

La Radiologia Medica - Radiol Med 106: 135-146, 2003
Edizioni Minerva Medica - Torino

Alveolite allergica estrinseca cronica o fibrosi polmonare idiopatica? Ruolo della TC con elevata risoluzione (HRCT)

Maurizio ZOMPATORI - Elisa CALABRÒ*
Alfredo CHETTA* - Gianfranco CHIARI
Emilio MARANGIO* - Dario OLIVIERI*

Scopo. Nella diagnosi della alveolite allergica estrinseca, la tomografia computerizzata con elevata risoluzione (HRCT) si è rivelata più sensibile e più specifica del radiogramma, tuttavia l'accuratezza della tomografia computerizzata con elevata risoluzione non è assoluta. Il ruolo della HRCT in questo settore è stato scarsamente indagato nella letteratura. Scopo del presente contributo è quello di esplorare le possibilità della HRCT in questo campo e di studiare le correlazioni tra il quadro HRCT e quello funzionale.

Materiale e metodi. Sono stati valutati retrospettivamente ed in cieco gli esami HRCT di 24 pazienti (19 maschi e 5 femmine), con età media di 62 anni. Sulla base del quadro clinico-funzionale e della biopsia transbronchiale, 12 risultavano affetti da fibrosi idiopatica polmonare (FIP); 12 da alveolite allergica estrinseca (AAE) o polmonite da ipersensibilità in fase cronica. Gli esami HRCT furono studiati da due radiologi che non conoscevano precedentemente i casi. Le eventuali differenze di valutazione sono state risolte successivamente, per consenso. In presenza di fibrosi interstiziale, ne venivano registrate la sede prevalente (in direzione cranio-caudale e sul piano assiale) e l'estensione anatomica (con il metodo del punteggio — score — visivo percentuale, descritto in letteratura). In tutti i casi erano disponibili i valori emogasanalitici (PaO_2 , PaCO_2 e pH), la capacità polmonare totale (total lung capacity: TLC), il volume espiratorio massimo a 1 secondo (forced expiratory volume: FEV1), la capacità vitale (VC), l'indice di Tiffeneau (FEV_1/VC) e la capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO). La significatività delle correlazioni fu indagata con i tests di Mann-Whitney e Wilcoxon. Il test di «t» di Student ed il χ^2 di Pearson per i dati non appaiati sono stati utilizzati per confrontare le variabili dei diversi gruppi. È stato considerato significativo un valore del $p \leq 0,05$.

Risultati. Su tutta la casistica, la diagnosi fu avanzata con elevato indice di sicurezza (confidence) in 13 su 24 (54,1%); in questi pazienti, essa risultò corretta nell'84,6% dei casi (11 su 13). Nella diagnosi della AAE, la HRCT presentò dunque sensibilità pari al 50%, con specificità del 91,6%, accuratezza del 70,8%, valore predittivo positivo dell'85,7% e negativo dell'64,7%. Nella diagnosi di FIP, la HRCT presentò sensibilità pari al 75%, con specificità 83,3%, accuratezza del 79,1%, valore predittivo positivo dell'81,8% e negativo del 76,9%. Segni HRCT di fibrosi interstiziale erano visibili in 11 casi di FIP (91,6%) e 4 di AAE (33,3%), con differenza altamente significativa ($p < 0,005$). Nell'analisi dell'intera casistica (24 pazienti) si è rilevata una significativa correlazione inversa tra lo score HRCT di fibrosi e l'estensione delle aree di intrappolamento aereo ($p < 0,003$). Non abbiamo osservato differenza statisticamente significativa tra FIP e AAE per quanto riguarda età, FEV_1 , PaO_2 , PaCO_2 e pH. Sulla intera casistica (24 pazienti), abbiamo rilevato una significativa correla-

Chronic hypersensitivity pneumonitis or idiopathic pulmonary fibrosis? Diagnostic role of high resolution Computed Tomography (HRCT)

Purpose. In the diagnosis of extrinsic allergic alveolitis, high-resolution computed tomography (HRCT) is more sensitive and more specific than radiography; however, the accuracy of HRCT is not absolute. The role of HRCT in this field has scarcely been investigated in the literature. The purpose of this paper is to explore the possibilities of HRCT in this field and to analyse the correlations between HRCT and functional parameters.

Materials and methods. We performed a retrospective blind evaluation the HRCT scans of 24 patients (19 males and 5 females). Twelve were affected by idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); 12 had chronic extrinsic allergic alveolitis (EAA) or hypersensitivity pneumonitis. The HRCT findings were studied by two radiologists, who were not aware of the diagnoses. The possible differences in evaluation were subsequently resolved by consensus. In the presence of interstitial fibrosis, we recorded the prevailing site and the anatomical extension (with the method of the visual percentage score, described in the literature). In all the cases, we recorded the blood gas values (PaO_2 , PaCO_2 , and pH), total lung capacity (TLC), forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), Vital Capacity (VC), Tiffeneau index (FEV_1/VC) and monoxide carbon diffusion (DLCO). The statistical significance of the correlations was investigated using the Mann-Whitney and Wilcoxon tests. Student "t"-test and Pearson's χ^2 were used to compare the variables of the different groups. A value of $p \leq 0.05$ was considered significant.

Results. Overall, the diagnosis was formulated with a high degree of confidence in 13 of 24 cases (54.1%); in these patients, the result was correct in 84.6% of cases (11 of 13). In the diagnosis of EAA, HRCT sensitivity was 50%, with 91.6% specificity, 70.8% accuracy. In the diagnosis of IPF, HRCT sensitivity was 75%, with 83.3% specificity, 79.1% accuracy. The HRCT signs of interstitial fibrosis were visible in 11 cases of IPF (91.6%) and in 4 cases of EAA (33.3%), with significant statistical difference ($p < 0.005$). In the analysis of the whole series (24 patients) we found a significant inverse correlation between the HRCT score of fibrosis and the extension of the areas with air-trapping ($p < 0.003$). There was no significant difference between IPF and EAA considering age, FEV_1 , PaO_2 , PaCO_2 and pH. We found inverse correlation ($p < 0.001$) between HRCT extension of the fibrosis and DLCO. There was a significant difference between pulmonary fibrosis and extrinsic allergic alveolitis considering TLC (in average, respectively: 65% and 84.3%; $p < 0.02$), and DLCO (respectively 40.4% and 74.7%; $p < 0.03$).

Dipartimento di Scienze Cliniche - Sezione di Radiologia e UO di Scienze Radiologiche - *Clinica Pneumologica - Dipartimento di Scienze Cliniche - Università degli Studi - Parma.

Pervenuto alla Redazione il 28.1.2003; revisionato il 17.2.2003; restituito corretto il 21.3.2003; accettato per la pubblicazione il 4.4.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Prof. M. Zompatori - UO di Scienze Radiologiche - Università degli Studi - Ospedale G. Rasori - Via Rasori, 10 - 43100 Parma PR - Tel. 0521/259432 - Fax 0521/259491 - E-mail: maurizio.zompatori.unipr.it

zione inversa ($p < 0,001$) tra estensione HRCT della fibrosi e DLCO. Abbiamo rilevato una differenza statisticamente significativa tra fibrosi polmonare ed alveolite allergica estrinseca per quanto riguarda il TLC (in media, rispettivamente: 65% e 84,3%; $p < 0,02$) e la DLCO (rispettivamente 40,4% e 74,7%; $p < 0,03$).

Discussione e conclusioni. La HRCT è una metodica affidabile ed efficace, cui ricorrere con fiducia anche in settori particolarmente complessi. Segni HRCT indicativi di fibrosi interstiziale sono stati riscontrati più frequentemente nella FIP che nella AAE cronica (91,6% *versus* 33,3%). Inoltre, nei casi di FIP, l'estensione della fibrosi — valutata con il metodo dello score visivo — risultava significativamente superiore rispetto alla AAE (34,7% *versus* 6%). La sola presenza di fibrosi con distribuzione a sede basale e periferica indicava la fibrosi polmonare idiopatica con buona sensibilità e specificità (75%), mentre — nella alveolite allergica estrinseca — le aree di fibrosi erano per lo più distribuite in modo irregolare ed eterogeneo, con risparmio delle basi, nel 91,6%. Il 25% dei casi di alveolite allergica estrinseca cronica, peraltro, presentava un quadro fibrotico sovrapponibile a quello classico della fibrosi polmonare idiopatica. La presenza di aree con aumentata opacità a vetro smerigliato (ground glass opacity) è più comune nella AAE che nella FIP (66,6% *versus* 33,3%). Le aree di oligoemia a mosaico, visibili nelle scansioni inspiratorie, non sono rare nella FIP (41,6% dei casi) e presentano per lo più distribuzione basale. La presenza di lobuli iperdiafani all'interno delle aree fibrotiche non esclude affatto la diagnosi di FIP. Il fenomeno dell'air-trapping espiratorio è più comune nella AAE cronica che nella FIP e l'estensione di tali aree è maggiore nella AAE (17,3% *versus* 6,5%). Abbiamo inoltre ottenuto una significativa correlazione inversa tra l'estensione della fibrosi e quella dell'intrappolamento espiratorio nell'intera casistica. Segni di enfisema sono stati osservati nel 25% dell'intera casistica, con uguale prevalenza ed analogo estensione nella FIP e nella AAE. Tutti i pazienti erano fumatori o ex-fumatori. Il fumo di sigaretta non ha sicuro effetto protettivo nei confronti della AAE e le aree di oligoemia a mosaico lobulari visibili nella inspirazione non rappresentano un utile criterio di diagnosi differenziale tra FIP e AAE cronica. Esse, infatti, sono spesso riscontrate anche nella FIP. La HRCT può essere impiegata nella pratica clinica per la diagnosi differenziale tra FIP e AAE cronica con buona (ma non assoluta) accuratezza.

PAROLE CHIAVE: Tomografia Computerizzata - Polmone - Fibrosi polmonare idiopatica - Alveolite allergica estrinseca - Bronchiolite.

Discussion and conclusions. HRCT is a reliable and strong method to be used in particularly complex fields. We found signs of interstitial fibrosis more frequently in IPF than in EAA (91.6% *versus* 33.3%). In IPF cases, the extension of the fibrosis —evaluated with the visual score method—was higher than in EAA (34.7% *versus* 6%). The presence of fibrosis with basal and peripheral distribution was characteristic of idiopathic pulmonary fibrosis, with good sensitivity and specificity (75%), whereas in chronic extrinsic allergic alveolitis the areas of fibrosis often presented an irregular and heterogeneous distribution, in 91.6% of cases. However, 25% of extrinsic allergic alveolitis cases had a distribution mimicking idiopathic pulmonary fibrosis. The presence of areas with increased ground-glass opacity is more common in EAA than in IPF (66.6% *versus* 33.3%). Areas of mosaic attenuation, visible in inspiratory CT scans, are not rare in IPF (41.6% of cases), and generally have a basal distribution. The presence of hyperlucent lobules inside the fibrotic areas does not exclude the diagnosis of IPF. The finding of the expiratory air-trapping is more common in chronic EAA than in IPF, and the extension of this areas is greater in EAA (17.3% *versus* 6.5%). We found an inverse correlation between the extension of the fibrosis and the expiratory trapping. Signs of emphysema were observed in 25% of cases, with equal prevalence and the same extension in IPF and in EAA. All patients were smokers or ex-smokers. Smoking has not been demonstrated to have a protective effect against EAA. The areas of mosaic perfusion during inspiration do not represent a sound criterion for the differential diagnosis between IPF and chronic EAA. In fact, they can also be frequently found in IPF. HRCT can be employed in clinical practice for the differential diagnosis between IPF and chronic EAA with good (but not absolute) accuracy.

KEY WORDS: CT - Lung - Idiopathic pulmonary fibrosis - Hypersensitivity pneumonitis - Bronchiolitis.

Introduzione

La alveolite allergica estrinseca (AAE) o polmonite da ipersensibilità è una malattia immunologica dovuta ad esposizione professionale o ambientale ad antigeni presenti in una grande varietà di polveri organiche [1].

La forma più frequente è il polmone del contadino (farmer's lung) da actinomiceti termofili (micropolyspora faeni o rectivirgula faeni), seguita dalla malattia dell'allevatore di volatili, da quella del coltivatore di funghi e così via [2].

Istologicamente, la alveolite allergica estrinseca è caratterizzata dalla polmonite interstiziale con infiltrazione di linfociti T-suppressore (OK-T8), dalla bronchiolite cellulata e dalla presenza di piccoli granulomi con cellule giganti non caseificanti e mal delimitati. Possono coesistere anche lesioni a carattere di bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa (BOOP) e di polmonite interstiziale non specifica (NSIP).

La diagnosi, considerando che non esistono aspetti patognomonic per tale malattia, si basa sulla integrazione della storia clinica con l'anamnesi lavorativa ed ambientale, sul quadro radiologico compatibile e sulla presenza di precipitine sieriche verso l'antigene specifico [2]. Quest'ultimo test non presenta, però, valori di sensibilità e specificità elevati.

Introduction

Extrinsic allergic alveolitis (EAA) or hypersensitivity pneumonitis is an immune-system disease caused by occupational or environmental exposure to antigens present in a broad array of organic dusts [1].

The most-frequent form is the so-called farmer's lung, caused by thermophilic actinomycetes (Micropolyspora faeni or Rectivirgula faeni), followed by bird-breeder hypersensitivity pneumonitis, by mushroom worker's lung, and so on [2].

Extrinsic allergic alveolitis is histologically characterised by interstitial pneumonia with the infiltration of suppressor T-lymphocytes (OK-T8), by cellular bronchiolitis, and by the presence of small, ill-defined noncaseating giant-cell granulomas. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP), and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) lesions may also be present.

Since there are no pathognomonic signs of this disease, diagnosis is based on integration of the patient's clinical history with occupational and environmental data, on compatible radiologic findings, and on the presence of serum precipitates of the specific antigen [2]. However, this test

Nel dubbio, la biopsia endoscopica ed il lavaggio bronco-alveolare (BAL) possono fornire ulteriori elementi utili alla diagnosi.

Le manifestazioni della alveolite allergica estrinseca sono tradizionalmente divise in acute, subacute e croniche, tuttavia si verifica spesso la sovrapposizione di fasi diverse della malattia [3].

Nella diagnosi della alveolite allergica estrinseca, la tomografia computerizzata con elevata risoluzione (HRCT) si è rivelata più sensibile e più specifica del radiogramma e può essere diagnostica in caso di radiogramma negativo [4-8]. Tuttavia l'accuratezza della HRCT non è assoluta; infatti, anche la HRCT può essere negativa in presenza di un quadro clinico ed istologico compatibile con alveolite allergica estrinseca [9].

Esposizioni prolungate a bassi livelli di antigene possono condurre insidiosamente allo sviluppo della forma cronica, con fibrosi irreversibile. Prognosi e terapia della alveolite allergica estrinseca cronica e della fibrosi polmonare idiopatica (FIP) sono molto differenti, ma la diagnosi differenziale sul piano clinico-funzionale è difficile e, spesso, impossibile [2, 4, 10].

Il ruolo della HRCT in questo settore è stato scarsamente indagato nella letteratura [6, 7].

Scopo del presente contributo è quello di esplorare le possibilità della HRCT in questo campo e di studiare le correlazioni tra il quadro HRCT e quello funzionale.

Materiale e metodi

Sono stati valutati retrospettivamente ed in cieco gli esami HRCT di 24 pazienti (19 maschi e 5 femmine), con età media di 62 anni. Sulla base del quadro clinico-funzionale e della biopsia transbronchiale, 12 risultavano affetti da fibrosi idiopatica polmonare (FIP); 12 da alveolite allergica estrinseca (AAE) o polmonite da ipersensibilità, diagnosticata in base all'anamnesi, alla positività delle precipitine sieriche verso antigeni aviari o actinomiceti termofili ed alle caratteristiche del lavaggio bronco-alveolare (BAL), che dimostrava abbondanza di linfociti T «suppressor» (OK-T8). Nei pazienti con AAE, la durata dei sintomi era superiore ad 1 anno (forme croniche) [11].

Tra i pazienti con FIP, 7 erano ex-fumatori e 5 non fumatori; tra quelli con AAE, 6 erano ex-fumatori, 4 non fumatori e 2 fumatori. Gli esami HRCT furono studiati da due radiologi che non conoscevano precedentemente i casi. Le eventuali differenze di valutazione sono state risolte successivamente, per consenso.

Le scansioni HRCT sono state ottenute secondo la tecnica ben codificata nella letteratura [12, 13], ad intervalli di 1 cm, con paziente in posizione supina, in direzione apico-basale e durante l'apnea inspiratoria. In 8 casi erano disponibili anche scansioni post-espирatorie, a tre livelli pre-selezionati (arco aortico, carena tracheale e ilo venoso).

Valutazione HRCT

Sulla base della HRCT, i radiologi erano invitati a scegliere la diagnosi tra 7 possibilità: normale, AAE, enfisema, FIP, polmonite interstiziale non specifica (NSIP), sarcoidosi, altro (da specificare). Per individuare i caratteri tipici del-

does not have high sensitivity and specificity values. When in doubt, endoscopic surgery and bronchoalveolar lavage (BAL) may provide further useful information for a correct diagnosis.

Extrinsic allergic alveolitis is usually found in acute, subacute and chronic forms, although there is often some overlap between the different forms of the disease [3].

In the diagnosis of extrinsic allergic alveolitis, high-resolution computed tomography (HRCT) has shown to be more sensitive and specific than plain radiography, and it may prove diagnostic in cases of negative radiography [4-8]. However, the accuracy of HRCT is not absolute, the findings being sometimes negative even in the presence of clinical and histologic signs consistent with hypersensitivity pneumonitis [9].

Prolonged exposure to low antigen levels may insidiously lead to the chronic form, with irreversible fibrosis. The prognosis and treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis and of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) differ significantly; however, the differential diagnosis between the two is difficult if not impossible on the basis of clinical and functional findings [2, 4, 10].

The role of HRCT in this field has been little investigated in the literature [6, 7]. The aim of this study was to explore the potential of HRCT and to analyse the correlations between HRCT and functional parameters.

Materials and methods

We retrospectively and blindly evaluated the HRCT scans of 24 patients (19 males and 5 females), with a mean age of 62 years. On the basis of the clinical and functional picture, and of transbronchial biopsy, 12 were found to be affected by idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), 12 by chronic extrinsic allergic alveolitis (EAA) or hypersensitivity pneumonitis, diagnosed on the basis of the patient's history, positivity of serum precipitates to avium or thermophilic actinomycetes antigens, and bronchoalveolar lavage (BAL), which showed an abundance of T lymphocyte suppressors (OK-T8). In the EAA patients, the symptoms had been present for over one year (chronic forms) [11].

Of all the IPF patients, 7 were ex-smokers and 5 non-smokers; of the EAA patients, 6 were ex-smokers, 4 non-smokers, and 2 smokers. The HRCT findings were analysed by two radiologists, who did not previously know the cases. The possible differences in evaluation were subsequently resolved by consensus.

The HRCT scans were obtained according to the technique described in the literature [12, 13], at 1-cm intervals, with the patient in the supine position, in an apical-basal direction during inspiratory breath-hold. In 8 cases, post-expiratory scans were also available, at three pre-set levels (aortic arch, bronchial septum, and portal vein).

HRCT assessment

On the basis of the HRCT findings, the radiologists were invited to choose among seven possible diagnoses: normal, EAA, emphysema, IPF, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), sarcoidosis, other (to be specified). In order to single out the features typical of these diseases, we used the

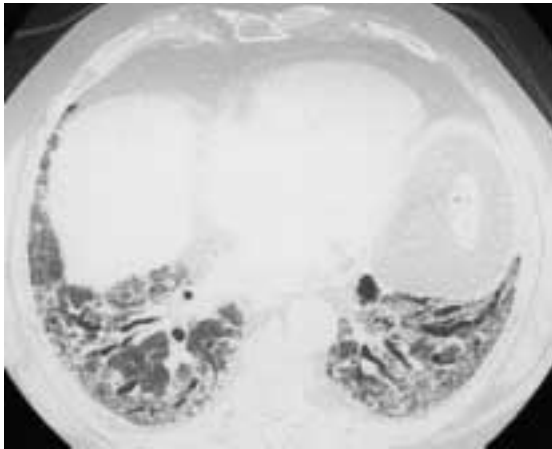


Fig. 1. — Fibrosi polmonare idiopatica. Scansione HRTC a livello dei lobi inferiori. Estesa fibrosi ad alveare con bronchiectasie da trazione. La distribuzione è tipicamente basale e subpleurica.
Idiopathic pulmonary fibrosis. HRCT scan at the basal level shows extensive honeycombing with traction bronchiectasis. The distribution is basal and subpleural.

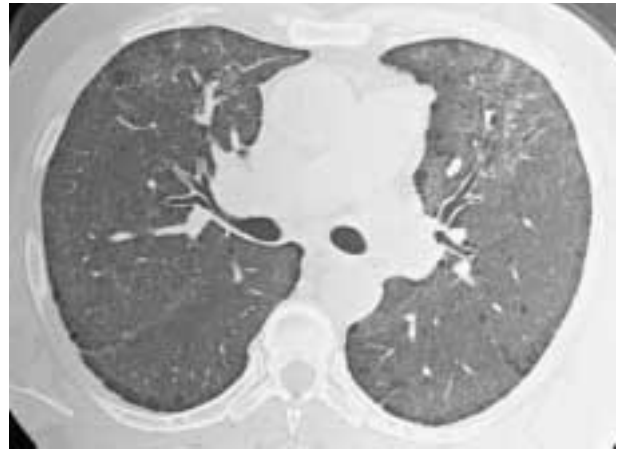


Fig. 2. — Alveolite allergica cronica (polmone del contadino). La scansione HRTC a livello del bronco lobare superiore destro mostra enfisema centrolobulare e parasettale e opacità reticolari con aree di densità a vetro smerigliato nei segmenti anteriori dei lobi superiori.
Chronic hypersensitivity pneumonitis (farmer's lung). HRCT at the level of the right upper lobe bronchus showed centrilobular and paraseptal emphysema, associated with ground-glass and reticular opacities in the frontal segments of both upper lobes.

le diverse malattie si è fatto ricorso a quelli descritti da Webb et al [13] e da Glazer et al [14]. Sintetizziamo di seguito quelli di FIP e AAE:

a) FIP: segni di fibrosi con polmone ad alveare (honeycombing), bronchiectasie da trazione, prevalente distribuzione basale e subpleurica. L'opacità a vetro smerigliato o ground glass opacity (GGO) è relativamente rara, poco estesa ed associata a segni di fibrosi (fig. 1);

b) AAE cronica: segni di fibrosi con honeycombing poco esteso, distribuito irregolarmente e senza una chiara predominanza zonale (figg. 2, 3);

c) AAE subacuta: può associarsi alla forma cronica. È caratterizzata da aree di GGO diffuse o irregolarmente distribuite e/o da piccoli noduli centrolobulari ed aree di oligoemia «a mosaico» con intrappolamento aereo espiratorio [13, 15].

In presenza di fibrosi interstiziale, ne venivano registrate la sede prevalente (in direzione cranio-caudale e sul piano assiale) e l'estensione anatomica (con il metodo del punteggio — score — visivo percentuale, descritto in letteratura) [13, 16].

In presenza di enfisema, ne venivano indicati il tipo prevalente, la sede e l'estensione (sempre con il metodo dello score visivo). Analogamente, sede ed estensione erano registrate per le aree di oligoemia «a mosaico», per i noduli centrolobulari e le zone di GGO, quando presenti. Nei casi in cui erano disponibili le scansioni espiratorie venivano, infine, rilevate presenza ed estensione delle aree di intrappolamento aereo (air-trapping) lobulare.

Valutazione funzionale

In tutti i casi erano disponibili i valori emogasanalitici (PaO₂, PaCO₂ e pH). La funzione polmonare è stata valutata con pneumotacografo e pletismografia corporea, connessi ad un computer per l'analisi dei dati. Sono stati registrati i seguenti parametri, espressi come percentuale dei valori teorici: capacità polmonare totale (total lung capacity:

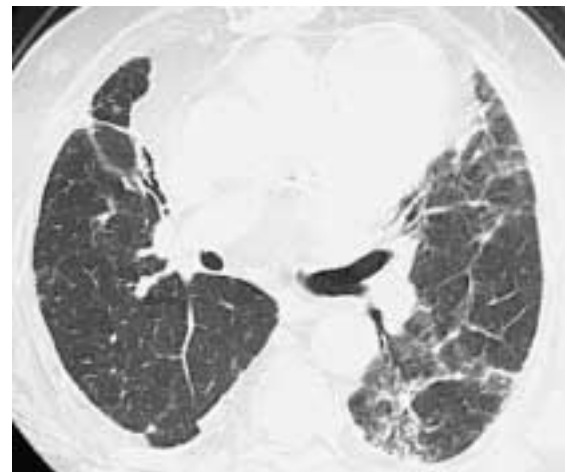


Fig. 3. — Stesso caso: la scansione HRTC a livello del bronco intermedio mostra opacità retraenti di tipo cicatriziale con distribuzione irregolare e bronchiectasie da trazione nel lobo medio e nella lingua e zone di opacità a vetro smerigliato nel segmento apicale del lobo inferiore sinistro. Notare gli esiti di sternotomia per by-pass coronarico e la presenza di un aneurisma cordis calcificato del ventricolo sinistro.
Same case. Fibrotic lesions with traction bronchiectasis, randomly distributed in the middle lobe and lingular segment. Areas of ground-glass opacity are present in the apical segment of the left lower lobe. Note the signs of sternotomy with metallic wires, due to previous coronary by-pass surgery, and a calcified left ventricular aneurysm.

descriptions made by Webb et al. [13], and by Glazer et al. [14]. The descriptions of IPF and EAA are summarised as follows:

a) IPF: signs of fibrosis with honeycombing, traction bronchiectasis, prevalent basal and subpleural distribution. Ground-glass opacity (GGO) is relatively infrequent, poorly extended, and normally associated with signs of fibrosis (fig. 1);

TLC), volume espiratorio massimo a 1 secondo (forced expiratory volume: FEV₁), capacità vitale (VC) e indice di Tiffeneau (FEV₁/VC). La capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO) è stata valutata con il metodo del respiro singolo e considerata valida solo se il volume inspiratorio era almeno pari al 90% della VC forzata. Sono state effettuate almeno tre misure per ciascuna variabile, al fine di garantire la riproducibilità dei dati.

Analisi statistica

La funzionalità respiratoria e gli score radiologici sono presentati come media e mediana, con range minimo e massimo.

La significatività delle correlazioni fu indagata con i tests di Mann-Whitney e Wilcoxon.

Il test di t di Student ed il chi-quadrato di Pearson per i dati non appaiati sono stati utilizzati per confrontare le variabili dei diversi gruppi. È stato considerato significativo un valore del $p \leq 0,05$.

Risultati

I risultati più significativi sono esposti analiticamente nella tabella I.

La diagnosi, posta esclusivamente sulla base dei segni HRTC, fu di FIP in 11 casi, AAE in 7, NSIP in 5, enfisema in 1. In nessun caso venne posta diagnosi di sarcoidosi o di patologia diversa.

Su tutta la casistica, la diagnosi fu avanzata con elevato indice di sicurezza (confidence) in 13 su 24 (54,1%); in questi pazienti, essa risultò corretta nell'84,6% dei casi (11 su 13).

1) Su 12 casi di AAE, la diagnosi corretta venne posta con HRTC in 6 (50%); tre volte con alto grado di «confidence», 3 con medio. Quando era avanzata con alto grado di confidence la diagnosi HRTC risultò corretta nel 100%. I rimanenti 6 casi di AAE vennero diagnosticati come segue: 2 come FIP (uno dei quali caratterizzato da estesa fibrosi basale e periferica); 1 come enfisema (in ex-fumatore); 3 come NSIP.

Nella diagnosi della AAE, la HRTC presentò dunque sensibilità pari al 50%, con specificità del 91,6%, accuratezza del 70,8%, valore predittivo positivo dell'85,7% e negativo dell'64,7%.

2) Su 12 casi di FIP, la diagnosi corretta venne avanzata sulla base della HRTC in 9 (75%); in 8 di questi la confidence diagnostica era elevata (66,6% delle FIP), in uno bassa.

Tre casi vennero erroneamente diagnosticati come NSIP (due) e AAE (uno) (fig. 4). Nella diagnosi di FIP, la HRTC presentò sensibilità pari al 75%, con specificità dell'83,3%, accuratezza del 79,1%, valore predittivo positivo dell'81,8% e negativo del 76,9%. Negli 8 casi in cui la diagnosi di FIP era stata avanzata con elevata confidence, essa risultò sempre corretta (100%).

3) Segni HRTC di fibrosi interstiziale erano visibili in 11 casi di FIP (91,6%) e 4 di AAE (33,3%), con differenza altamente significativa ($p < 0,005$). L'estensione della fibrosi nei casi di FIP (score visivo percentuale) era in media pari a 34,7% e nei casi di AAE al 6%, con differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$). La fibrosi interstiziale a prevalente distribuzione periferica e basale oppure diffusa era

b) Chronic EAA: signs of fibrosis with moderate, irregularly distributed honeycombing without a clear predominance in any one area (figs. 2-3);

c) Subacute EAA may be associated with the chronic form. It is characterised by diffuse or irregularly distributed areas of GGO and/or by small centrilobular nodules and areas of "mosaic" attenuation with expiratory air trapping [13, 15].

In the presence of interstitial fibrosis, we recorded the prevalent site (in a cranial-caudal direction, and in the axial plane), and the anatomical extension (with the visual percentage scoring system, described in the literature) [13, 16].

In the presence of emphysema, the prevalent form, site and extension (again using the visual percentage scoring system) were indicated. Similarly, the site and extension were recorded for the areas of "mosaic" attenuation, for centrilobular nodules, and for GGO areas, if present. In those cases where expiratory scans were available, the presence and extension of lobular air-trapping areas were assessed.

Functional evaluation

Blood gas values (PaO₂, PaCO₂, and pH) were available in all cases. Pulmonary function was evaluated with a pneumotachygraph and plethysmograph, connected to a computer for data analysis. The following parameters were recorded, expressed as a percentage of the theoretical values: total lung capacity (TLC), forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), vital capacity (VC), and Tiffeneau index (FEV₁/VC). Diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) was evaluated during a single breath-hold and considered valid only if the inspiratory volume was at least 90% of the forced VC. At least three measurements were taken for each variable, so as to guarantee repeatability.

Statistical analysis

The respiratory function and the radiologic scores were presented as mean and median, with minimum and maximum range.

The statistical significance of the correlations was investigated using the Mann-Whitney and Wilcoxon tests.

Student's "t"-test and Pearson's χ^2 were used for comparing the variables of the different groups. A value of $p \leq 0,05$ was considered significant.

Results

The most-significant results are analytically shown in table I.

The diagnosis, relying only on HRCT signs, was IPF in 11 cases, EAA in 7, NSIP in 5, emphysema in 1. In none of the cases were sarcoidosis or other pathologies diagnosed.

In the whole case series, the diagnosis was formulated with a high level of confidence in 13 out of 24 cases (54.1%), and proved to be correct in 84.6% of cases (11 out of 13).

1) Of 12 EAA cases, the correct diagnosis was made by HRCT in 6 cases (50%); in three with a high confidence level, in three medium. When made with a high confidence level, the HRCT diagnosis was correct in 100% of cases. The other 6 EAA cases were diagnosed as follows: 2 as IPF (one

TABELLA I. — Esposizione analitica dei dati principali. FBS (fibrobroncoscopia). FIP (fibrosi idiopatica polmonare). AAE (alveolite allergica estrinseca). TLC (capacità polmonare totale). FEV₁ (volume espiratorio massimo ad un secondo). VC (capacità vitale). FEV₁/VC (indice di Tiffeneau). DLCO (capacità di diffusione per il CO). Score (punteggio visivo percentuale, basato su HRCT). GGO opacità a vetro smerigliato (ground glass opacity). OM (aree di oligoemia a mosaico). Air-trapping (aree di intrappolamento aereo espiratorio).

Diagnosi clinica e FBS	TLC (%)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /SVC (%)	DLCO (%)	Score fibrosi (%)	Score GGO (%)	Score OM (%)	Score air-trapping (%)	Score enfisema (%)
FIP	93	123		23	70	0	8	0	0
FIP	58	66	84	28	54	8	0	0	0
FIP	57	86	81	49	33	4	0	0	0
FIP	65	75	84	58	0	25	13	13	0
FIP	53	64	88	63	25	0	0	0	0
FIP	61	66	78	32	54	0	8	0	0
FIP	31	77	84	55	38	0	13	0	0
FIP	52	57	96	29	21	25	8	0	0
FIP	82	111	78	28	42	0	0	0	33
FIP	58	99	86	50	29	0	0	0	0
FIP	86	114	87	30	30	0	0	0	30
FIP	85	72	73		21	0	0	0	25
Mediana					32	0	0	0	0
Minimo					0	0	0	0	0
Massimo					70	25	13	13	33
Media					34,7	5,1	4,1	6,5	7,3
AAE	99	98	66	96	0	13	0	0	0
AAE	90	94	75	43	0	42	0	8	25
AAE	127	131	76	102	8	0	0	8	0
AAE	63	90	81	38	38	14	0	0	0
AAE	73	78		118	0	0	0	17	17
AAE	65	59	97	90	0	38	29	38	0
AAE	70	57	98	64	0	38	17	0	0
AAE	85	90	80	57	0	0	8	33	0
AAE	78	97	76	120	0	13	1	0	0
AAE	91	102	79	67	0	13	0	0	0
AAE	87	99	77	27	13	0	0	0	33
AAE					13	4	0	0	0
Mediana					0	13	0	0	0
Massimo					0	0	0	0	0
Minimo					38	42	29	38	33
Media					6	14,5	4,5	17,3	6,2

visibile in 7 su 12 pazienti con FIP (58,3%). Questo segno, di per sé, indicava la presenza di fibrosi polmonare idiopatica con sensibilità e specificità pari al 75%. Nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, la fibrosi non presentava mai distribuzione nelle regioni centrali o superiori.

La fibrosi della alveolite allergica estrinseca non aveva una particolare predilezione anatomica (patchy) salvo in un caso, in cui simulava il quadro tipico della FIP (fig. 5).

4) Aree di GGO non associate a fibrosi erano visibili in 4 pazienti su 12 con FIP (33,3%; in 3 su 4 prevalenti nelle regioni centrali e basali) ed in 8 su 12 AAE (66,6%).

Lo score visivo di estensione era pari a 5,1% nella FIP e 14,5% nella AAE; la differenza sfiorava la significatività statistica ($p < 0.1$).

5) Aree di oligoemia geografica a mosaico erano visibili nella inspirazione in 5 pazienti su 12 con FIP (41,6%). La distribuzione prevalente nei casi di FIP era a livello dei lobi inferiori in 3 casi su 5 (60%). Questo reperto era segnalato in 3 pazienti su 12 con alveolite allergica estrinseca (25%). L'estensione (score visivo percentuale) era sostanzialmente identica nei casi di FIP e AAE.

6) Aree di intrappolamento aereo espiratorio erano visi-

characterised by diffuse basal and peripheral fibrosis); 1 as emphysema (in an ex-smoker); and 3 as NSIP.

In the diagnosis of EAA, HRCT showed 50% sensitivity, 91.6% specificity, 70.8% accuracy, 85.7% positive predictive value, and 64.7% negative predictive value.

2) Of 12 IPF cases, the correct diagnosis was made by HRCT in 9 cases (75%); in 8 of these cases, diagnostic confidence was high (66.6% of IPF cases), while in one case it was low.

Three cases were misdiagnosed, two as NSIP and one as EAA (fig. 4). In the diagnosis of IPF, HRCT showed a 75% sensitivity, 83.3% specificity, 79.1% accuracy, 81.8% positive predictive value and 76.9% negative predictive value. In the 8 cases where IPF was diagnosed with a high confidence level, the diagnosis was correct in all cases (100%).

3) HRCT signs of interstitial fibrosis were visible in 11 IPF cases (91.6%) and in 4 EAA cases (33.3%), with a highly significant difference ($p < 0.005$). The degree of fibrosis in IPF cases (visual score) was 34.7% on average, and in EAA cases it was 6%, with a statistically significant difference ($p < 0.001$). Interstitial fibrosis with a mainly peripheral and basal or diffuse distribution was found in 7 of the 12 IPF patients (58.3%). This in itself indicated the presence of

TABLE I.—Analytical presentation of the main findings. For each patient the following data are reported: clinical and histological diagnosis; FBS (fiberoptic bronchoscopy) diagnosis, idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or extrinsic allergic alveolitis (EAA); total lung capacity (TLC); FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second); VC (vital capacity); FEV₁/VC (Tiffeneau index); DLCO (carbon monoxide diffusion capacity); visual score for pulmonary fibrosis (percentage) evaluated on the basis of the HRCT study; ground-glass opacity (GGO) score; score for the areas of mosaic perfusion (MO); score for air-trapping on expiratory CT scans; emphysema score.

Clinical diagnosis and FBS	TLC (%)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /SVC (%)	DLCO (%)	Fibrosis score (%)	GGO score (%)	MO score (%)	Air-trapping score (%)	Emphysema score (%)
IPF	93	123		23	70	0	8	0	0
IPF	58	66	84	28	54	8	0	0	0
IPF	57	86	81	49	33	4	0	0	0
IPF	65	75	84	58	0	25	13	13	0
IPF	53	64	88	63	25	0	0	0	0
IPF	61	66	78	32	54	0	8	0	0
IPF	31	77	84	55	38	0	13	0	0
IPF	52	57	96	29	21	25	8	0	0
IPF	82	111	78	28	42	0	0	0	33
IPF	58	99	86	50	29	0	0	0	0
IPF	86	114	87	30	30	0	0	0	30
IPF	85	72	73		21	0	0	0	25
Median					32	0	0	0	0
Minimum					0	0	0	0	0
Maximum					70	25	13	13	33
Median					34,7	5,1	4,1	6,5	7,3
AAE	99	98	66	96	0	13	0	0	0
AAE	90	94	75	43	0	42	0	8	25
AAE	127	131	76	102	8	0	0	8	0
AAE	63	90	81	38	38	14	0	0	0
AAE	73	78		118	0	0	0	17	17
AAE	65	59	97	90	0	38	29	38	0
AAE	70	57	98	64	0	38	17	0	0
AAE	85	90	80	57	0	0	8	33	0
AAE	78	97	76	120	0	13	1	0	0
AAE	91	102	79	67	0	13	0	0	0
AAE	87	99	77	27	13	0	0	0	33
AAE					13	4	0	0	0
Median					0	13	0	0	0
Maximum					0	0	0	0	0
Minimum					38	42	29	38	33
Median					6	14,5	4,5	17,3	6,2

bili in 1 caso su 2 di FIP in cui le scansioni espiratorie erano state eseguite e in 5 casi di AAE su 6, con score visivo di estensione pari in media a 6,5% e 17,3% rispettivamente. La differenza sfiora la significatività statistica ($p < 0,07$).

Nell'analisi dell'intera casistica (24 pazienti) si è rilevata una significativa correlazione inversa tra lo score HRTC di fibrosi e l'estensione delle aree di intrappolamento aereo ($p < 0,003$).

7) Segni HRTC di enfisema anatomico erano presenti in 6 casi su 24 (25%), rispettivamente in 3 pazienti su 12 con entrambe le patologie e con estensione simile (7,3% nelle FIP e 6,2% nelle AAE).

In 4 casi l'enfisema era di tipo parasettale; in 2 misto (centrolobulare e parasettale). L'enfisema era sempre localizzato ai lobi superiori ed interessava fumatori o ex-fumatori.

8) Noduli sfumati centrolobulari, tipici della fase subacuta della alveolite allergica estrinseca, che spesso si sovrappone a quella cronica, furono osservati in 2 casi di alveolite allergica estrinseca. Come indizio di AAE, questo reperto, isolatamente, presenta specificità pari al 100% con bassa sensibilità (16,6%).

9) Correlazioni funzionali:

idiopathic pulmonary fibrosis, with 75% sensitivity and specificity. In no cases of IPF, had fibrosis spread to the central or higher regions.

Fibrosis in hypersensitivity pneumonitis only showed a patchy distribution in one case, where it mimicked the typical IPF pattern. (Fig. 5).

4) *GGO areas not associated with fibrosis were seen in 4 of the 12 IPF patients (33.3%; in 3 of them, mainly in the central and basal regions), and in 8 of the 12 EAA patients (66.6%).*

The visual score of disease extent was 5.1% in IPF and 14.5% in EAA; the difference was almost statistically significant ($p < 0.1$).

5) *Areas of mosaic attenuation were seen in the inspiratory phase in 5 of the 12 IPF patients (41.6%). The prevalent distribution in IPF cases was at the level of the lower lobes in 3 of the 5 cases (60%). This finding was seen in 3 of the 12 extrinsic allergic alveolitis patients (25%). The extent (visual score) was virtually the same in IPF and EAA cases.*

6) *Areas of expiratory air-trapping were seen in 1 of the 2 IPF cases where expiratory scans were taken, and in 5 of the 6 EAA cases, with mean extension scores of 6.5% and*

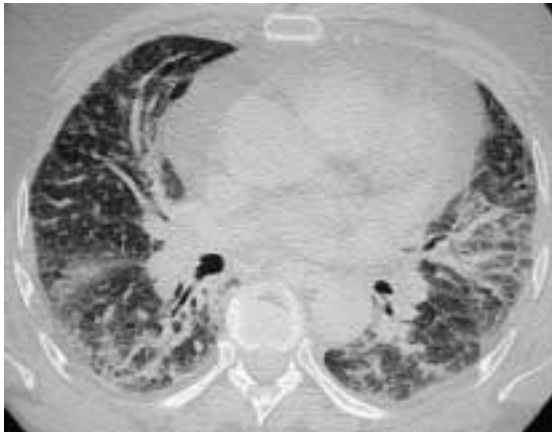


Fig. 4. — Opacità reticolari con bronchiectasie da trazione e segni di fibrosi in sede medio-inferiore a distribuzione periferica con aree di ground glass associate in un caso border-line di AAE cronica.
Reticular opacities with traction bronchiectasis and mediobasal fibrosis with peripheral distribution associated with ground-glass attenuation areas in a borderline case of chronic hypersensitivity pneumonitis (farmer's lung).

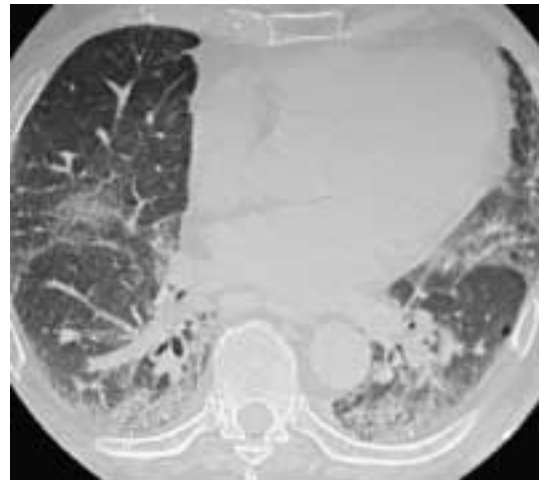


Fig. 5. — Opacità reticolari con aree di densità a vetro smerigliato diffusa che presentano distribuzione patchy, ispessimento dei setti interlobulari e presenza di oligoemia a mosaico in sede centrale a distribuzione patchy in un caso border-line di FIP.
Reticular opacities, ground-glass density areas with patchy distribution, interlobular septal thickening and mosaic attenuation in a central area, with patchy distribution in a borderline case of IPF.

— Non abbiamo osservato differenza statisticamente significativa tra FIP e AAE per quanto riguarda età, FEV₁, PaO₂, PaCO₂ e pH.

— Sulla intera casistica (24 pazienti), abbiamo rilevato una significativa correlazione inversa ($p < 0,001$) tra estensione HRTC della fibrosi e DLCO.

— Abbiamo rilevato una differenza statisticamente significativa tra fibrosi polmonare ed alveolite allergica estrinseca per quanto riguarda il TLC (in media, rispettivamente: 65% e 84,3%; $p < 0,02$) e la DLCO (rispettivamente 40,4% e 74,7%; $p < 0,03$).

10) Analisi delle diagnosi HRTC erranee:

— 1 caso di fibrosi polmonare idiopatica venne diagnosticata come AAE (presentava aree GGO e di oligoemia con intrappolamento aereo espiratorio, a distribuzione irregolare).

— 2 casi di fibrosi polmonare idiopatica vennero scambiati per NSIP (presentavano aspetti di fibrosi a distribuzione irregolare, senza chiara predominanza basale e periferica).

— 1 caso di AAE (in ex-fumatore) venne diagnosticato come enfisema parasettale; 1 caso come FIP (fibrosi e GGO a distribuzione basale e periferica); 4 come NSIP (presenza di GGO e/o fibrosi con distribuzione irregolare).

Discussione

La forma acuta della alveolite allergica estrinseca compare dopo poche ore dall'esposizione all'antigene, è clinicamente caratterizzata da dispnea, tosse, febbre e si risolve spontaneamente dopo la fine dell'esposizione. La HRTC dimostra aree di opacità a vetro smerigliato e zone consolidate, prevalenti in sede basale [17].

La alveolite allergica estrinseca subacuta si verifica dopo settimane o mesi di esposizione continua o ripetuta. La HRTC evidenzia zone di opacità a vetro smerigliato (50-70%) e —

17.3%, respectively. The difference was almost statistically significant ($p < 0,07$).

The analysis of the whole case series (24 patients) revealed a significant negative correlation between the HRCT score of fibrosis and the extension of the areas with air-trapping ($p < 0,003$).

7) HRCT signs of emphysema were present in 6 of the 24 cases (25%), respectively in 3 of the 12 patients with both pathologies and with a similar extent (7.3% in IPF and 6.2% in EAA cases).

In 4 cases, there was a paraseptal emphysema; in 2 cases it was mixed (centrilobular and paraseptal). Emphysema was always localised at the upper lobes, and it affected smokers or ex-smokers.

8) Ill-defined centrilobular nodules, typical of the subacute phase of hypersensitivity pneumonitis, often overlapping with the chronic phase, were observed in 2 cases of hypersensitivity pneumonitis. As a sign of EAA, this finding presents in itself 100% specificity and low sensitivity (16.6%).

9) Functional correlations:

— There was no significant difference between IPF and EAA as regards age, FEV₁, PaO₂, PaCO₂ and pH.

— In the analysis of the whole series (24 patients), we found a significant negative correlation ($p < 0,001$) between HRCT extent of fibrosis and DLCO.

— There was a significant difference between pulmonary fibrosis and extrinsic allergic alveolitis considering TLC (respectively 65% and 84.3% on average; $p < 0,02$), and DLCO (respectively 40.4% and 74.7%; $p < 0,03$).

10) Analysis of wrong HRCT diagnoses:

— 1 case of idiopathic pulmonary fibrosis was diagnosed as EAA (it presented with irregularly distributed areas of GGO and air-trapping).

— 2 cases of idiopathic pulmonary fibrosis were mistak-

anche come unico reperto — noduli centrolobulari del diametro inferiore a 5 mm (40-70%) [7, 18], con distribuzione prevalente in sede medio-basale [19].

La alveolite allergica estrinseca cronica si associa alla fibrosi interstiziale con possibile polmone ad alveare (honeycombing) e bronchiectasie da trazione. La distribuzione della fibrosi, sia sul piano assiale che in senso apico-basale, è spesso irregolare (oltre 60% dei casi) [20], oppure peribronchiale e peri-ilare [21]. Nel 37,5% dei casi di AAE cronica, secondo Adler *et al.* [20], la distribuzione della fibrosi è indistinguibile da quella della FIP, creando seri problemi di diagnosi differenziale, che hanno ricevuto scarsa attenzione nella letteratura [11].

Il nostro studio ha alcuni limiti, peraltro condivisi anche dai precedenti lavori [11, 20]: è retrospettivo e basato su un numero non elevato di casi.

Tuttavia, alcuni risultati ci sembrano significativi:

a) nella intera casistica, la diagnosi HRCT è stata posta con elevato grado di sicurezza (confidence) nel 54,1% (62% per Lynch *et al.*) [11], a conferma del fatto che la HRCT è una metodica affidabile ed efficace, cui ricorrere con fiducia anche in settori particolarmente complessi.

La diagnosi HRCT della FIP è chiaramente più agevole ed è stata posta nel 75% dei casi provati, rispetto al 50% delle AAE. Quando la diagnosi HRCT di FIP era avanzata con elevata confidence, essa risultava sempre corretta. La diagnosi di AAE fu avanzata con sicurezza in 3 casi su 12 (25%; 36,8% per Lynch *et al.*) [11]; in questi, risultò sempre corretta.

Johkoh *et al.* [22] riportano una accuratezza della HRCT nella diagnosi differenziale tra FIP ed altre polmoniti interstiziali idiopatiche pari al 71%.

Secondo Muller [23], quando il radiologo è «confident», la diagnosi HRCT di FIP può essere posta con sensibilità e specificità vicine al 90% ed ottimo accordo inter-osservatore, ma il quadro tipico si osserva solo nel 50-70% delle FIP. Nella diagnosi differenziale tra FIP ed altre malattie polmonari diffuse, Tung *et al.* [24], riportano una accuratezza della HRCT pari all'88% (rispetto al 76% con radiogramma toracico). Il quadro classico della HRCT è considerato pressoché patognomonico. Pochi falsi positivi sono dovuti — prevalentemente — all'AAE. Tuttavia, il classico alveare fibrotico (honeycombing) è relativamente raro nella AAE cronica (15% circa) [4].

b) Segni HRCT indicativi di fibrosi interstiziale sono stati riscontrati più frequentemente nella FIP che nella AAE (91,6% *versus* 33,3%). Inoltre, nei casi di FIP, l'estensione della fibrosi — valutata con il metodo dello score visivo — risultava significativamente superiore rispetto alla AAE (34,7% *versus* 6%). La sola presenza di fibrosi con distribuzione a sede basale e periferica indicava la fibrosi polmonare idiopatica con buona sensibilità e specificità (75%), mentre — nella alveolite allergica estrinseca — le aree di fibrosi erano per lo più distribuite in modo irregolare ed eterogeneo, con risparmio delle basi, nel 91,6%. La differenza era statisticamente significativa. Il 25% dei casi di alveolite allergica estrinseca, peraltro, presentava un quadro fibrotico sovrapponibile a quello classico della fibrosi polmonare idiopatica. Questo dato non si discosta molto dal risultato di Lynch *et al.* (15,7%) [11].

en for NSIP (they showed irregular fibrosis, without a clear basal and peripheral distribution).

— 1 case of EAA (in an ex-smoker) was diagnosed as paraseptal emphysema; 1 case as IPF (fibrosis and basal and peripheral GGO); 4 as NSIP (presence of GGO and/or fibrosis with irregular distribution).

Discussion

The acute form of hypersensitivity pneumonitis appears within hours of exposure to the antigen, it is clinically characterised by dyspnoea, cough, fever, and it spontaneously recedes when exposure ends. HRCT showed areas of ground-glass opacity and patterns of consolidation, mainly in the basal region [17].

Subacute hypersensitivity pneumonitis occurs after weeks or months of continued or repeated exposure. HRCT shows areas of ground-glass opacity (50-70%) and—sometimes the sole finding—centrilobular nodules <5 mm in diameter (40-70%) [7, 18], with a mainly mediobasal distribution [19].

*Chronic hypersensitivity pneumonitis is associated with interstitial fibrosis, with possible honeycomb lung and traction bronchiectasis. The distribution of fibrosis, both in the axial and apical-basal planes, is often irregular (over 60% of cases) [20], or peribronchial and perihilar [21]. In 37.5% of cases of chronic EAA, according to Adler *et al.* [20], the distribution of fibrosis cannot be distinguished from that of IPF, thus causing serious problems for the differential diagnosis, which have seldom been analysed in the literature [11].*

Like previous reports [11, 20], our study suffers the limitation of being retrospective and based on a small number of cases.

However, some results seem to be significant:

*a) In the analysis of the whole series, HRCT diagnoses were made with a high degree of confidence in 54.1% of cases (62% in Lynch *et al.*) [11], which confirms that HRCT is a reliable and effective technique to be used confidently even in particularly complex fields.*

*The HRCT diagnosis of IPF is clearly easier, and it was made in 75% of proven cases, compared with 50% of EAA cases. When HRCT diagnosis of IPF was made with a high degree of confidence, it was correct in all cases. EAA diagnosis was made with confidence in 3 out of 12 cases (25%; 36.8% in Lynch *et al.*) [11]; in these cases, it was always correct.*

*Johkoh *et al.* [22] reported 71% HRCT accuracy in the differential diagnosis between IPF and other idiopathic interstitial pneumonias.*

*According to Muller [23], when the radiologist is confident, the HRCT diagnosis of IPF may be made with a sensitivity and specificity of almost 90%, and with excellent inter-observer agreement; however, the typical pattern may be seen in only 50-70% of IPF cases. In the differential diagnosis between IPF and other diffuse pulmonary diseases, Tung *et al.* [24] reported an 88% accuracy of HRCT (compared with 76% of chest radiography). The typical pattern of HRCT is considered virtually pathognomonic. The few false positives are mainly due to EAA. However, the typical fibrotic honeycombing is relatively infrequent in chronic EAA (approximately 15%) [4].*

c) La presenza di aree con aumentata opacità a vetro smerigliato (ground glass opacity) è più comune nella AAE che nella FIP (66,6% *versus* 33,3%); l'estensione di tali aree è inoltre superiore nella AAE (14,5% *versus* 5,1%), con differenza che sfiora la significatività. Le aree di ground glass sono attribuite alla sovrapposizione di lesioni acute o subacute nella AAE e di infiammazione attiva nella FIP. Come segno isolato, la presenza di estese aree di ground glass opacity è compatibile con altre ipotesi diagnostiche, oltre alle AAE, tra le quali ricordiamo: la polmonite interstiziale desquamativa (DIP) e la non specifica (NSIP), la proteinosi alveolare, la tossicità da farmaci, la bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa (BOOP) [11].

d) A differenza di quanto sostenuto da Akira [2] e Lynch [11], le aree di oligoemia a mosaico, visibili nelle scansioni inspiratorie, non sono rare nella FIP (41,6% dei casi) e presentano per lo più distribuzione basale, sovrapponibile a quella delle lesioni fibrotiche. Si può, dunque, ipotizzare che, nella FIP, esse non siano tanto dovute ad ostruzione delle piccole vie aeree, quanto alla trazione radiale esercitata dalla fibrosi su pochi lobuli risparmiati e circondati dall'alveare fibrotico. Lo scarso numero di FIP studiate con HRCT dinamica ci impedisce di esprimere un giudizio definitivo a questo proposito.

Tuttavia, siamo in grado di sostenere che la presenza di lobuli iperdiafani all'interno delle aree fibrotiche non esclude affatto la diagnosi di FIP.

Per quanto riguarda la AAE cronica, abbiamo osservato la presenza di aree lobulari di iperdiafania a mosaico nel 25% dei casi. Tale risultato sembra in contrasto con quelli di Buschman, Hansell e Small [4, 21, 15] ($\geq 50\%$), tuttavia le casistiche di questi autori erano prevalentemente composte di AAE subacuta, in cui la componente di bronchiolite cellulata può essere più estesa.

Concordiamo sull'utilità delle scansioni HRCT dinamiche (inspiratorie ed espiratorie).

Nelle AAE studiate con scansioni dinamiche (6 casi), aree lobulari di evidente intrappolamento erano visibili in 5 casi (83,3%). Poiché limitate aree di intrappolamento lobulare si possono osservare nella sola espirazione anche in soggetti asintomatici, la loro presenza può essere considerata patologica se tali aree sono visibili anche nella inspirazione, oppure se sono presenti in aree non declivi, se sono associate ad altri segni o sintomi oppure se estese [25]. Secondo Hansell [21], l'estensione delle aree di oligoemia con air-trapping nella AAE si correla con il deficit funzionale ostruttivo. Su 20 casi di AAE subacuta, Small *et al.* [15], osservarono che non soltanto le scansioni espiratorie confermano i reperti della HRCT inspiratoria, ma rivelavano aree addizionali di intrappolamento nel 45,4%. Secondo Small [14], le aree di intrappolamento espiratorio possono anche rappresentare l'unico segno della AAE subacuta. Pur nella esiguità dei numeri, la nostra esperienza indica che il fenomeno dell'air-trapping espiratorio è più comune nella AAE cronica che nella FIP e che l'estensione di tali aree è maggiore nella AAE (17,3% *versus* 6,5%). Abbiamo inoltre ottenuto una significativa correlazione inversa tra l'estensione della fibrosi e quella dell'intrappolamento espiratorio nell'intera casistica, probabilmente perché la quota della bronchiolite cellulata a distribuzione disomogenea, che può per-

b) HRCT signs suggestive of interstitial fibrosis are found more frequently in IPF than in EAA (91.6% *versus* 33.3%). Furthermore, in IPF cases the extent of fibrosis—assessed with the visual score method—was significantly higher than in EAA cases (34.7% *versus* 6%). The presence of fibrosis with basal and peripheral distribution was in itself indicative of idiopathic pulmonary fibrosis, with a fair sensitivity and specificity (75%), while in extrinsic allergic alveolitis, areas of fibrosis were mostly distributed in an irregular and heterogeneous fashion with sparing of the lung bases in 91.6% of cases. The difference was statistically significant. On the other hand, 25% of hypersensitivity pneumonitis cases displayed a fibrotic pattern mimicking typical idiopathic pulmonary fibrosis. This is not unlike the results reported by Lynch *et al.* (15.7%) [11].

c) Areas of ground-glass opacity are more common in EAA than in IPF (66.6% *versus* 33.3%); furthermore, the extent of these areas is higher in EAA (14.5% *versus* 5.1%), with an almost statistically significant difference. Areas of ground-glass attenuation may be ascribed to overlapping of acute or subacute lesions in EAA, and of active inflammation in IPF. As an isolated sign, the presence of large areas of ground-glass opacity is consistent with diagnoses other than EAA, such as: desquamative interstitial pneumonia (DIP) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), alveolar proteinosis, drug toxicity, and bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP) [11].

d) Contrary to the findings of Akira [2] and Lynch [11], areas of mosaic attenuation, which may be seen in inspiratory scans, are common in IPF (41.6% of cases), and they appear with a prevalently basal distribution, similar to that of fibrotic lesions. Hence, it may be assumed that in IPF these areas are caused not so much by obstruction of the small airways, as by the radial traction exerted by fibrosis on few spared lobules, surrounded by the fibrotic honeycomb. The small number of IPF cases studied by dynamic HRCT does not allow us to express a definitive opinion on this aspect. We can, however, confirm that the presence of hyperlucent lobules within fibrotic areas does not rule out a diagnosis of IPF.

With reference to chronic EAA, we noticed the presence of mosaic areas of hyperlucent lobules in 25% of cases. This appears in contrast with the findings of Buschman, Hansell and Small [4, 21, 15] ($\geq 50\%$). However, the series studied by these authors were mainly composed of subacute EAA, where the cellular component of bronchiolitis may be more extensive.

We agree on the usefulness of dynamic inspiratory and expiratory HRCT scans.

In EAA cases studied by dynamic scans (6 cases), lobular areas of manifest air-trapping could be seen in 5 cases (83.3%). Since small areas of lobular air-trapping may be seen in the expiratory phase alone even in asymptomatic patients, their presence can be considered pathologic if these areas are also present in the inspiratory phase, or if they appear in level areas, if they are associated with other signs or symptoms, or if they are extensive [25]. According to Hansell [21], the extension of air-trapping areas in EAA is related to obstructive functional deficit. In 20 cases of subacute EAA, Small *et al.* [15], observed that not only did expiratory scans confirm inspiratory HRCT findings, they also revealed additional air-

sistere anche nella AAE cronica, finisce per essere quantitativamente sovrachiata dalla fibrosi.

Nella AAE, l'associazione di lobuli normali, aree di oligoemia a mosaico e di ground glass opacity dà luogo talvolta ad un quadro estremamente eterogeneo (head cheese pattern). Questa presentazione è rara (meno del 4% di tutti gli esami HRCT) e, oltre che nella AAE, si può osservare anche nella sarcoidosi o, ancora più raramente, in altre malattie polmonari diffuse [14, 25]. L'associazione di aree di ground glass, noduli centrolobulari e zone di oligoemia a mosaico è invece pressoché patognomonica per AAE [25].

e) Segni di enfisema sono stati osservati nel 25% dell'intera casistica, con uguale prevalenza ed analogia estensione nella FIP e nella AAE. Si trattava sempre di enfisema centrolobulare o parasettale, a carico dei lobi superiori. Tutti i pazienti erano fumatori o ex-fumatori. Il dato dovrebbe essere confermato su più ampia casistica, ma induce a dubitare della veridicità della teoria secondo la quale la AAE risparmia i fumatori [26, 27]. Questa si basa su uno studio di Warren [28] del 1977, riguardante 115 persone, delle quali soltanto 18 affette da AAE e non trova sicure conferme nella successiva letteratura.

Il 13,6% dei pazienti con alveolite allergica estrinseca subacuta o cronica di Hansell [21] erano fumatori o ex-fumatori e Rask Andersen [29], studiando 38 casi di sospetta AAE, osservò che 10 pazienti su 21 con AAE provata erano ex-fumatori. Come è avvenuto per la sarcoidosi, è dunque possibile che il potere protettivo del fumo di sigaretta nei confronti della AAE si riveli più un mito che una realtà.

f) La presenza di micronoduli centrolobulari esprime la sovrapposizione di AAE subacuta. La diagnosi differenziale di questo segno è molto limitata [3]; inoltre, a differenza delle aree di opacità a vetro smerigliato, esso non si osserva nella fibrosi polmonare idiopatica (100% di specificità nella nostra esperienza). Per quanto di raro riscontro nella AAE cronica, esso è comunque un indizio diagnostico molto utile [4].

g) Dal punto di vista fisiopatologico, è noto che, nella AAE subacuta, i test funzionali sono spesso normali ma la DLCO è ridotta [30]. Alterazioni funzionali sono più comuni nei pazienti con esteso ground glass piuttosto che in quelli con quadro micronodulare. Nella AAE croniche, il deficit funzionale è spesso, come nella sarcoidosi avanzata, di tipo misto, ostruttivo e restrittivo. Il deficit restrittivo si correla con la gravità dell'interstiziopatia [21]. Alcuni dei nostri risultati meritano di essere sottolineati. Abbiamo osservato, nella intera casistica, una significativa correlazione inversa tra score HRCT di fibrosi e DLCO, poiché, con il progredire della fibrosi, peggiorano gli scambi a livello alveolo-capillare. I volumi polmonari inspiratori e la DLCO sono significativamente più bassi tra i pazienti con FIP rispetto a quelli con AAE cronica, a parità di altri fattori. Di fronte al quadro clinico e radiologico dubbio, una maggiore invalidazione funzionale di tipo restrittivo tende a rafforzare la diagnosi di FIP.

Conclusioni

La HRCT può essere impiegata nella pratica clinica per la diagnosi differenziale tra FIP e AAE cronica con buona

trapping areas in 45.4% of cases. According to Small [14], areas of expiratory air-trapping may also be the only sign of subacute EAA. Despite the limited number of cases, our experience indicates that expiratory air-trapping is more common in chronic EAA than in IPF, and that the extent of these areas is larger in EAA (17.3% versus 6.5%). Furthermore, we found a significant inverse correlation between extension of fibrosis and expiratory air-trapping in the whole set of cases, possibly because the extent of cellular bronchiolitis with heterogeneous distribution, which may persist in chronic EAA, is usually quantitatively exceeded by fibrosis.

In EAA, the association of normal lobules, areas of mosaic attenuation and of ground-glass opacity sometimes leads to an extremely heterogeneous pattern (head cheese pattern). It is a rare finding (less than 4% of all HRCT scans) and—apart from EAA—it may also be found in sarcoidosis or, less frequently, in other diffuse pulmonary diseases [14, 25]. By contrast, the association of ground-glass areas, centrilobular nodules and areas of mosaic perfusion is almost pathognomonic for EAA [25].

e) Signs of emphysema were found in 25% of all cases, with equal prevalence and similar extent in IPF and EAA. All signs indicated a centrilobular or paraseptal emphysema of the upper lobes. All patients were smokers or ex-smokers. These data should be confirmed on a wider case series; however, they lead to doubt the soundness of the theory that EAA does not affect smokers [26, 27]. This theory is based on a 1977 study by Warren [28], involving 115 patients, only 18 of whom with EAA, and it has not been definitely confirmed by later studies.

In Hansell's study [21], 13.6% of patients with subacute or chronic hypersensitivity pneumonitis were smokers or ex-smokers. Rask Andersen [29], in a study of 38 cases of suspected EAA, found that 10 out of 21 with proven EAA were ex-smokers. Hence, as happened with sarcoidosis, it may be the case that the protective action of cigarette smoke towards EAA is more a myth than a reality.

f) The presence of centrilobular micronodules indicates overlapping with subacute EAA. The differential diagnosis of this sign is very limited [3]; furthermore, unlike what happens with areas of ground-glass opacity, this sign is not seen in idiopathic pulmonary fibrosis (100% specificity in our experience). Despite being uncommon in chronic EAA, this finding is a very useful diagnostic tool [4].

g) From a pathophysiologic point of view, it is generally known that in subacute EAA functional tests are often normal, but DLCO is reduced [30]. Functional alterations are more common in patients with extensive ground-glass areas rather than in those with a micronodular pattern. In chronic EAA, functional impairment is often mixed, obstructive and restrictive, as it is in advanced sarcoidosis. Restriction is correlated with the severity of interstitial inflammation [21]. Some of our findings deserve to be highlighted. In our case series, we observed a significant inverse correlation between the HRCT fibrosis score and DLCO, since as fibrosis progresses, alveolar-capillary exchanges worsen. Inspiratory pulmonary volumes and DLCO are significantly lower in IPF than in chronic EAA patients, all other factors being equal. In the presence of an uncertain clinical and radiologic pattern, a more restrictive functional deficit will lend support to a diagnosis of IPF.

(ma non assoluta) accuratezza. La fibrosi ad alveare con distribuzione basale e periferica rappresenta il segno più utile per la diagnosi di FIP, mentre, nella AAE, la fibrosi presenta più spesso distribuzione irregolare (patchy). Il segno patognomiconico di AAE è rappresentato dai noduli centrolobulari ed è dovuto alla sovrapposizione di lesioni subacute [31]. I casi in cui la diagnosi resta in dubbio dopo la valutazione clinica e HRCT possono richiedere la biopsia. Bisogna però sottolineare che, nel nostro studio, come in quello di Lynch [11], i radiologi erano tenuti all'oscuro dei dati clinico-anamnestici.

Grenier *et al.* [32] hanno dimostrato che, in una prospettiva bayesiana, basta introdurre poche informazioni clinico-anamnestiche elementari per aumentare notevolmente l'accuratezza diagnostica. Ciò conferma ancora di più la necessità di una stretta collaborazione tra radiologo, pneumologo e broncopatologo per ottimizzare il risultato della diagnostica non invasiva.

Anche la metodica di studio HRCT deve essere attentamente curata. Sarebbe utile aggiungere di routine almeno poche scansioni post-esplicative a livelli preselezionati nei pazienti con pneumopatie infiltrative diffuse, per evidenziare la quota di intrappolamento aereo. Studi su casistiche più ampie potranno sottoporre a verifica alcuni risultati che emergono dal nostro studio: che il fumo di sigaretta non ha sicuro effetto protettivo nei confronti della AAE e che le aree di oligoemia a mosaico lobulari visibili nella inspirazione non rappresentano un utile criterio di diagnosi differenziale tra FIP e AAE cronica. Esse, infatti, sono spesso riscontrate anche nella FIP, ove possono essere attribuite in via di ipotesi alla trazione radiale da parte dell'alveare fibrotico piuttosto che alla obliterazione bronchiolare.

Conclusions

HRCT can be employed in clinical practice for the differential diagnosis between IPF and chronic EAA with good (but not absolute) accuracy. Honeycomb fibrosis with basal and peripheral distribution represents the most useful sign for diagnosing IPF, as the distribution of fibrosis in EAA is normally patchy. The pathognomonic sign for EAA is represented by centrilobular nodules which are caused by overlapping of subacute lesions [31]. Cases with uncertain diagnosis after clinical and HRCT exams may require a biopsy. However, it must be pointed out that, in our study as in Lynch's [11], the radiologists were blinded to the clinical data.

Grenier et al. [32] demonstrated that—for a Bayesian analysis—it is enough to introduce a few basic clinical data to considerably increase diagnostic accuracy. This further confirms the need for a close co-operation between the radiologist, pneumologist and lung pathologist to optimise the results of a noninvasive diagnosis.

The HRCT examination must be extremely accurate. It would be useful to routinely add at least few post-expiratory scans at pre-set levels in patients with diffuse infiltrative lung diseases, in order to visualise the extent of air-trapping. Future studies on larger case series could verify some of the results obtained in our study, namely: that cigarette smoke has no sure protective effect against EAA and that areas of lobular mosaic attenuation during inspiration do not represent a sound criterion for differentiating between IPF and chronic EAA. In fact, these areas are often found in IPF as well, where they may be possibly caused by the radial traction exerted by the fibrotic honeycomb rather than by bronchiolar obliteration.

Bibliografia/References

- Schenker M: Respiratory health hazard in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 51-76, 1998.
- Akira M: High-resolution CT in the evaluation of occupational and environmental disease. *Radiol Clin North Am* 40: 43-59, 2002.
- Andreu J, Mauleon S, Pallisa E *et al.*: Miliary lung disease revisited. *Curr Probl Diagn Radiol* 31: 189-197, 2002.
- Buschman DL, Gamsu G, Waldron JA Jr *et al.*: Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis. *AJR* 159: 957-960, 1992.
- Galluzzi S, Coviello G, Forzini L *et al.*: Il polmone del contadino. Paragone delle immagini teleradiografiche e CT. *Radiol Med* 65: 207-212, 1979.
- Lynch DA, Rose CS, Way D *et al.*: Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *AJR* 159: 469-472, 1992.
- Lynch DA: HRCT of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiol Clin North Am* 39: 1153-1170, 2001.
- Schaefer-Prokop C, Prokop M, Fleischmann D *et al.*: High-resolution CT of diffuse interstitial lung disease: key findings in common disorders. *Eur Radiol* 11: 373-392, 2001.
- Nasser-Sharif FJ, Balter MS: Hypersensitivity pneumonitis with normal high resolution computed tomography scans. *Can Respir J* 8: 98-101, 2001.
- Du Bois RM: Idiopathic pulmonary fibrosis. State-of-the-art and emerging treatment strategies. 8th Int. Conference on BAL. Turin 2002.
- Lynch DA, Newell JD, Logan PM *et al.*: Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR* 165: 807-811, 1995.
- McGuinness G: High-resolution computed tomography: technique and pitfalls. *Semin Roentgenol* 37: 5-16, 2002.
- Webb W, Muller N, Naidich D: HRCT of the lung 71-192. Lippincott, Philadelphia, 2001.
- Glazer CS, Rose CS, Lynch DS: Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *J Thorac Imaging* 17: 261-272, 2002.
- Small JH, Flower CD, Traill ZC *et al.*: Air-trapping in extrinsic allergic alveolitis on computed tomography. *Clin Radiol* 51: 684-688, 1996.
- Zompatori M, Fasano L, Rimondi MR *et al.*: Valutazione di attività della fibrosi polmonare idiopatica mediante TC con elevata risoluzione. *Radiol Med* 91: 238-246, 1996.
- Cormier Y, Brown M, Worthy S *et al.*: High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. *Eur Respir J* 16: 56-60, 2000.
- Matar L, Page McAdams P, Sporn T: Hypersensitivity pneumonitis. *AJR* 174: 1061-1066, 2002.
- Silver SF, Muller NL, Miller RR *et al.*: Hypersensitivity pneumonitis: evaluation with CT. *Radiology* 173: 441-445, 1989.
- Adler BD, Padley SP, Muller NL *et al.*: Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology* 185: 91-95, 1992.
- Hansell DM, Wells AU, Padley SP *et al.*: Chronic hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 199: 123-128, 1996.
- Johkoh T, Muller NL, Cartier Y *et al.*: Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 211: 555-560, 1999.
- Muller NL, Coiby TV: Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 17: 1016-1022, 1997.
- Tung KT, Wells AU, Rubens MB *et al.*: Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 48: 334-338, 1993.
- Chung MH, Edinburgh KJ, Webb EM *et al.*: Mixed infiltrative and obstructive disease on high-resolution CT: differential diagnosis and functional correlates in a consecutive series. *J Thorac Imaging* 16: 69-75, 2001.
- Gurney JW: Hypersensitivity pneumonitis. *Radiol Clin North Am* 30: 1219-1230, 1992.
- Murin S, Bilello KS, Matthay R: Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 21: 121-137, 2000.
- Warren CP: Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers. *Thorax* 32: 567-573, 1977.
- Rask-Andersen A: Allergic alveolitis in Swedish farmers. *Ups J Med Sci* 94: 271-285, 1989.
- Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B *et al.*: Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 189: 111-118, 1993.
- Bonomo L, Ciccotosto C, Gavelli G *et al.*: TAC ad alta risoluzione del torace, 107-109. Idelson, Napoli; 1996.
- Grenier P, Chevret S, Beigelman C *et al.*: Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology* 191: 383-390, 1994.

*Prof. M. Zompatori
 UO di Scienze Radiologiche
 Università degli Studi
 Ospedale G. Rasori
 Via Rasori, 10
 43100 Parma PR
 Tel. 0521/295432
 Fax 0521/259491
 E-mail: maurizio.zompatori@unipr.it*