõne alla süsteemsete autoimmuunhaiguste olemasolu, sealhulgas reumatoidartriit (16–18), süsteemne skleroos, polümüosiit-dermatomüosiit, süsteemse sidekoehaiguse segavorm, Sjögreni sündroom, Steveni-Johnsoni sündroom, sarkoidoos jt. Samuti peab mõtlema, ega ole tegu HP, kutse- ja keskkonnatekkete haiguste, ravimitest põhjustatud haiguste ega geneetiliste sündroomidega nagu perekondlik IPF või telomeroopaatiad (enneaegne hallipäisus,

aplastiline aneemia, krüptogeenne maksatsirroos, müelodüsplaasia, idiopaatiline makrotsütoos või trombotsütopeenia) (24).

Peab arvestama, et 50–60%-l kroonilistest HPdest ekspositsioonianamneesi ei ole (22, 25, 26), kuid sümptomite kordumine kindlates või sarnastes situatsioonides, sümptomite, haigustunnuste ja vaevuste ajalised fluktuatsioonid, iseloomulik laboratoorne, radioloogiline ja/või patohistoloogiline leid viitavad tõenäolisele kroonilisele HP-le (22). Väiksem osa IPFis (kuni 20%) (27) võib olla perekondlikul teguril (nn pärilik IPF), mille puhul võib radioloogilis-patoloogiline leid olla sporaadilise IPFiga võrreldes vähem tüüpiline (nt mitteklassifitseeritava fibroosi leid (28), fibroosi domineerimine ülaväljades (29)).

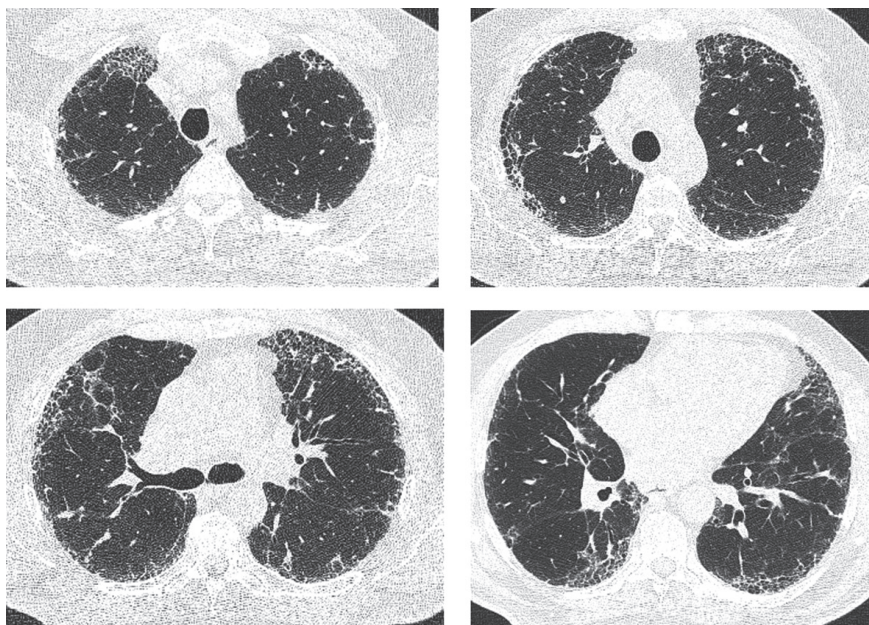
Kliinilise uurimise tulemiks peab kõige muu kõrval olema ka IPFi kliinilise tõenäosuse hindamine: IPF on väga tõenäoline, kui patsient on meesterahvas, on üle 60–70 aasta vana ning on praegune või endine suitsetaja. Samas on IPF vanuses

alla 50 aasta väga ebatõenäoline (14, 15, 30).

RADIOLOOGILINE LEID

Õhukese kihi HRCT-uuring etendab IPFi diagnoosimisel kesket osa ning on paljudel juhtudel diagnostiline. Igal juhul tuleb kopsuradioloogil vastata, kas HRCT-leiuks on UIP ning kui suur on UIP olemasolu tõenäosus (vt tabel 1, pildid 1–4). Tarvilik on HRCT süstemaatiline analüüs ning määrava tähendusega on tehtud uuringu kvaliteedinõuete järgimine.

Uuringuks on ennekõike vajalikud õhukesed kihid (paksus < 2 mm) (31) ning kõrge ruumiline eraldusvõime (32). Samuti peab uuring olema tehtud ilma kontrastaineta selili lamava patsiendi täielikus inspiiriumis (kuni totaalkapaciteedini). Veel on vajalik volumeeriline (pidev) skaneerimine, et tuua paremini esile võimalik koldeline haigus, täpsustada kärgjat deformatsiooni, traktsioonibronhiektase, samuti lisafenomene ning paremini hinnata haigust dünaamikas (33). Koronaalne rekonstruktsioon

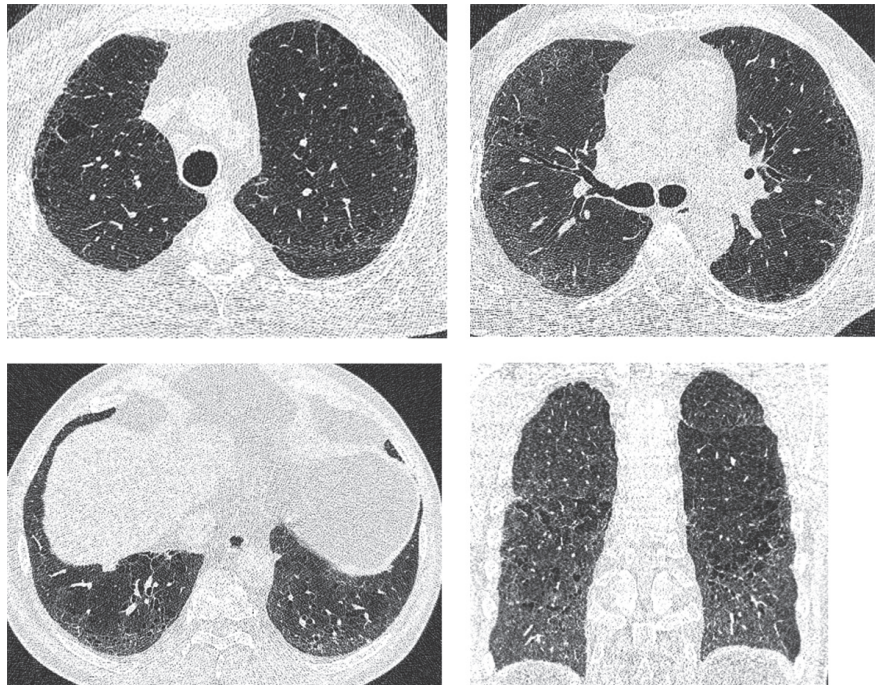


Pilt 1. Tüüpilise tavalise interstitsiaalse pneumoonia (UIP) õhukese kihi HRCT (ingl *high-resolution computed tomography*) leid idiopaatilise kopsufibroosi (UIP-IPF) korral. Näha tüüpiline kärgjas deformatsioon ja retikulaarne varjustus perifeersete traktsioonibronhiektasidega ning puuduvad alternatiivsetele diagnoosidele viitavad muutused. Esineb leiu basaalne ja subpleuraalne domineerimine ning nn propellerilaba fenomen (41).

lisaks aksiaalsele näitab paremini kopsuleiu kraniokaudaalsuunalist jaotumust. Ülesvõte kõhuliasendis aitab paremini esile tuua dorsaalset kargjat deformatsiooni (34) ning on vajalik, kui seliliasendis uuringul jääb kahtlus ainuüksi raskusjõu toimel tekkivate varjustuste suhtes (31). Ekspiiriumis tehtav uuring aitab esile tuua õhulõksustumisi, mida esineb enim HP ja süsteemsete (sidekoe)haiguste kopsuilmingute korral (35). Kõhuli- ja ekspiiriumiuuringuid on lubatud teha väiksemate kiirgusdoosidega ja mitte-volumeerilistel režiimidel (36).

Võrkjas (retikulaarne) varjustus kujutab endast peente joonvarjude võrgustikku ning on kopsufibroosi tunnus. Võrreldes teiste interstitsiaalsete kopsuhaiguste (nt mittespetsiifilise interstitsiaalse pneumoonia, NSIP) puhuse leiuga koosneb retikulatsioon UIP-IPFi korral veidi erinevama läbimõõduga ja vähem korrapäraselt asetunud joontest (13).

Kärgjas deformatsioon (nn *honeycombing*) kuulub fibroosi põhiliste tunnuste hulka ning on tähtis nii diagnostiliselt kui ka prognostiliselt (11, 37, 38). Tüüpiliselt esineb kärgjas deformatsioon UIP-IPFi korral basaalses, dorsaalses ja subpleuraalses kopsuosades, kas ainult või enim nimetatud paikmetes (vt pilt 1). Kärgjas deformatsioon on defineeritud kui reas esinevate, õhukesesenaalsete ja sarnase läbimõõduga (3–5 mm, kuid vahel ka kuni 25 mm) tsüstikeste kogumikena (39). Kärgja deformatsiooni diagnoosimiseks piisab juba üherealisest tsüstikeste kogumist, ent tavaliselt leiduvad kärgtsüstid 2–3 või enama realiste kobaratena (40). Kui subpleuraalseid kärgtsüste esineb UIP-IPFi algjärgus kas ainult või rohkem basaalses tagumistes kopsuosades, siis hiljem haiguse arenedes lisanduvad nad keskmiste lateraalsete ja edasi ülemiste eesmist kopsuosade kohale. Seda tuntakse kui nn propellerilaba fenomeni (41), mis on arvatavasti seotud kopsukoe ventileerimisest tuleneva



Pilt 2. Tõenäolise tavalise interstitsiaalse pneumoonia õhukese kihi HRCT (ingl *high-resolution computed tomography*) leid idiopaatilise kopsufibroosi korral. Näha leiu perifeerne (subpleuraalne) ja basaalne ülekaal ning retikulaarne varjustus perifeersetes traktsioonibronhiehtaasidega, kuid puudub kärgjas deformatsioon. Puuduvad ka alternatiivsetele diagnoosidele viitavad muutused.

suurima mehaanilise stressi jaotumusega (42). Haiguse progresseerudes lisanduvad kärgtsüstid lisaks kraniokaudaalsuunale ka tsentraalsel. Üksi kärgja deformatsiooni puudumine ei välista UIP-IPFi diagnoosi, vastupidi, muude UIP tunnuste olemasolu korral võib leid sobida tõenäolisele UIP-le ning võimaldada kliinilist radioloogilist UIP-IPFi diagnoosi (13) (vt tabel 1, pilt 2).

Traktsioonibronhiehtaasid ja traktsioonibronhiehtaasid on teiseks suureks kopsufibroosi vastuvaidlematuks biomarkeriks ning nende olemasolu määrab IPFi prognoosi. Traktsioonibronhiehtaasid kujutavad endast veidi korrapärasat, varikoosset bronhide ja bronhiolide laienemist, mis on tingitud naabruses oleva kopsukoe fibrootilise kootumise tõttu tekkivast traktee-rivast toimest (39). UIP-IPFi korral esinevad traktsioonibronhiehtaasid alati kopsude perifeersetes osades ja retikulatsiooni, kärgja deformatsiooni (33) või mattklaasvarjustuse

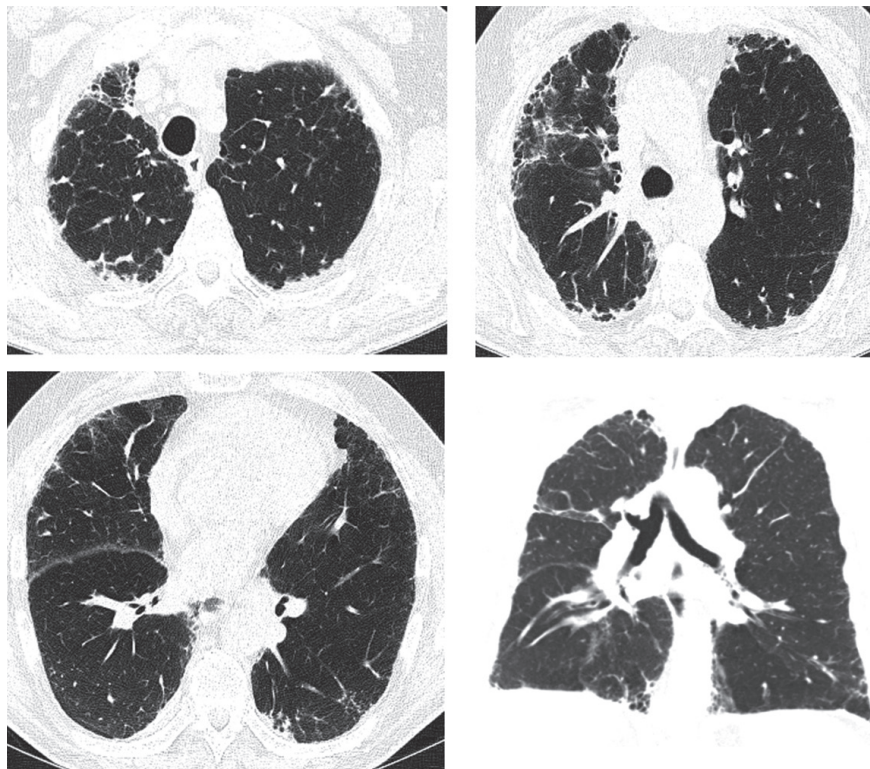
vahetus naabruses (40), mitte aga tsentraalses bronhiaalpuu osades, nagu seda juhtub fibrootilise NSIP korral (43). Läbilõikekujutisse jäävad traktsioonibronhiehtaasid võivad meenutada kärgjat deformatsiooni, eriti siis, kui nad esinevad konglomeraadina. Seetõttu on vajalik seeriakujutiste analüüs ning kujutise rekonstruktsioonialgoritmide (nt minimaalse intensiivsuse projektsiooni) kasutamine (33).

Mattklaasvarjustus (ingl *ground glass opacity*, GGO) ei ole eraldiseisvane UIP tunnus, ehkki võib piiratud määral esineda paralleelselt retikulatsiooni, kärgja deformatsiooni jt eespool kirjeldatud fibroosi tunnustena nimetatud leidudega viimaste vahetus naabruses. Üksnes sellistel juhtudel on mattklaasvarjustus käsitletav kui fibrootilise protsessi peegeldaja (44). Mattklaasvarjustuse esinemine peamise või ainsa leiuna ei sobi UIP-le, kuid kui teda leidub bilateraalselt UIP-IPFi iseloomulike muutustega paralleelselt, eriti

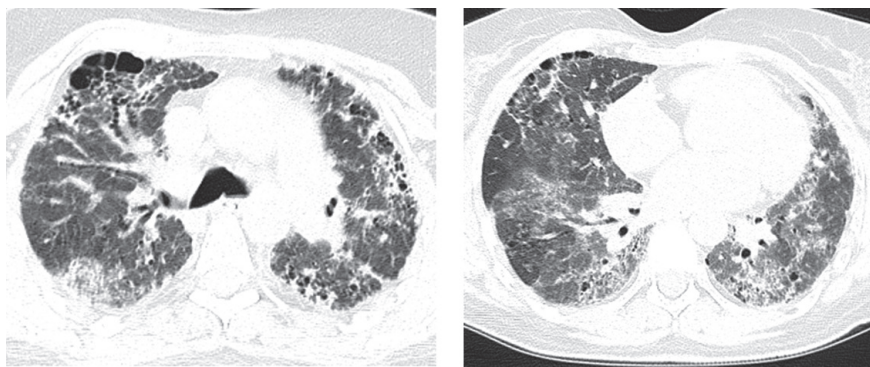
fibrootilistest muutustest seni vabana olnud paikmetes, sobib mattklaasvarjustus kirjeldama kas IPFi ägenemist või infektsiooni (45, 46).

Kuigi HRCT-uuringul eeltoodu kõrval täheldatavad lisaleiud (keskseiniandi ja/või kopsuväratite piirkonna lümfisõlmede suurenemine (lümfadenopaatia), sõlmeliste kollete või pleuramuutuste (ennekõike paksendite) olemasolu) võib mõjuda segadust tekitavana, on diagnostiliselt määravad siiski UIP-IPFi radioloogiliselt kinnitavad elemendid. Muule või paralleelsele diagnoosile viitamisele lisaks tuleb lisaleide täheldades teada, et kergest keskseiniandi lümfadenopaatiat esineb kuni 70%-l UIP tunnustega patsientidest (47), fibroosi piirkonnas võib täheldada lineaarselt paiknevaid kaltsifitseeruvaid koldeid (48) ning mõnedel UIP-IPFi patsientidel leidub ka pleuroparenhümatoossele fibroelastoosile (PPFE) omast sümmeetrilist fibrootilist pleurapaksenemist koos fibroosi järkjärgulise levikuga pleuraalt parenhüümile kopsude üla- ja keskväljades (49) (vt pilt 5). UIP-IPFi ja PPFE tunnuste koosesinemisel jäägu diagnoosiks siiski esimene kui ravialaselt ja prognostiliselt määravam.

Kroonilise HP korral võivad olemas olla kõik fibroosi tunnused, kuid enam domineerib leiud kopsude üla- ja keskväljas ning on UIP-IPFiga võrreldes rohkem peribronhovaaskulaarse asetusega: võivad esineda võrkjas varjustus, septaalsed tihenemised, kopsukoe struktuurielementide distorsioon, traktsioonibronhiehtaasid koos kargja deformatsiooniga (16–69%-l patsientidest) või ilma, kopsude või kopsuosade mahu vähenemine (suure interlobiumi nihe dorsaalsemale diafragmaga löikumise kohas) (22). Sageli (80%-l juhtudest, enam üla- ja keskväljas) esineb paralleelselt äge HP-leid (tsentribolaarset koldelist (< 5 mm) varjustust, mattklaasvarjustust või mosaiikvarjustust), mille olemasolu aitab haigust eristada UIP-IPFist (22). Süsteemsete sidekoehaiguste, eeskätt reumatoidartriidi



Pilt 3. Tavalise interstsiaalse pneumoonia suhtes indiferentne õhukese kihi HRCT (ingl *high-resolution computed tomography*) leid. Näha küll retikulaarne varjustus ja traktsioonibronhiehtaasid, kuid puudub leiu basaalne domineerimine. Samas on leid küllalt bronhotsentriline ega piirdu kõikjal ainult kopsude perifeersete osadega. Kirurgilisel kopsubiopsial saadud patohistoloogiline diagnoos kinnitas idiopaatilise kopsufibroosi diagnoosi.



Pilt 4. Õhukese kihi HRCT (ingl *high resolution computer tomography*) leid, mis viitab muule diagnoosile kui tavalisele interstsiaalsele pneumooniale ja idiopaatilisele kopsufibroosile. Näha on leiu domineerimine pigem kopsude kesk- ja ülaväljas, kopsukoe struktuurielementide fibrootiline distorsioon, retikulaarne varjustus ja traktsioonibronhiehtaasid, isegi kargjas deformatsioon (mõned kargtsüstid), ent viimased on tsentraalsema asetusega. Samas on põhileid pigem bronhotsentriline, palju leidub mattklaas- ning mosaiikvarjustust. Kujutatud muutused sobivad kroonilise fibrootilise hüpersensitiivsuspneumoniidi leiuks.

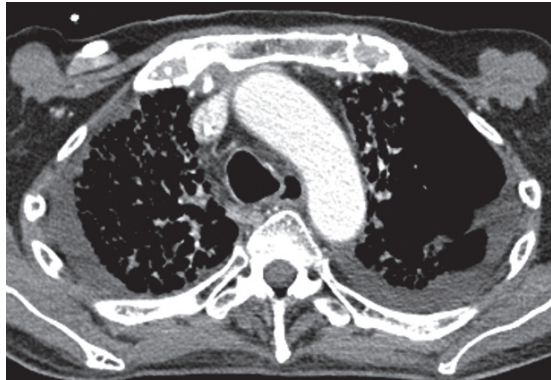
korral on kõrgjas deformatsioon koos teiste peamiste fibroosi radioloogiliste markeritega prognoosi määrava tähendusega. Värskemate andmete valguses ei erine reumatoidartriidipuhuse UIPga haigete prognoos UIP-IPFiga patsientide omast sama ulatusega kopsuhaaratus juures (16–18).

PATOHISTOLOOGILINE HINDAMINE

Vaatamata HRCT tehnoloogia ja uuringutulemuste inimliku tõlgendamiskuse arengule leidub piisavalt suur rühm patsiente, kelle kliinilis-radioloogiline diagnoos ei ole võimalik (vt eespool alajaotust „Diagnosikriteeriumide põhiseisukohad“) (50, 51).

Kui jätta kõrvale olukorrad, kus on võimalik kliinilis-radioloogiline diagnoos, on veel lõpliku diagnoosita fibrootiliste interstitsiaalsete kopsuhaiguste korral soovitatav meetod kirurgiline (videotorakoskoopiline) kopsubiopsia (13). Ideaalolukorras peaks biopstaate võetama mitmest sagarast ning nähtavalt haigestunud kopsukoest, ent mitte lõppstaadiumi fibroosi tunnustega kohtadest (52). Iga biopsiatükk peaks suurimalt mõõtmelt olema vähemalt 2–3 cm ning sügavuselt peaks olema kaasatud kopsukude 1–2 cm sügavuselt arvestatuna vistseraalsest pleurast (53). Kirurgilise kopsubiopsia probleemiks on protseduuriga kaasnev haiguskoormus ja suur suremus. Suremus ulatub kuni 3,9%-ni (54) ning kahetsusväärset on surma riskitegurid neetsamad, mis IPFiga patsiente niikuinii iseloomustavad (55): meessugu, kõrgem vanus (< 65 a), kaasuvad haigused ja kopsude difusioonivõime (DLco) alla 50% eeldatavast (54, 56). Samuti on kirurgilise kopsubiopstaadi võtmise komplikatsioonina tuntud IPFi ägenemine (johtuvalt operatsiooni-aegsest kopsukoe ventilatsiooni-venitusstressist) (42, 45, 57, 58).

Bronhoskoopia käigus tehtavast transbronhiaalsest krüobiopsiast (c-TBB) on saanud võimalik alternatiiv kirurgilisele kopsubiopsiale,



Pilt 5. Õhukese kihi HRCT (ingl *high resolution computer tomography*) leid pleuroparenhümatoose fibroelastoosi korral. Tunnuseks on sümmeetriline fibrootiline pleura paksenemine koos fibroosi levikuga pleuralt parenhümile kopsude üla- ja keskvaljas.

ennekõike tänu väiksemale haiguskoormusele ja suremusele (59–63). Probleemiks on väiksem koelise materjali kogus (6–8 mm läbimõduga koetükid) võrreldes kirurgilise biopsiaga, biopsiakoha suurem kaugus vistseraalsest pleurast ning pahatihti tehnilistel põhjustel see, et biopsiakohas on suurema läbimõduga bronhile liiga lähedal (60). Tavaline transbronhiaalne (nn pimesi võetav) tangbiopsia ei paku piisavalt materjali UIP diagnoosimiseks (64). Eelnevat kokku võttes ollakse praegu veel seisukohal, et kirurgiline kopsubiopsia on kopsuhaiguste patohistoloogilise diagnostika standard (13).

IPFi patohistoloogiliseks leiukseks on tüüpiline UIP mudel, kuid UIP esineb lisaks IPFile veel hulga muude haiguste korral nagu süsteemsed (sidekoe)haigused (16–18), krooniline HP (22, 65), NSIP (43, 66), pneumokonioosid, PPFE (49, 67), reaktsioonid ravimitele jm (68). Seega peitub peamine kunst UIP-IPFi eristamises sellest UIPst, mis on tekkinud muudel põhjustel.

UIP peamisteks patohistoloogilisteks joonteks on tihke, ümbritseva kopsukoe remodelerumist esilekutsuv fibroos kõrgja deformatsiooni ja fibroblastiliste kolletega, mida esineb tüüpiliselt tiheda armkoe kogumike servaaladel. Fibroblastilised kolded paistavad hematoksüliini-eosiinivärvingul heledamate, homogeensemata ja kumera kujuga aladena endise alveolaarruumi servas piiritletuna vabast servast kuubilise epiteeliga ja sügavamalt fibroosse armkoega

(13). Nagu radioloogilisegi hindamise juures, on patohistoloogilise analüüsi puhul olulised nii leiu paige kui ka spetsiifilised kriteeriumid (vt tabel 2). Oluline on vaadelda väiksemal suurendusel nn suuremat pilti: kopsukoe haaratus on kolde-line, mitte ühtlane, ning iseloomulik on subpleuraalne, paraaptaalne ja perifeerne atsinaarne, mitte aga bronho- või bronhiolotsentriline jaotumus. Muud, UIP-le mitteiseloormuliku leiu elemendid peavad puuduma (vt tabel 2). Mis puutub kõrgjasse deformatsiooni, siis lisaks HRCT-l nähtavale makroskoopilisele kõrgjale deformatsioonile eristatakse nn patohistoloogilist kõrgjat deformatsiooni, mis on resolutsioonilt HRCT-l nähtamatu (11) ja mille olemasolu võib korreleeruda makroskoopilise (radioloogiliselt nähtava) kõrgja deformatsiooni (33) ja traktsioonibronhiektasididega (69), kuid ei tarvitse (70, 71).

Peab arvestama, et IPFiga patsiendid on sageli endised või praegused suitsetajad. Seetõttu esineb niisugustel patsientidel rohkesti UIP leiu tõlgendamist raskendavaid suitsetamisest tulenevaid muutusi nagu emfüseemi, fibrootilist õhuruumide laienemist (72), respiratoorset bronhioliiti koos juba iseseisva interstitsiaalse kopsuhaigusega (RB-ILD) (73), suitsetamisest johtuvat interstitsiaalset fibroosi (mis võib olla perifeerse, subpleuraalse paigutusega ja kujutada endast hüaliinset, sageli tsentrilobulaarset alveoseptaalset armistumist), deskvamaatiivset interstitsiaalset pneumooniat (DIP) koos fibroosiga ning fibrooti-

Tabel 2. Idiopaatilise kopsufibroosi (IPF) puhuse tavalise interstitsiaalse pneumoonia (UIP) (UIP-IPF) diagnostilised kriteeriumid ja kategooriad (modifitseeritud allika 13 alusel)

	Spetsiifilised kriteeriumid	Üldised kommentaarid
Kindel UIP-IPF (vt pilt 1)	Tihke fibroos, mis põhjustab kopsukoe struktuurielementide remodelleerumise sageli nähtava kargja deformatsiooniga; kopsu koldeline haaratus fibroosist; subpleuraalne ja/või paraseptaalne jaotumus; fibroblastiliste kollete olemasolu tihkete sidekoeladestuste servades	Olemas on kõik 4 kriteeriumit ning puuduvad leiu elemendid, mis viitaksid alternatiivsetele diagnoosidele
Tõenäoline UIP-IPF (vt pilt 2)	Kas ainult kargja deformatsiooniga fibroos või tihke fibroos, mis põhjustab kopsukoe struktuurielementide remodelleerumise sageli nähtava kargja deformatsiooniga; kopsu koldeline haaratus fibroosi poolt; subpleuraalne ja/või paraseptaalne jaotumus; fibroblastiliste kollete olemasolu tihkete sidekoeladestuste servades	Esineb kas ainult kargja deformatsiooniga fibroos või raskekujuline fibrootiline protsess, mille puhul ei esine kõiki nelja kindla UIP-IPFi kriteeriumit; ent samas puuduvad ka alternatiivsetele diagnoosidele viitavad leiu elemendid
UIP suhtes indiferentne leid (vt pilt 3)	Leidub väheveenvaid viiteid muudele seisunditele kui UIP (sh juhuslikke tesntrilobulaarseid koldeid või armistumisi, harvasid granuloomi või hiidrakke, vähe lümfoidset hüperplaasiat, difuusset põletikulist infiltraati, mitteorganiseerunud fibroblasti või difuusset homogeenset fibroosi, mis sobiks fibrootilisele NSIP-le). Nähtavad muutused ja seisundid, aga ka neist tulenevad diferentsiaaldiagnostilised alternatiivid kuuluvad lahendamisele multidistsiplinaarsetel aruteludel, mille väljundiks on IPFi diagnoosi olemasolu või puudumine	Esineb küll fibrootiline kopsuprotsess, ent tunnustega, mis sobivad pigem mitte-UIP muutustele või sellisele UIP-le, mis ei ole IPF
Leid, mis viitab muudele seisunditele kui UIP (vt pilt 4)	Mitte-UIP leid. Esinevad muutused, mis on iseloomulikud muudele fibrootilistele kopsuhaigustele: fibrootiline NSIP, krooniline (fibrootiline) HP, fibrootiline organiseeruv pneumoonia, pleuroparenhümaatoosne fibroelastoos, kopsude Langerhansi-rakuline histiotsütoos (LCH), suitsetamisega seotud interstitsiaalne fibroos jt. UIP leid, kuid koos muutustega, mis viitavad tugevalt mõnele alternatiivsele diagnoosile (nt difuusse alveolaarse kahjustuse (DAD) või organiseeruva pneumoonia korral kaaluda IPFi ägenemist; granuloomide korral kaaluda HP, sarkoidoosi või infektsiooni olemasolu; väljendunud interstitsiaalse rakulis-põletikulise infiltraadid esinemisel UIP muutustest eemal mõelda HP-le	Esineb kas UIP-le iseloomulikke muutusi üheskoos oluliste viidetega muudele diagnoosidele või on nähtavad muutused iseloomulikud muudele diagnoosidele

NSIP – mittespetsiifiline interstitsiaalne pneumoonia; HP – hüpersensitiivsuspneumoniit.

lise NSIP tunnuseid (mõnikord ilma alveolaarmakrofaagideta). Viimast on nimetatud ka suitsetamisest tulenevaks idiopaatiliseks interstitsiaalseks pneumooniaks (74).

HP puhuse UIP eripära UIP-IPFiga võrreldes seisneb enamasti bronho- ja bronhiolotsentrilisuses ja kaasavas rohkemas kroonilises tsellulaarses interstitsiaalses põletikus ning halvasti formeerunud granuloomide ja organiseeruva pneumoonia olemasolus (22). NSIP leid on jällegi ühtlane, esineb homogeenselt alveolaarseptide tihenemine, kuid ilma UIP-le omase kargja deformatsioonita. NSIP korral puuduvad ka fibroblastilised kolded või need on küllaltki silmatorkamatud. PPFE esineb peamiselt kopsude ülaosas ning fibroos on intraalveolaarne koos alveolaarse interstiitsiumi

elastoosiga, kuigi esineb paralleelselt UIP jt interstitsiaalse fibroosi variantidega (49, 67). Süsteemsete sidekoehaigustega seotud UIP (UIP-CTD) korral leidub tavaliselt rohkem lisaleide: organiseeruvat pneumooniat, pleuriiti ja pleurapaksenemist, väljendunud kroonilist interstitsiaalset põletikku ja lümfoidset hüperplaasiat, vahel koos follaikulaarse bronhioliidiga (71, 75).

MULTIDISTSIPLINAARNE DIAGNOOS

Kõikide fibrootiliste kopsuhaigustega patsientide juures on multidistsiplinaarsete arutelude ülesanne panna diagnoos, määrata saadud diagnoosi usaldatavuse tase, otsustada kopsubiopsia jt lisauuringute vajalikkus ja näidustatus ning osutada abi ravi määramisel ja juhti-

misel, aga ka ravile reageerimise ja prognoosi hindamisel (13). Põhjus, miks multidistsiplinaarne diagnostika annab parima tulemuse, on diagnostiliste ebatäpsuste vastastikune kompenseerimine kõigi kolme olulise leiu, kliinilise, radioloogilise ja patoloogilise vahel. On kindlaks tehtud, et just selline käsitlus aitab kinnitada või välistada IPFi diagnoosi suurima praegusajal kättesaadava usaldatavusega (13, 76, 77).

Multidistsiplinaarne käsitlus võiks toimuda kindla algoritmi järgi (13). Alguseks tuleks lahendada küsimus, kas IPFi lõplik diagnoos on võimalik panna ilma kopsubiopsiata või on biopsia siiski vajalik. Edasi peaks leidma vastuse küsimusele, kas ja millal on IPFi diagnoosiks vaja haigusjuhtu arutada multidistsiplinaarselt. Mõistetavalt ei pea multi-

distsiplinaarselt arutatama kõiki haigusjuhte (näiteks patsiente, kelle iseloomuliku kliinilise kontekstiga kaasneb tüüpilise või tõenäolise UIP leid õhukese kihi HRCT-uuringul), vaid ressursid tuleb suunata ebaselgemate juhtude lahendamiseks. Näiteks olukorrad, kus on vaja lõimida kliiniline, radioloogiline ja patohistoloogiline leid üheks tervikuks, kui esineb määramata või muule haigusele viitav leid (vt tabel 1 ja 2) või kui haiguse tegelik kulg ei ole kooskõlas varem multidistsiplinaarselt määratud diagnoosiga. Sage, kuid raskeim küsimus on, mida teha, kui diagnostiline kopsukoeproov ei ole kättesaadav patsiendi kopsubiopsiast keeldumise või kopsubiopsia vastunäidustuste tõttu. Niisugustel juhtudel pannakse kliinilis-radioloogiline diagnoos, tuginedes radioloogilise leiu kõrval patsiendi kliinilistele andmetele, suitsetamisstaatusse ning kopsufunktsiooni, bronhoalveolaarse lavaaži, haiguse senise kulu jt kliinilistele andmetele. IPFi töödiagnoos pannakse siin progresseeruva fibroosiga interstitsiaalse pneumoonia olemasolu ja võimalikust IPFist kindlamini väljajoonistuvate alternatiivsete haiguste puudumise alusel.

Multidistsiplinaarseid arutelusid peaks interstitsiaalsete kopsuhaigustega tegelevates keskustes/kliinikutes korraldatama igal juhul regulaarselt, sõltuvalt patsientide hulgast kas iga kuu või kuni iga nädal. Neid arutelusid võib korraldada telemeditsiinis, ent radioloogilised ja patomorfoloogilised leiud peavad olema otseselt visualiseeritavad. Interstitsiaalsete kopsuhaigustega kursis oleva(te)le pulmonoloogi(de)le, kopsuradioloogile ja kopsupatoloogile lisaks võib tulenevalt kliinilisest olukorrast kaasata reumatoloogi, töötervishoiuarsti või geneetiku. Oluline on tehtud otsused ja tulemid dokumenteerida ning lisada need patsiendiga kaasa liikuvasse, tänapäeval põhiliselt elektroonilisse ravidokumentatsiooni. Dokumenteerimisele kuuluvad arutelu aeg, äraotsustatud diagnoosid (k.a mitte-

klassifitseeritav fibrootiline kopsuhaigus), realistlikud alternatiivsed diagnoosid, haiguse taaspöorduvuse tõenäosus, soovitud täiendavateks diagnostilisteks uuringuteks ja raviks, samuti arutelust osavõtnute nimed ning kliinilised, radioloogilised ja histoloogiliste uuringute andmetele tuginevad diagnoosid eraldi võttes. IPFi vaatevinklist peab multidistsiplinaarse arutelu tulemiks olema märge, mil määral on IPFi diagnostilised kriteeriumid täidetud ja milline on diagnoosi usaldatavuse tase: „kindel“, „esialgne, suure tõenäosusega“ või „esialgne, väikese tõenäosusega“ (13, 78). IPFi diagnoos, eriti aga üksnes töödiagnoosina esineva ja/või ainult kliinilis-radioloogiliselt tehtud diagnoos tuleb regulaarselt multidistsiplinaarsel aruteludel üle vaadata, sest selline diagnoos võib ajas muutuda (65). Tüüpiliselt võib näiteks muutuda haiguse kliiniline kulg või radioloogiline leid või tulla ilmsiks süsteemse (autoimmuunse) haiguse tunnused või selguda oluline ekspositsioonianamnees.

KIRJANDUS

- Podolanczuk AJ, Lederer DJ. Patient-centered outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:674–5.
- Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(R) trials. *Respir Med* 2016;113:74–9.
- Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016;48:843–51.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–82.
- King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083–92.
- Tzouveleki A, Karamitsakos T, Kontou M, et al. Safety and efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: A real-life observational study. *Pulm Pharmacol Ther* 2018, doi: 10.1016/j.pupt.2018.01.006.
- Tzouveleki A, Ntoliou P, Karamitsakos T, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A real-world observational study. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;46:48–53.
- Fleetwood K, McCool R, Glanville J, et al. Systematic review and network meta-analysis of idiopathic pulmonary fibrosis treatments. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:S5–S16.
- Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;40:95–103.
- Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2015;15:37.

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, 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;183:788–24.
- Raghu G, Rochberg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:e3–19.
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2017;6:138–53.
- Cordier JF, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *Eur Respir J* 2013;42:916–23.
- Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2012;40:519–21.
- Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current concepts. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:79.
- Ito Y, Arita M, Kumagai S, et al. Radiological fibrosis score is strongly associated with worse survival in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2018;1–21.
- Yang JA, Lee JS, Park JK, Lee EB, Song YW, Lee EY. Clinical characteristics associated with occurrence and poor prognosis of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2017, doi: 10.3904/kjim.2016.349.
- Akira M, Morinaga K. The comparison of high-resolution computed tomography findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Ind Med* 2016;59:301–6.
- Briche A, Tonnel AB, Brambilla E, et al. Chronic interstitial pneumonia with honeycombing in coal workers. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:211–9.
- Katabami M, Dosaka-Akita H, Honma K, et al. Pneumoconiosis-related lung cancers: preferential occurrence from diffuse interstitial fibrosis-type pneumoconiosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:295–300.
- Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:680–9.
- Padley SP, Padhani AR, Nicholson A, Hansell DM. Pulmonary sarcoidosis mimicking cryptogenic fibrosing alveolitis on CT. *Clin Radiol* 1996;51:807–10.
- Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389:1941–52.
- Fernandez Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013;144:1644–51.
- Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013;144:586–92.
- Talbert JL, Schwartz DA, Steele MP. Familial interstitial pneumonia (FIP). *Clin Pulm Med* 2014;21:120–7.
- Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1146–52.
- Lee HY, Seo JB, Steele MP, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2012;142:1577–83.
- Brownell R, Moua T, Henry TS, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017;72:424–9.
- Hansell DM. Thin-section CT of the lungs: the Hinterland of normal. *Radiology* 2010;256:695–711.
- Mayo JR. CT evaluation of diffuse infiltrative lung disease: dose considerations and optimal technique. *J Thorac Imaging* 2009;24:252–9.
- Johkoh T, Sakai F, Noma S, et al. Honeycombing on CT; its definition, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur J Radiol* 2014;83:27–31.
- Kim M, Lee SM, Song JW, et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. *Eur J Radiol* 2017;91:66–70.
- Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol* 2014;55:1050–5.

36. Gotway MB, Lee ES, Reddy GP, Golden JA, Webb WR. Low-dose, dynamic, expiratory thin-section CT of the lungs using a spiral CT scanner. *J Thorac Imaging* 2000;15:168–72.
37. Shin KM, Lee KS, Chung MP, et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology* 2008;249:328–37.
38. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:433–9.
39. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697–722.
40. Jacob J, Hansell DM. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology* 2015;20:859–72.
41. Devaraj A. Imaging: how to recognise idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2014;23:215–9.
42. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis: an integral model. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1161–72.
43. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1338–47.
44. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gossein B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993;189:693–8.
45. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265–75.
46. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:372–8.
47. Souza CA, Muller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:995–9.
48. Kim TS, Han J, Chung MP, Chung MJ, Choi YS. Disseminated dendriform pulmonary ossification associated with usual interstitial pneumonia: incidence and thin-section CT-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2005;15:1581–5.
49. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40:377–85.
50. Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology* 2010;254:957–64.
51. Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2016;47:1189–97.
52. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004;125:522–6.
53. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, Soorae AS, Drakeley MJ, Page RD. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:621–6; discussion 6.
54. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997–2008. *Eur Respir J* 2016;48:1453–61.
55. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1161–7.
56. Park JH, Kim DK, Kim DS, et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1115–9.
57. Luo Q, Han Q, Chen X, Xie J, Wu L, Chen R. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J Thorac Dis* 2013;5:283–8.
58. Plones T, Osei-Agyemang T, Elze M, et al. Morbidity and mortality in patients with usual interstitial pneumonia (UIP) pattern undergoing surgery for lung biopsy. *Respir Med* 2013;107:629–32.
59. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014;9:e86716.
60. Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, Dubini A, Poletti V. Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease: update for the pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2016;141:891–900.
61. Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease. A systematic review and metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1828–38.
62. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016;91:215–27.
63. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745–52.
64. Shim HS, Park MS, Park IK. Histopathologic findings of transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Pathol Int* 2010;60:373–7.
65. Andrade J, Schwarz M, Collard HR, Gentry-Bumpass T, Colby T, Lynch D, Kaner RJ. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet): diagnostic and adjudication processes. *Chest* 2015;148:1034–42.
66. Kambouchner M, Levy P, Nicholson AG, et al. Prognostic relevance of histological variants in nonspecific interstitial pneumonia. *Histopathology* 2014;65:549–60.
67. Oda T, Ogura T, Kitamura H, et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2014;146:1248–55.
68. Camus P. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. <http://www.pneumotox.com/>.
69. Staats P, Kligerman S, Todd N, Tavora F, Xu L, Burke A. A comparative study of honeycombing on high resolution computed tomography with histologic lung remodeling in explants with usual interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract* 2015;211:55–61.
70. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015;147:450–9.
71. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009;136:23–30.
72. Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008;53:707–14.
73. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamate interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373–80.
74. Flaherty KR, Fell C, Aubry MC, et al. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2014;44:594–602.
75. Smith M, Dalurzo M, Panse P, Parish J, Leslie K. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J Clin Pathol* 2013;66:896–903.
76. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology* 2016;21:1438–44.
77. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J Clin Med* 2016;5:66.
78. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. An international working group perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1249–54.



**Alan Altraja –
Tartu Ülikooli
kopsukliinik,
TÜ Kliinikumi
kopsukliinik**