

Supervivencia en pacientes con neumonía intersticial usual en contexto de fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad del tejido conectivo

Correspondencia:

Silvia Adriana Quadrelli
Domicilio postal: Charcas 3319 - Depto 10 B - CABA
Tel.: (004511) 4825-0488
Tel. celular: (0054911) 4044-8290.
Fax: (004511) 4825-0488
E-mail: silviaq@satlink.com - silvia.quadrelli@gmail.com

Recibido: 05.12.2014
Aceptado: 11.01.2015

Autores: Silvia Quadrelli, María Otaola, Gabriela Tabaj, Raquel Aguirre, Martín Bosio, Julio Chertcoff

Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: La neumonía intersticial usual (NIU) es un patrón histológico que conlleva mal pronóstico. Sin embargo, en los últimos años se ha sugerido que la NIU asociada a las enfermedades del tejido conectivo (NIU-ETC) puede tener un comportamiento diferente a la asociada a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Objetivos: Conocer si existen diferencias en la severidad y supervivencia entre los pacientes con NIU asociada a FPI y los pacientes con NIU en contexto de ETC, incluyendo esclerosis sistémica, artritis reumatoidea, polidermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo.

Materiales y métodos: Fueron evaluadas las características clínicas y la supervivencia de 102 pacientes (81 con FPI y 21 con NIU-ETC) diagnosticados en base a biopsia quirúrgica o una tomografía computada de alta resolución (TCAR) con NIU definida.

Resultados: La media de seguimiento fue de 24 meses (0 a 146 meses). Cuarenta y cuatro pacientes murieron durante el seguimiento, una proporción significativamente mayor entre los pacientes con FPI que entre los pacientes con NIU-ETC (49.4 vs 19.0%, $p = 0.014$) y la supervivencia a 3 y 5 años fue mayor en pacientes con NIU asociada a ETC que en pacientes con FPI. Los pacientes con NIU-ETC tuvieron una tasa de mortalidad a los 3 y 5 años de 19.5% y 20.0%, respectivamente, comparado con pacientes con FPI que tuvieron una tasa de mortalidad a 3 y 5 años de 35.0%, y 65.9% respectivamente ($p = 0.014$). Los pacientes con FPI fueron mayores que los pacientes con NIU-ETC (edad 67.95 ± 9.4 vs 57.78 ± 14.5 , $p = 0.021$), con una proporción mayor de pacientes de sexo masculino (67.9% vs 33.3%, $p = 0.006$). No hubo diferencias significativas en la función pulmonar basal, la cantidad de pacientes con disnea en el momento del diagnóstico, el tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico o en número de pacientes biopsiados entre ambos grupos. En el análisis multivariado, la DLCO y el diagnóstico de FPI fueron los únicos factores pronósticos independientes.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que los pacientes con NIU-ETC se asocian con una mejor supervivencia que aquellos pacientes con FPI, a pesar de presentar la misma severidad de enfermedad al momento del diagnóstico.

Palabras clave: enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial usual, enfermedad del tejido conectivo, fibrosis pulmonar idiopática, supervivencia

Abstract

Survival in Patients with Usual Interstitial Pneumonia Secondary to Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Connective Tissue Disease

Background: Usual interstitial pneumonia (UIP) is a histologic pattern that implies poor prognosis. However, some studies have suggested that UIP associated to connective tissue diseases (CTD-UIP) may have a different outcome than that associated with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

Objectives: To compare disease severity and survival between IPF and UIP associated to connective tissue diseases including scleroderma, rheumatoid arthritis, polymyositis and mixed CTD.

Methods: The study included the analysis of clinical features and survival of 102 patients (81 with IPF and 21 with CTD-UIP) diagnosed through surgical biopsy or high resolution computed tomography (HRCT) in patients with definitive UIP.

Results: Median follow-up was 24 months (0 to 146 months). Forty-four patients died during the follow-up; the proportion of deaths was significantly higher amongst patients with IPF than amongst patients with CTD-UIP (49.4 vs 19.0%, $p = 0.014$). The 3 and 5 year survival was higher in patients with UIP secondary to CTD than in patients with IPF. Patients with CTD-UIP showed 3 and 5-year case fatality rate of 19.5% and 20.0% respectively, compared to 3 and 5-year case fatality rate of 35.0%, and 65.9% respectively in patients with IPF ($p = 0.014$). Patients with IPF were older than patients with CTD-UIP (age 67.95 ± 9.4 vs 57.78 ± 14.5 , $p = 0.021$) and were more likely to be male (67.9% vs 33.3%, $p = 0.006$). There were no significant differences among baseline lung function, time between onset of symptoms and diagnosis, number of patients biopsied and the proportion of patients with dyspnea at the time of diagnosis between IPF and CTD-UIP patients. By multivariate analysis, the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) and the presence of IPF were independent prognostic factors.

Conclusions: Our data suggest that patients with UIP associated to CTD have a better survival than patients with IPF related UIP despite similar disease severity at the time of the diagnosis.

Key words: Interstitial Lung Disease, Usual Interstitial Pneumonia, Connective Tissue Disease, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Survival

Estudios anteriores han demostrado que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a ETC presentan un mejor pronóstico que aquellos con FPI¹⁻³. Posteriormente a la descripción de la neumonía intersticial no específica (NINE) como una entidad diferente de la NIU⁴ y que el consenso de la American Thoracic Society (ATS) concluyó que la FPI reflejaba sólo el patrón histológico de NIU⁵, la hipótesis más aceptada era que la FPI representaba un grupo de pacientes más homogéneos y de peor pronóstico que lo descrito previamente^{5, 6}, y que la diferencia en la supervivencia estaba relacionada con una mayor prevalencia de NINE en los pacientes con ETC^{7, 8}. Sin embargo, estudios más recientes sugieren que el mejor pronóstico no se atribuye solamente a la prevalencia aumentada de un patrón de NINE en pacientes con ETC^{9, 10} sino también a diferencias histológicas entre la NIU de pacientes con FPI y aquella asociada a ETC^{11, 12}.

El objetivo principal de este trabajo fue conocer si existen diferencias en la supervivencia de pacientes con NIU-ETC y pacientes con FPI.

Materiales y métodos

Se revisaron los datos de todos los pacientes con diagnóstico de NIU que fueron evaluados en el Instituto de Enfermedades Intersticiales del Hospital Británico de Buenos Aires entre enero del año 2000 y noviembre del año 2011. En el Instituto se recogen prospectivamente los datos de todos los pacientes evaluados en el momento de la visita inicial y luego toda esa información se almacena en una base de datos sistematizada.

El diagnóstico de NIU se realizó utilizando la biopsia quirúrgica o un patrón de NIU definida en la TACAR. Los pacientes con antecedentes de toxicidad por drogas, exposición ambiental o insuficiencia cardíaca izquierda fueron excluidos. Los tacos de biopsias fueron revisados por dos patólogos independientes y ciegos a los datos clínicos de los pacientes siguiendo los criterios publicados¹³. Los pacientes eran categorizados como NIU sólo cuando ambas patólogos coincidían en el diagnóstico histológico. Las TACAR fueron revisadas independientemente por un radiólogo torácico

(JCS) y un neumonólogo (SQ), ambos expertos en enfermedades intersticiales y ciegos a los datos clínicos. Se consideraba que los pacientes tenían TACAR de NIU definida si los dos observadores acordaban en el diagnóstico. Ante desacuerdos, los pacientes eran derivados a biopsia quirúrgica. La fibrosis pulmonar idiopática fue diagnosticada de acuerdo a los criterios del consenso de la American Thoracic Society/European Respiratory Society⁽⁶⁾, y las ETC individuales fueron diagnosticadas de acuerdo a los criterios de las correspondientes sociedades¹⁴⁻¹⁹. Los pacientes que no cumplían los criterios específicos para una determinada ETC, pero tenían claro compromiso pulmonar y tenían uno de los siguientes anticuerpos específicos (SS-A, SS-B, anti-Scl-70, anti-centromero, anti-RNP, Jo-1 o ANA en altos títulos) o eran considerados enfermedad indiferenciada del tejido conectivo fueron excluidos²⁰. Las pruebas de función pulmonar (PFP) analizadas fueron la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en el 1er segundo (VEF1), la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) utilizando la técnica de respiración única (realizadas con equipo Sensor Medics Vmax 229 versión ivs-0101-05-2). Los resultados de las PFP fueron expresados como porcentajes de valores predictivos²¹⁻²³ utilizando la ecuación de referencia ERS 1993²⁴.

El estatus de supervivencia fue evaluado mediante una entrevista telefónica e historia clínica. Los pacientes con pérdida en el seguimiento o datos incompletos fueron excluidos.

Análisis estadístico

Todos los valores fueron expresados como medias \pm desvío estándar. Se utilizaron pruebas de chi-cuadrado o Fisher para valores categóricos y prueba de t de Student para valores continuos. La sobrevida global de cada grupo fue calculada utilizando curvas de Kaplan-Meier²⁵ y se compararon los grupos con la prueba de rango logarítmico. Se realizó una regresión de Cox cuya variable dependiente fue tiempo a la muerte y la variable independiente principal el tipo de NIU (FPI y NIU asociada a ETC). Se incluyeron asimismo aquellas variables consideradas como posibles confundidoras (edad, sexo, tiempo de síntomas al diagnóstico y pruebas de función pulmonar) y aquellas con un valor de p en el univariado menor a 0,1. Un valor de p menor a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo (prueba de dos colas). Todos los datos

fueron analizados utilizando el SPSS versión 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Británico de Buenos Aires.

Resultados

Durante el periodo de estudio se identificaron 120 pacientes con NIU. Dieciocho pacientes (15%) fueron excluidos por contar solamente con información basal. La población de estudio estuvo entonces constituida por 102 NIU, 81 pacientes con FPI y 21 pacientes con NIU-ETC. Los diagnósticos asociados en los pacientes con NIU-ETC fueron artritis reumatoidea (n = 15), polimiositis (n = 2), enfermedad mixta del tejido conectivo (n = 1) y esclerodermia (n = 3). La media de seguimiento fue 24 meses (0 a 146 meses).

Veintiocho pacientes (27.5%) tuvieron confirmación histológica de la enfermedad con biopsia quirúrgica, la proporción de pacientes biopsiados no fue significativamente diferente entre los grupos de FPI y ETC (28.4 vs 23.8% respectivamente, p = 0.788).

Los pacientes con FPI eran mayores al momento de la primera consulta al instituto y eran mayoritariamente hombres. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con FPI o NIU-ETC en las pruebas de función pulmonar o la saturación de oxígeno (SaO₂) en reposo. La proporción de pacientes con disnea al diagnóstico fue similar entre ambos grupos (85.2% vs 85.7%, p = 1.00) y el tiempo promedio desde el comienzo de la disnea al diagnóstico tampoco fue diferente (FPI 10,0 meses (0 a 96) vs NIU-ETC 12,0 meses (1 a 70), p = 0.499). El tiempo de seguimiento fue similar entre ambos grupos. Las características basales de los pacientes y la modalidad de tratamiento recibida en cada grupo están expresadas en la Tabla 1. Si bien la proporción de pacientes tratados fue similar, hubo una indicación significativamente mayor en el grupo de NIU-ETC comparado con FPI de prednisona como monodroga (38% vs 2.4%, p 0.001 respectivamente), o prednisona asociada a otro inmunosupresor (28.6% vs 0, p < 0,001 respectivamente).

Cuarenta y cuatro pacientes murieron durante el seguimiento, con una proporción de muertes significativamente mayor entre los pacientes con FPI (49.4 vs 19.0%, p = 0.014). La causa más frecuente de muerte en ambos grupos fue progresión

TABLA 1. Características basales en los pacientes con FPI y NIU-ETC

	FPI (n= 81) N (%)	NIU-ETC (n = 21) N (%)	P
Sexo (hombres)	55 (67.9%)	7 (33.3%)	0.006
Edad (años) Media ± DS	67.95 ± 9.4	57.78 ± 14.5	0.021
Pacientes con disnea al diagnóstico	69 (85.2%)	18 (85.7%)	1.0
Tiempo de disnea (meses) Media ± DS	15.2 ± 17.9	19.2 ± 19.2	0.499
Pacientes con biopsia	20 (28.4%)	5 (23.8%)	0.788
CVF (% predictivo) Media ± DS	71.5 ± 24.6	61.2 ± 22.1	0.095
DLCO (% predictivo) Media ± DS	52.2 ± 18.8	54.4 ± 22.4	0.670
SatO ₂ en reposo (%) Media ± DS	93.2 ± 3.2	94.6 ± 2.3	0.092
Seguimiento (meses) Media ± DS	34.3 ± 33.7	41.8 ± 33.1	0.361
Pacientes tratados:	52 (64.2%)	14 (66.7%)	0.826
Prednisona	2 (2.4%)	8 (38%)	< 0.001
Prednisona + azatioprina + N-acetilcisteína	50 (61.7%)	0	< 0.001
Prednisona + otro tratamiento inmunosupresor (Ciclofosfamida/ azatioprina/ micofenolato)	0	6 (28.6%)	< 0.001

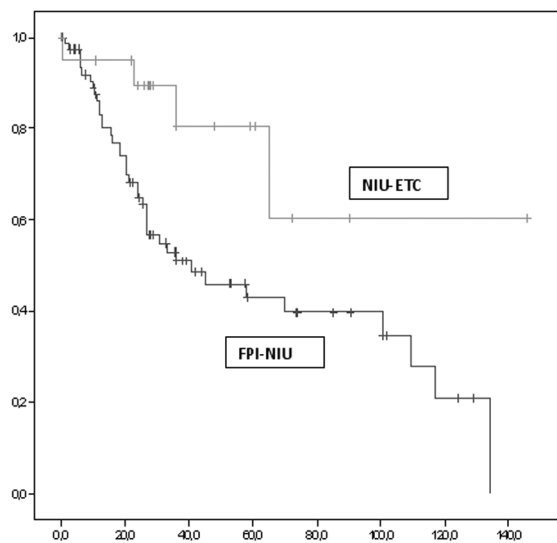
TABLA 2. Causas de muerte en pacientes con NIU

Causa de muerte	FPI N (%)	NIU-ETC N(%)
Muertes totales	40 (49,4%)	4 (19%)
Progresión de la enfermedad	18 (45%)	2 (50%)
Exacerbación aguda	4 (10%)	1 (25%)
Infección	10 (25%)	1 (25%)
Cáncer de pulmón	1 (2,5%)	0
Enfermedad cardiovascular	2 (5%)	0
No conocida	5 (12,5%)	0

de la enfermedad de base. Otras causas de muerte observadas fueron infecciones, exacerbaciones agudas y en el grupo con FPI, cáncer de pulmón y enfermedad cardiovascular en una menor proporción. (Tabla 2).

Los pacientes con NIU-ETC mostraron una tasa de mortalidad inferior a los pacientes con FPI (tasa de mortalidad a 3 años, 19.5% vs 35.0%, tasa de mortalidad a 5 años 20.0% vs 65.9% respectivamente; $p = 0.014$). La media de supervivencia en pacientes con FPI fue de 40,5 meses (IC 12.043 a 69.091 meses) y luego de 140 meses de seguimiento solo un 40% de pacientes con NIU-ETC estaban muertos. (Figura 1)

El análisis univariado de los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con NIU

**Figura 1.** Comparación de supervivencia entre los pacientes con FPI y NIU-ETC.

se muestran en la Tabla 3. Los parámetros que permanecieron como predictores independientes de mortalidad en el análisis multivariado fueron la DLCO basal como porcentaje del predictivo (OR 0.981, 95% IC 0.964 a 0.997, $p = 0.022$) y el diagnóstico de FPI (OR 3.892, IC 1.353 a 11.201, $p = 0.012$).

TABLE 3. Regresión de Cox para factores pronósticos de sobrevida en pacientes con NIU

	Odds Ratio	95% IC	p
Edad	1.008	0.983-1.033	0.539
Sexo masculino	0.642	0.335-1.230	0.182
FPI	3.892. CI	1.353-11.201	0.012
Tiempo de disnea al diagnóstico	1.001	0.984-1.019	0.895
CVF (% predictivo)	0.988	0.971-1.006	0.186
DLCO (% predictivo)	0.985	0.964-0.997	0.022
Metros en 6MWT	0.998	0.995-1.001	0.158

Discusión

Nuestro estudio confirma que los pacientes con NIU en contexto de ETC presentan una mejor supervivencia que aquellos con FPI, a pesar de una severidad similar en el momento del diagnóstico, en concordancia con lo reportado en ensayos previos^{1, 3}. En el contexto de ETC, no predomina el patrón de tipo NIU y se asocian más frecuentemente otro tipo de patrones^{4, 7, 8, 11, 26, 27}. Tal es así que en un principio se asumió que la mejor supervivencia se debía a una mayor prevalencia de NINE en los pacientes con enfermedades autoinmunes^{11, 12} y que de alguna manera el curso natural de la enfermedad podía modificarse con el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de manifestaciones no pulmonares en las fases tempranas de la ETC². Sin embargo, estudios posteriores demostraron que las diferencias en la supervivencia se extendían también a los casos con ETC e histología de NIU y que los pacientes con NIU en el contexto de una ETC presentaban una clara mejor supervivencia en comparación con aquellos con FPI^{12, 28}.

En nuestro estudio, la tasa de mortalidad de los pacientes con NIU-ETC y FPI fue similar a las reportadas previamente^{12, 29}. Al igual que comunicó Park²⁸, en nuestra serie la DL_{CO} fue un factor de riesgo independiente de muerte en pacientes con patrón de NIU. Y al igual que en la serie reportada por Su y colegas, este hallazgo se extendió además en los pacientes con NIU-ETC³⁰. Sin embargo, a diferencia de lo previamente comunicado, no encontramos que la CVF fuera predictora de menor supervivencia^{28, 29}. Esto probablemente refleje las discrepancias entre los resultados publicados en la

literatura de los diferentes estudios en lo referido a las pruebas de función pulmonar como indicadores de gravedad y predictores de pronóstico en FPI³¹⁻³⁶, pero sugiere que la DL_{CO} al momento del diagnóstico es el predictor más confiable de supervivencia^{13, 32, 37}.

Se ha postulado si una menor duración de los síntomas podría contribuir a una mayor supervivencia y si la identificación temprana del compromiso intersticial por parte del reumatólogo en los pacientes con ETC permitiría el diagnóstico de casos de fibrosis más “leves”. Por otro lado, como algunos estudios identificaron una menor duración de los síntomas en los pacientes con FPI¹, se especuló si esta mejor supervivencia en pacientes con NIU-ETC en realidad se trataba de un sesgo de anticipación (“*lead-time bias*”). Sin embargo, nuestros resultados mostraron que la mejor supervivencia no estaba relacionada con el tiempo desde el inicio de los síntomas y que la duración de los síntomas no es un factor de riesgo de mortalidad. Más aun, independientemente del tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico, los indicadores de gravedad clínicos y funcionales basales estudiados fueron similares en ambos grupos.

Estudios epidemiológicos recientes también reportaron una mejor supervivencia en pacientes con enfermedad intersticial en el contexto de una ETC. Navartnam et al.³⁸ siguieron un total de 324 casos de enfermedad intersticial en el contexto de una ETC y 2209 pacientes con FPI durante un período promedio de 2.3 años. Ellos encontraron que los pacientes con enfermedad intersticial asociada con ETC presentaban un mejor pronóstico que los individuos con FPI y, en ambos grupos de pacientes, la enfermedad intersticial impactaba de manera considerable en morbilidad y mortalidad en comparación con la población general. Aunque este estudio realiza una contribución muy importante en términos de epidemiología y de mortalidad en las enfermedades intersticiales en el contexto de la atención primaria, el análisis global de los pacientes con ETC y compromiso intersticial, como un grupo, no permite evaluar la influencia de los diferentes patrones histológicos y diferentes tratamientos en este grupo.

A diferencia los estudios mencionados, otros autores han demostrado que los pacientes con enfermedades intersticiales en el contexto de una ETC presentaban un pronóstico igual o aun peor que los pacientes con FPI cuando se ajustaba la

edad^{39, 40}. Su et al. estudiaron 148 sujetos con FPI y 76 con un diagnóstico confirmado de ETC enrolosados a partir de su base de datos, y encontraron que la supervivencia de los pacientes con FPI al primer, tercer y quinto año era de 84%, 67% y 52% respectivamente, similar a la de los pacientes con enfermedad intersticial en contexto de ETC³⁰. Las tasas de supervivencia para el grupo de pacientes con FPI son similares a aquellas presentadas en este y otros estudios, pero significativamente peores en el grupo de pacientes con ETC. El estudio conducido por Su reportó una supervivencia media de 5 años (60 meses) en el grupo de pacientes con ETC no esclerosis sistémica, a diferencia de lo publicado por Song²⁹, en donde la supervivencia media fue de 143.8 meses, por Park²⁸ en donde la supervivencia media fue de 125.5 meses. En nuestro estudio, la supervivencia media fue de 140 meses en todo el grupo de ETC.

Hubbard y colaboradores⁴⁰ analizaron una base de datos longitudinal que contenía 979 pacientes con enfermedad intersticial (872 pacientes con FPI y 107 pacientes con enfermedad intersticial en contexto de ETC) trazada desde la base de datos de la práctica general (U.K. General Practice Research Database) y llamativamente reportaron que aquellos pacientes con un diagnóstico clínico de NIU presentaban una supervivencia menor de 3 años y una tasa de mortalidad cinco veces mayor que la población general, independientemente de la existencia o no de una ETC concomitante. Más aun, las tasas de mortalidad para las enfermedades intersticiales asociadas a ETC eran excepcionalmente altas con una mortalidad del 50% a los dos años y medio de seguimiento.

Varios estudios han demostrado de manera consistente que el pronóstico del compromiso intersticial asociado a la esclerosis sistémica es mejor que en el resto de las ETC y francamente mejor que el de la FPI. Entre ellos, el estudio epidemiológico recientemente publicado por Navartnam et al.⁽³⁸⁾ también estableció que el patrón histopatológico predominante en los pacientes con esclerosis sistémica y compromiso intersticial asociado es el de neumonía intersticial no específica (NINE)⁸ en contraste con lo que ocurre en la artritis reumatoide en donde el patrón que predomina es el de NIU⁴¹. La diferencia en la supervivencia entre las diferentes ETC se atribuyó a las diferencias en estos patrones histológicos. Sin embargo, esto fue refutado mediante los datos publicados por Bourros

y colaboradores que demostraron que la presencia de un patrón de NIU no afectaba a la supervivencia en pacientes con enfermedad intersticial asociada a esclerosis sistémica⁸. Nuestros datos, así como las investigaciones de Su y Nakamura³⁰, confirman que esta ventaja en la supervivencia de los pacientes con ETC se mantiene siempre y cuando se incluyan los pacientes con NIU. Sin embargo, debido al pequeño número de pacientes con NIU-ETC en nuestro estudio, no hemos sido capaces de establecer una diferencia clara entre las diferentes ETC. Se ha sugerido que la disparidad entre el pronóstico de los pacientes con enfermedad intersticial asociada a esclerosis sistémica versus ETC no esclerosis sistémica también podría ser atribuida, al menos en parte, a diferencias en los tratamientos. Sin embargo, nuestra serie de pacientes con esclerosis sistémica y patrón de NIU no se encontraba recibiendo el esquema terapéutico regular de ciclofosfamida asociada con esteroides sugerido para pacientes con NINE en contexto de esclerosis sistémica. Más aun, no existe evidencia de que la inmunosupresión sea efectiva para revertir las lesiones de NIU o que tenga alguna influencia en la supervivencia.

En lo que respecta al tratamiento, debido a que nuestro estudio se llevó a cabo antes de la publicación del estudio PANTHER⁴², en nuestra serie el 61.7% de los pacientes con FPI estaban recibiendo la triple terapia y un total de 64.2% esteroides (2.4% de los pacientes se encontraban con esteroides como monoterapia). Una proporción similar de pacientes en el grupo de NIU-ETC (66.7%) estaba recibiendo algún tipo de tratamiento. No se pudo determinar cuál era la indicación del tratamiento (enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad sistémica). No contamos con ensayos controlados aleatorizados que demuestren mejoría en la supervivencia de los pacientes con NIU-ETC tratados, por lo tanto, se deberían reestablecer las implicancias terapéuticas para determinar el manejo óptimo de las enfermedades intersticiales en el contexto de ETC.

Se desconocen los mecanismos del “efecto protector” de las ETC sobre los pacientes con UIP. Tanto nuestro estudio como estudios anteriores no han podido demostrar que factores como la edad, el diagnóstico temprano, el tratamiento, las pruebas de función pulmonar basales o el patrón histológico fueran responsables de este efecto. Desde el punto de vista de la TC, los pacientes con NIU-ETC se

asociaron con menores *scores* de enfisema y son más propensos a presentar patrones de NIU atípica con menores *scores* de panal de abejas²⁹. Algunos autores han reportado ciertas diferencias en algunos hallazgos histológicos entre los pacientes con NIU asociada ETC y FPI. El grupo de Flaherty identificó una menor profusión de focos fibroblásticos (FF) en pacientes con NIU-ETC comparado con pacientes con FPI, a pesar de *scores* tomográficos de fibrosis similares¹². Estos resultados fueron reproducidos por Enomoto y colegas⁴³, quienes realizaron un método de *score* cuantitativo de FF y encontraron que los pacientes con NIU-ETC presentaban un *score* % FF significativamente menor. Estudios previos han enfatizado la importancia de los FF como una manifestación de injuria pulmonar en pacientes con FPI^{44, 45}. Nicholson reportó que un mayor *score* semicuantitativo de FF se asociaba de manera independiente con mayores declinaciones de la CVF y de la DLCO tanto a los 6 como a los 12 meses en pacientes con FPI⁴⁵. Según estas investigaciones, ya que un mayor número de FF se asocia con mayor mortalidad, quizás la diferencia en la supervivencia de los pacientes con NIU-ETC se asocie con un menor número de FF en los pacientes con ETC. Sin embargo, la explicación para el diferente *score* de FF en las ETC no está del todo clara. Flaherty y colegas especulan que la formación de los FF en la NIU podría estar promovida por una injuria inicial en el epitelio alveolar, a diferencia de lo que ocurre en las ETC en donde el sitio primario de injuria es el endotelio vascular¹². Estas diferencias histológicas podrían ser responsables de las variaciones en los diferentes grados de FF y, en consecuencia, de la mejor supervivencia en los pacientes con NIU-ETC.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. El mismo refleja la práctica de un único centro de tercer nivel y los resultados no podrían generalizarse para la práctica general ni a otras instituciones académicas. Además, el número de pacientes con NIU-ETC es relativamente pequeño y la composición de la población con NIU-ETC podría reflejar a los pacientes que son derivados a nuestro centro. En ninguno de los grupos fueron registradas sistemáticamente o analizadas las comorbilidades. De manera adicional, hemos tenido que excluir 18 pacientes (15%) de cuya información solo estaban disponibles los valores basales. Sin embargo, hemos considerado esto como un número aceptable de exclusiones.

En resumen, nuestro estudio sugiere que los individuos con neumonía intersticial usual en el contexto de enfermedad del tejido conectivo (NIU-ETC) presentan un pronóstico mejor que aquellos con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Este hallazgo podría sugerir que la NIU en el contexto de la ETC es una entidad nosológica diferente y que los resultados de estudios de investigación o ensayos de tratamiento en FPI no deben ser extrapolados a aquellos pacientes con NIU-ETC. Sin embargo, se requiere de investigaciones ulteriores y de ensayos clínicos específicos para casos de NIU-ETC para confirmar estas observaciones y definir cuál es el mejor abordaje terapéutico para estos pacientes.

Conflictos de interés: SQ es consultora en estudio de seguridad de la pirfenidona financiado por la compañía farmacéutica DOSA. Los otros autores no tienen conflictos de interés relacionados con esta publicación.

Bibliografía

- Papiris S, Vlachoyiannopoulos P, Maniati M, Karakostas K, Costantopoulos S, Moutsopoulos H. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary fibrosis in diffuse systemic sclerosis: Two fibroses with different prognoses. *Respiration* 1997; 64: 81-85.
- Wells AU, Cullinan P, Hansell DM. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1583-1590.
- Agustí C, Xaubet A, Roca J, Agustí AG, Rodríguez-Roisin R. Interstitial pulmonary fibrosis with and without associated collagen vascular disease: Results of a two year follow up. *Thorax* 1992; 47: 1035-1040.
- Katzenstein AL, Fiorelli RE. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-147.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment: International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. American thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- Kim DS, Yoo B, Lee JS et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 121-127.
- Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-1586.
- Cottin V, Thivolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranel J, Delaval P, Ternamian PJ. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003; 22: 245-250.
- Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective

- tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004; 44: 585-596.
11. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1182-1185.
 12. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: Idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1410-1415.
 13. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK. 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: 788-824.
 14. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
 15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
 16. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
 17. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: A 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 672-680.
 18. Smolen JS, Steiner. Mixed connective tissue disease: To be or not to be? *Arthritis Rheum* 1998; 41: 768-777.
 19. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
 20. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2011.
 21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
 22. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522.
 23. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-735.
 24. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, european community for steel and coal. Official statement of the european respiratory society. *Eur Respir J* 1993; 6: 5-40.
 25. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
 26. Nagai S, Satake N, Kitaichi M, Izumi T. Interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases: Histological findings, and cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Jpn J Thorac Dis* 1995; 33: 258-263.
 27. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki YMT, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 281-283.
 28. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: Idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705-711.
 29. 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.
 30. Su R, Bennett M, Jacobs S, et al. An analysis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease at a us tertiary care center: Better survival in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011; 38: 693-701.
 31. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 639-644.
 32. Latsi PI, Du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-537.
 33. Collard HR, King TEJ, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-542.
 34. King TEJ, Safrin S, Brown KK, Noble PW, Raghu G, Schwarz DA. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127: 171-177.
 35. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 459-466.
 36. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962-969.
 37. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: The potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60: 270-273.
 38. Navaratnam V, Ali N, Smith CJ, McKeever T, Fogarty A, Hubbard RB. Does the presence of connective tissue disease modify survival in patients with pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2011; 105: 1925-1930.
 39. Kocheril SV, Appleton BE, Somers EC, et al. Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 549-557.
 40. Hubbard R, Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology* 2002; 41: 676-679.
 41. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *CHEST* 2005; 127: 2019-2027.
 42. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(21): 1968-77.
 43. Enomoto N, Suda T, Kato M, et al. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *CHEST* 2006; 130: 22-29.
 44. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
 45. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, Du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 173-177.

Survival in Patients with Usual Interstitial Pneumonia Secondary to Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Connective Tissue Disease

Authors: Silvia Quadrelli, María Otaola, Gabriela Tabaj, Raquel Aguirre, Martín Bosio, Julio Chertcoff

British Hospital Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Correspondence to:

Silvia Adriana Quadrelli
Postal address: 3319 Charcas st - APT 10 B -
Buenos Aires (ZC)
Phone: (004511) 4825-0488
Cel phone : (0054911) 4044-8290.
Fax: (004511) 4825-0488
E-mail: silviaq@satlink.com - silvia.quadrelli@gmail.com

Received: 05.12.2014

Accepted: 11.01.2015

Abstract

Background: Usual interstitial pneumonia (UIP) is a histologic pattern that implies poor prognosis. However, some studies have suggested that UIP associated to connective tissue diseases (CTD-UIP) may have a different outcome than that associated with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

Objectives: To compare disease severity and survival between IPF and UIP associated to connective tissue diseases including scleroderma, rheumatoid arthritis, polymyositis and mixed CTD.

Methods: The study included the analysis of clinical features and survival of 102 patients (81 with IPF and 21 with CTD-UIP) diagnosed through surgical biopsy or high resolution computed tomography (HRCT) in patients with definitive UIP.

Results: Median follow-up was 24 months (0 to 146 months). Forty-four patients died during the follow-up; the proportion of deaths was significantly higher amongst patients with IPF than amongst patients with CTD-UIP (49.4 vs 19.0%, $p = 0.014$). The 3 and 5 year survival was higher in patients with UIP secondary to CTD than in patients with IPF. Patients with CTD-UIP showed 3 and 5-year case fatality rate of 19.5% and 20.0% respectively, compared to 3 and 5-year case fatality rate of 35.0%, and 65.9% respectively in patients with IPF ($p = 0.014$). Patients with IPF were older than patients with CTD-UIP (age 67.95 ± 9.4 vs 57.78 ± 14.5 , $p = 0.021$) and were more likely to be male (67.9% vs 33.3%, $p = 0.006$). There were no significant differences among baseline lung function, time between onset of symptoms and diagnosis, number of patients biopsied and the proportion of patients with dyspnea at the time of diagnosis between IPF and CTD-UIP patients. By multivariate analysis, the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) and the presence of IPF were independent prognostic factors.

Conclusions: Our data suggest that patients with UIP associated to CTD have a better survival than patients with IPF related UIP despite similar disease severity at the time of the diagnosis.

Key words: Interstitial Lung Disease, Usual Interstitial Pneumonia, Connective Tissue Disease, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Survival

Earlier reports have shown that patients with CTD and fibrosing alveolitis may have a better survival than patients with IPF¹⁻³. After the description of nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) as a different entity than UIP⁴ and the statement of the American Thoracic Society concluding that IPF should reflect only the histologic picture of usual interstitial pneumonia (UIP)⁵ the most prevalent hypothesis was that IPF was a more homogeneous group with a worse prognosis than previously described^{5, 6} and that

the difference in survival was related to the higher prevalence of NSIP among CTD group^{7, 8}. However, more recent studies have suggested that this better prognosis is not only due to an increased prevalence of the NSIP pattern in CTD patients^{9, 10} but also to some histologic differences between UIP of patients with IPF and that associated with CTD^{11, 12}.

The main purpose of this study was to investigate difference in survival of patients with CTD-UIP and those with IPF.

Material and methods

We reviewed data of all UIP patients who were seen at the Buenos Aires British Hospital Interstitial Lung Disease Institute between January 2000 and November 2011. The Institute keeps a database of all patients evaluated, with data entered prospectively at the time of their initial evaluation. Diagnosis of UIP was made using a definite UIP pattern on HRCT or surgical lung biopsy. Patients with a history of drug toxicity, left ventricular failure or environmental exposures were excluded. Biopsy slides were reviewed independently by two pathologists following published criteria¹³. Pathologists were blinded to clinical information. Patients were included as UIP only when both pathologists agreed on the histological diagnosis. HRCT scans were reviewed independently by one thoracic radiologist (JCS) and one pulmonologists (SQ), both of them experienced in interstitial lung diseases and blinded to clinical information or histologic diagnosis. Patients were considered to have a definite CT diagnosis of UIP if the 2 observers agreed on the diagnosis. Upon disagreement, patients were referred to surgical biopsy. Idiopathic pulmonary fibrosis was diagnosed according to the American Thoracic Society/European Respiratory Society consensus classification⁶, and individual CTDs were diagnosed according to the criteria of the corresponding societies¹⁴⁻¹⁹. Patients who did not satisfy specific CTD diagnostic criteria, but clearly had a significant end-organ disease, had one of the following specific auto-antibodies (SS-A, SS-B, anti-Scl-70, anti-centromere, anti-RNP, Jo-1 or positive ANA titer) or were considered to have a diagnosis of UCTD were excluded²⁰. Analyzed lung function measurements consisted of Forced Vital Capacity (FVC), Forced expiratory Volume in 1 second (FEV1) and carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) using a single breath technique (both measured using Sensor Medics Vmax 229 version ivs-0101-05-2). Results of pulmonary functions tests (PFT) were expressed as percentages of predicted values²¹⁻²³ using the ERS 1993 as reference equation²⁴.

Survival status was obtained from telephone interview and/or medical records. Patients lost of follow-up or with incomplete data were excluded

Statistical analysis

All values were described as mean \pm standard deviation. A chi-square statistics test or Fisher's exact test was used for categorical data and an unpaired

Student's *t* test for continuous data. The overall survival experience for each group of patients was estimated using Kaplan–Meier curves²⁵ and the log-rank test. Cox proportional hazards regression analysis was used using as dependant variable time to death and main independent variable type of UIP (IPF or CTD-UIP). Variables selected via univariate test (with $p < 0.1$) and other possible confounders (age, sex, onset of symptoms, PFTs) were evaluated in a multivariate Cox regression analysis. A *p* value less than 0.05 was considered statistically significant (two-tailed). All data were analyzed using SPSS version 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

This study was approved by the institutional review board of the Buenos Aires British Hospital.

Results

During the study period 120 patients with UIP were identified. Eighteen patients (15%) were excluded since information was available for baseline only. The study population was then constituted of 102 UIP, 81 patients with idiopathic UIP (IPF) and 21 with CTD-associated UIP. The associated diagnoses in the CTD-UIP patients were rheumatoid arthritis ($n = 15$), polymyositis ($n = 2$), mixed connective tissue disease ($n = 1$), and systemic sclerosis ($n = 3$). Median follow-up was 24 months (0 to 146 months).

Twenty-eight patients (27.5%) had histologic confirmation of their disease from open lung biopsy; the proportion of biopsied patients was not significantly different between the IPF and CTD groups (28.4 vs 23.8% respectively, $p = 0.788$).

Patients with IPF were older at the first referral to the Institute and were also more likely to be male. However, there were no significant differences in lung function, resting SaO₂ or symptoms at presentation between patients with CTD or IPF. The proportion of patients with dyspnea at the moment of diagnosis was similar in both groups (85.2% vs 85.7%, $p = 1.00$) and the median time from the onset of dyspnea to the diagnosis was not different (IPF 10.0 months, rank 0 to 96 vs CTD-UIP 12.0 months, rank 1 to 70 months, $p = 0.499$). The follow-up time was similar in both groups. Baseline patient characteristics and the various treatment modalities received by each of the groups are summarized in Table 1. Although the proportion of patients treated was similar in

TABLE 1. Comparison of the baseline characteristics between patients with CTD-UIP and those with IPF/UIP

	IPF (n = 81) N (%)	CTD-UIP (n = 21) N (%)	P Value
Sex (male)	55 (67.9%)	7 (33.3%)	0.006
Age (years) Mean ± SD	67.95 ± 9.4	57.78 ± 14.5	0.021
Patients with dyspnea at diagnosis	69 (85.2%)	18 (85.7%)	1.0
Time of dyspnea (months) Mean ± SD	15.2 ± 17.9	19.2 ± 19.2	0.499
Patients with biopsy	20 (28.4%)	5 (23.8%)	0.788
FVC (% predictive) Mean ± SD	71.5 ± 24.6	61.2 ± 22.1	0.095
DLCO (% predictive) Mean ± SD	52.2 ± 18.8	54.4 ± 22.4	0.670
Resting SatO ₂ (%) Mean ± SD	93.2 ± 3.2	94.6 ± 2.3	0.092
Follow up (months) Mean ± SD	34.3 ± 33.7	41.8 ± 33.1	0.361
Patients under treatment:	52 (64.2%)	14 (66.7%)	0.826
Prednisone	2 (2.4%)	8 (38%)	< 0.001
Prednisone + Azathioprine + N-acetylcysteine	50 (61.7%)	0	< 0.001
Prednisone + other immunosuppressive therapy (Cyclophosphamide/ Azathioprine/ Mycophenolate)	0	6 (28.6%)	< 0.001

both groups there was a significantly greater use of prednisone as monotherapy (38% vs 2.4%, $p = 0.001$), and prednisone associated with immunosuppressant (28.6% vs 0% $p < 0.001$) in the CTD-UIP group than in the IPF group, respectively.

Forty-four patients died during the follow-up, a significantly higher proportion died amongst the patients with IPF (49.4 vs 19.0%, $p = 0.014$). The most common cause of death in patients with IPF, and CTD-UIP was disease progression. Other causes of death observed were infections, acute exacerbations and in the IPF group lung cancer, cardiovascular disease in a smaller proportion (Table 2).

Patients with CTD-UIP showed reduced mortality rates compared to patients with IPF (3-year mortality rate, 19.5% vs 35.0%, 5-year mortality rate 20.0% vs 65.9% respectively; $p = 0.014$). Median survival for IPF patients was 40.5 months (CI 12.043 to 69.091 months) at the 140 months of follow-up only 40% of CTD patients had died. (Fig. 1)

The prognostic factors for survival in patients with UIP pattern assessed using a univariate cox model are shown in Table 3. Multivariate analysis

TABLE 2. Causes of death in patients with UIP

Cause of death	IPF N (%)	CTD-UIP N (%)
Total deaths	40 (49.4%)	4 (19%)
Disease progression	18 (45%)	2 (50%)
Acute exacerbation	4 (10%)	1 (25%)
Infection	10 (25%)	1 (25%)
Lung cancer	1 (2.5%)	0
Cardiovascular disease	2 (5%)	0
Unknown	5 (12.5%)	0

by Cox regression model revealed that the initial DLCO as percent of predicted (OR 0.981, 95% CI 0.964 to 0.997, $p = 0.022$), and a diagnosis of IPF (OR 3.892, CI 1.353 to 11.201, $p = 0.012$) remained independent predictors of death in all patients with UIP HRCT pattern or histology.

Discussion

Our study confirms that patients with UIP associated to CTD have a better survival than patients with IPF related UIP despite similar disease se-

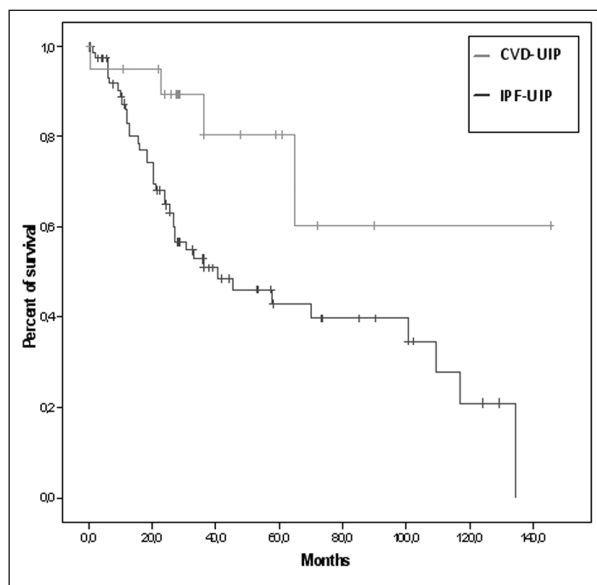


Figure 1. Comparison of the survival curves for CTD-UIP and IPF patients.

TABLE 3. Prognostic factors for survival in patients with UIP using a univariate cox model

	Odds Ratio	95% CI	p Value
Age	1.008	0.983-1.033	0.539
Male sex	0.642	0.335-1.230	0.182
IPF	3.892. CI	1.353-11.201	0.012
Time of dyspnea	1.001	0.984-1.019	0.895
FVC (% predictive)	0.988	0.971-1.006	0.186
DLCO (% predicted)	0.985	0.964-0.997	0.022
Meters in 6MWT	0.998	0.995-1.001	0.158

verity at the time of the diagnosis. Our data agrees with previous reports^{1,3}. Histologic patterns other than UIP have been noted with greater frequency in CTD-associated interstitial lung disease^{4,7,8,11,26,27}. Therefore, better survival was assumed to be primarily related to a higher frequency of NSIP^{11,12} that could somehow be modified by treatments such as nonsteroidal anti-inflammatory agents used early in the course of CTD for nonpulmonary manifestations². However, later studies have shown that this difference in survival extends to patients with UIP histology and that patients with CTD-associated UIP have a markedly improved survival compared with patients with idiopathic UIP^{12,28}.

The mortality rate of our patients with CTD-UIP and IPF is similar to those previously reported^{12,29}. Our results also agree with those communicated

by Park²⁸ showing that DL_{CO} was an independent risk factor for death in patients with UIP pattern and by Su et al who reported the same findings for all CTD-ILD patients³⁰. However, we were unable to reproduce earlier findings, which suggested that lower FVC or TLC were predictors of shorter survival^{28,29}. This probably reflects the conflictive results in literature about PFTs as indicators of disease severity and predictors of the outcome in IPF³¹⁻³⁶ but suggests that DL_{CO} is the most reliably predictor of survival at baseline^{13,32,37}.

It has been argued if a shorter duration of symptoms might contribute to an improved survival and if the early recognition of pulmonary fibrosis by rheumatologists in individuals with connective tissue disease might allow the identification of milder cases within the CTD group. As, on the other hand, some studies have identified a shorter duration of symptoms for patients with idiopathic IPF(1) it has been speculated that the improved survival for patients with CTD-associated UIP was confounded by lead-time bias. However, our results show that the improved survival is not related to the time from the onset of symptoms and that the duration of symptoms is not a risk factor for death. Moreover, whichever the time from onset of symptoms to diagnosis may differ, the clinical and functional severity indicators studied were similar at baseline in our study groups.

Recent large epidemiological studies have also reported a better survival in patients with interstitial lung diseases (ILD) in CTD. Navartnam et al³⁸ followed up a total of 324 cases of CTD-ILD and 2209 cases of IPF over a mean period of 2.3 year. They found that individuals with CTD-ILD had a better prognosis than individuals with IPF, having both groups of patients a considerable burden of morbidity and mortality associated to ILD when compared to general population. Although this study is a very important contribution in terms of epidemiology and rates of mortality of ILD in a primary care setting, the analysis of CTD-ILD patients as an overall does not allow to assess the influence of different histologies and different treatments among this group.

In contrast to the mentioned studies, other authors have shown that CTD-ILD was associated with a worse or equal prognosis to that of IPF patients when adjusted for age^{39,40}. Su et al studied 148 subjects with IPF and 76 with a confirmed diagnosis of a CTD enrolled from their ILD

Database. They found that the survival of patients with IPF was similar to that of patients with CTD-ILD, with 1-year, 3-year, and 5-year survival estimates of 84%, 67%, and 52%, respectively in patients with IPF compared to 88%, 61%, and 53% in patients with CTD-ILD³⁰. The survival rates for the IPF group are similar to the ones presented in this and other studies but significantly worse for the CTD group. They reported a median survival of approximately five years (60 months) for their non systemic sclerosis (SSc) group compared to the 143.8 months in Song's study²⁹, 125.5 in Park's study²⁸ and more than 140 months in our study for the whole CTD group.

Interestingly, Hubbard et al⁴⁰ analyzed a longitudinal dataset containing 979 patients with ILD (872 patients with IPF, 107 patients with CTD-ILD) drawn from the U.K. General Practice Research Database and reported that patients with a clinical diagnosis of fibrosing alveolitis had a median survival of less than 3yr and had a mortality rate five times greater than the general population independently the coexistence of connective tissue disease diagnosis. Moreover, their rates of mortality for CTD-ILD were exceptionally high as they had a 50% mortality during the 2 and a half years of follow-up.

Several studies have consistently shown that the prognosis of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis is better than other connective tissue diseases, and certainly better compared to IPF, and this was also the case with the recent epidemiological study from Navartnam et al³⁸. It has been established that the predominant histopathological pattern in patients with scleroderma associated pulmonary fibrosis is non-specific interstitial pneumonia (NSIP)⁸ in contrast with a higher prevalence of UIP in rheumatoid arthritis (RA)⁴¹. The difference in survival between different CTD was believed to be the result of differences in histology. However, this was contrasted by the data by Bouros et al that showed that the finding of UIP had no effect on survival in patients with SSc-ILD⁸. Additional data from Su, Nakamura³⁰ and our study confirm that survival advantage is maintained when only UIP patients are included. However, because of the small number of CTD-UIP patients in our study we were not able to establish a clear difference between the different diseases. It has also been suggested that the disparity between SSc-ILD versus non-SSc CTD-ILD survival

may also be in part attributable to differences in treatments. However, our patients with SSc and UIP pattern were not receiving the regular cyclophosphamide-steroids treatment suggested for NSIP-related SSc. Moreover, there is no evidence that immunosuppression is effective to revert UIP or is related to influence on survival.

In regards to treatment, our study was conducted before Panther study publication⁴². That is the reason why 61,7% of the IPF patients were under triple therapy and a total of 64,2% under steroids (2,4% of patients were on steroids only). A similar proportion of patients on the CTD-UIP group (66,7%) was receiving any treatment form. The treatment indication (interstitial lung disease or systemic disease) could not be determined. No randomized, controlled trials have shown survival improvement in CTD-UIP treated groups so treatment implications in both groups should be reestablished to determine the optimal management of CTD-ILD.

The reason for the protective effect of CTD on UIP outcome is not clear. Ours and previous results do not support that age, earlier diagnosis, effect of treatment, baseline pulmonary function or histology are the responsible factors. From the CT standpoint patients with CTD-UIP had been reported to show lower scores of emphysema, and more likely to have a nontypical UIP pattern with a lower presence of honeycombing²⁹. Some authors have reported a difference in histopathologic features between CTD-UIP and IPF/UIP patients. Flaherty et al identified a lower profusion of fibroblastic foci (FF) in patients with CTD-associated UIP compared with patients with idiopathic UIP in spite of similar amount of radiographic fibrosis¹², results that were reproduced by Enomoto et al⁴³ who performed a quantitative FF scoring method and found that patients with CTD-UIP had significantly lower %FF score. Previous studies have emphasized the importance of the fibroblastic foci as a manifestation of lung injury in patients with idiopathic fibrosis^{44,45}. Nicholson et al showed that a higher semiquantitative FF score was independently associated with greater declines at both 6 and 12 months in FVC and carbon monoxide diffusing capacity in IPF⁴⁵ which turns the prognostic value of a higher profusion of FF into a reasonable hypothesis for the difference in survival between CTD and idiopathic pulmonary fibrosis. However, the explanation for the different degree of FF between IPF and CTD-UIP is not clear.

Flaherty et al speculate that the formation of FF in UIP might be promoted by an initial injury to the alveolar epithelium versus the vascular endothelium in CTD¹². This etiologic difference might be responsible for the variation in the degree of FF and consequently to the improved survival for patients with CTD-associated UIP. Our study does have some limitations. Our results reflect the practices of a single tertiary care center, and it may not be possible to generalize them to community practices or other academic institutions. The number of patients with CTD-associated UIP is relatively small and the composition of our CTD-UIP population may reflect the referral patterns to our center. In neither groups comorbidities were assessed and analyzed. Additionally, we had to exclude 18 patients (15%) of whom information was available at baseline only. However, we consider this is an acceptable short number of exclusions.

In summary, our study suggests that individuals with connective tissue disease usual interstitial pneumonia (CTD-UIP) have a better prognosis than individuals with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). It might imply that UIP with coexisting connective tissue diseases is a different disease and the results from research studies or therapeutic trials in IPF should not be extrapolated to patients with CTD-UIP, further investigations and clinical trials specifically devoted to CTD patients are needed to confirm this observation and define the best treatment options for those patients.

Conflict of interest: SQ is a consultant in the research study "Safety of pirfenidone in IPF" sponsored by DOSA.

The other authors do not declare conflicts of interests related to the content of this publication.

References

- Papiris S, Vlachoyiannopoulos P, Maniati M, Karakostas K, Costantopoulos S, Moutsopoulos H. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary fibrosis in diffuse systemic sclerosis: Two fibroses with different prognoses. *Respiration* 1997; 64: 81-85.
- Wells AU, Cullinan P, Hansell DM. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1583-1590.
- Agusti C, Xaubet A, Roca J, Agustí AG, Rodríguez-Roisin R. Interstitial pulmonary fibrosis with and without associated collagen vascular disease: Results of a two year follow up. *Thorax* 1992; 47: 1035-1040.
- Katzenstein AL, Fiorelli RE. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-147.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment: International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. American thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- Kim DS, Yoo B, Lee JS et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 121-127.
- Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-1586.
- Cottin V, Thivolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranel J, Delaval P, Ternamian PJ. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003; 22: 245-250.
- Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004; 44: 585-596.
- Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1182-1185.
- Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: Idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1410-1415.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK. 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: 788-824.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
- Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: A 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 672-680.
- Smolen JS, Steiner. Mixed connective tissue disease: To be or not to be? *Arthritis Rheum* 1998; 41: 768-777.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
- Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2011
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522.

23. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-735.
24. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, european community for steel and coal. Official statement of the european respiratory society. *Eur Respir J* 1993; 6: 5-40.
25. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
26. Nagai S, Satake N, Kitaichi M, Izumi T. Interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases: Histological findings, and cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Jpn J Thorac Dis* 1995; 33: 258-263.
27. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki YMT, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 281-283.
28. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: Idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705-711.
29. 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.
30. Su R, Bennett M, Jacobs S, et al. An analysis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease at a us tertiary care center: Better survival in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011; 38: 693-701.
31. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 639-644.
32. Latsi PI, Du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-537.
33. Collard HR, King TEJ, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-542.
34. King TEJ, Safrin S, Brown KK, Noble PW, Raghu G, Schwarz DA. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127: 171-177.
35. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 459-466.
36. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962-969.
37. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: The potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60: 270-273.
38. Navaratnam V, Ali N, Smith CJ, McKeever T, Fogarty A, Hubbard RB. Does the presence of connective tissue disease modify survival in patients with pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2011; 105: 1925-1930.
39. Kocheril SV, Appleton BE, Somers EC, et al. Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 549-557.
40. Hubbard R, Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology* 2002; 41: 676-679.
41. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *CHEST* 2005; 127: 2019-2027.
42. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(21): 1968-77.
43. Enomoto N, Suda T, Kato M, et al. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *CHEST* 2006; 130: 22-29.
44. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
45. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, Du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 173-177.