

## Giovane paziente con storia di tabagismo minimale si presenta all'osservazione con enfisema bolloso e pneumotorace ricorrente\*

Eduardo Mireles-Cabodevila, MD; Hina Sahi, MD; Carol Farver, MD; Tan-Lucien Mohammed, MD; Daniel A. Culver, DO, FCCP

(CHEST Edizione Italiana 2007; 3:60-65)

**D**ispnea acuta e dolore retrosternale irradiantesi posteriormente si manifestò in una donna afro-americana di 46 anni mentre guardava la televisione. Non si associavano tosse, febbre, né brividi. Tre mesi prima la donna era stata ricoverata in ospedale per una simile sintomatologia; in tale circostanza le fu riscontrato un pneumotorace basale sinistro, che fu trattato mediante drenaggio toracotomico.

Sei anni prima le era stato diagnosticato enfisema polmonare e aveva intrapreso trattamento con broncodilatatori; smise di fumare (storia di tabagismo 13 pacchetti/anno). Lo studio di precedenti radiografie evidenziò che l'enfisema, localizzato soprattutto a livello dei lobi superiori, era già presente 13 anni prima (storia di tabagismo a quell'epoca 5 pacchetti/anno). La sua storia clinica era contraddistinta da due episodi di sospetta polmonite all'inizio dei trent'anni, ipertensione, iperlipidemia e una diffusa iperostosi scheletrica idiopatica. Un'accurata anamnesi rivelava artralgie, soprattutto localizzate alle anche, ai gomiti e alle vertebre toraciche. Non aveva storia di orticaria, patologia oculare o lassità articolare.

\*Dal Departments of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine (Drs. Mireles-Cabodevila, Sahi, and Culver), Diagnostic Radiology (Dr. Mohammed), and Anatomic Pathology (Dr. Farver), Cleveland Clinic, Cleveland, OH.

Gli autori hanno riferito al ACCP che non esistono significativi conflitti di interesse con nessuna compagnia-organizzazione i cui prodotto o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 12 dicembre 2006; revisione accettata il 1 marzo 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: S Daniel A. Culver, DO, FCCP, Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Ave, Cleveland, OH 44195; e-mail: [culverd@ccf.org](mailto:culverd@ccf.org)  
(CHEST 2007; 131:1591-1594)

### Dati clinici

All'esame obiettivo la donna si presentava di corporatura media, alta 166 cm, tachipnoica (22 atti/min) e ipossiémica (saturazione ossimetrica in aria ambiente 90%). L'esame obiettivo toracico mostrava riduzione del murmure vescicolare bilateralmente con iperfonesi basale sinistra. Non significativo l'esame obiettivo cardio-vascolare. Non presentava inoltre lesioni cutanee, ippocratismo digitale, edemi, sinoviti o deformità articolari.

L'emocromo, gli indici metabolici, i livelli di alfa<sub>1</sub>-antitripsina (183 mg/dl), i livelli di enzima di conversione dell'angiotensina (30U/L) erano nei limiti. Negativa la prova cutanea alla tubercolina. I test di funzionalità respiratoria mostravano una FVC di 36,0 L (99% del predetto) e un FEV<sub>1</sub> di 2,80 L (92% del predetto), un rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC di 77,8 e una moderata riduzione della diffusione del monossido di carbonio (59% del predetto). La pletismografia mostrava una normale capacità polmonare totale (97% del predetto) con una lieve iperinflazione (volume residuo 116% del predetto).

### Dati radiologici

La TC polmonare praticata sei anni prima mostrava un esteso enfisema subpleurico in assenza di linfadenopatie (Figura 1). Le immagini radiografiche praticate al ricovero ospedaliero mostravano pneumotorace basale sinistro, voluminose linfadenopatie ilari e mediastiniche, enfisema parasettale ai lobi superiori e grandi bolle (Figura 2).

### Dati patologici

A causa del pneumotorace ricorrente, la donna fu sottoposta a bullectomia e pleurectomia. L'esame anatomicopatologico evidenziava granulomi non necrotizzanti in regione subpleurica e nelle pareti delle bolle

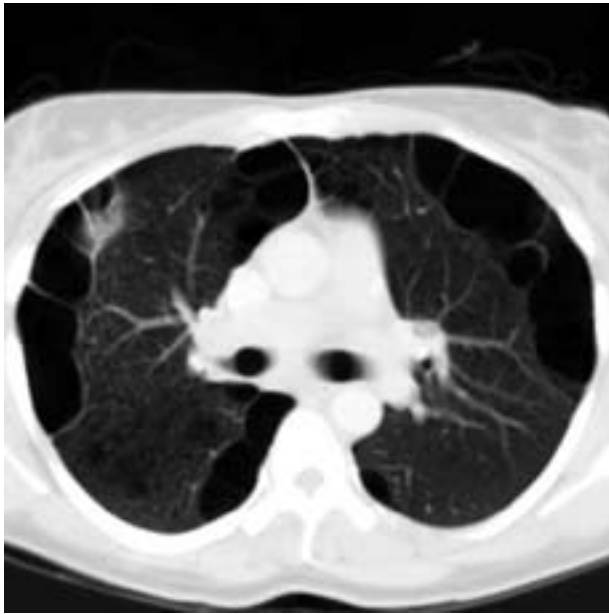


FIGURA 1. Immagine TC assiale 6 anni prima della diagnosi. L'immagine fino alla subcarena mostra ampie bolle parasettali. Non evidenza di noduli o masse. Spessore delle scansioni 5 mm.

(Figura 3). Non erano presenti granulomi ostruenti le vie aeree. Gli esami microscopici e colturali risultavano negativi.



FIGURA 2. Immagine TC al ricovero ospedaliero. Questa è un'immagine ottenuta mediante ricostruzione multiplanare coronale nella finestra polmonare che mostra estese bolle di enfisema in distribuzione parasettale. Il restante parenchima polmonare è indenne. Le frecce indicano le adenopatie subcarenali e ilari. L'immagine è stata acquisita mediante embolismo polmonare e scansioni di spessore 5 mm.

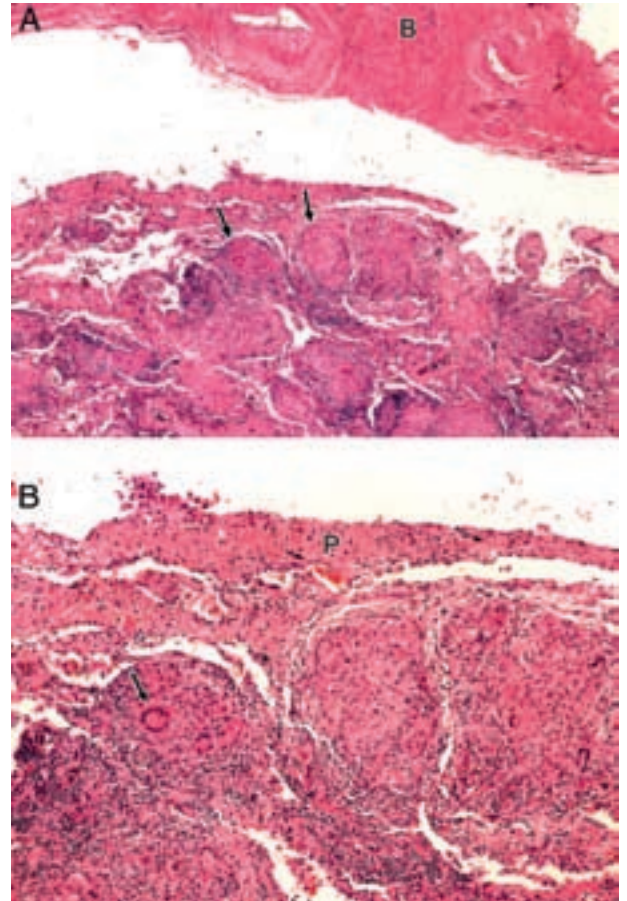


FIGURA 3. *In alto*, A: parete fibrosa della bolla (B), con adiacenti aree di multipli granulomi non necrotizzanti (frecce) in regione subpleurica (ematossilina-eosina, originale X 0,25). *In basso*, B: multipli granulomi non necrotizzanti con la pleura adiacente (P). Cellule giganti (frecce) e istiociti epitelioidi sono presenti nella maggior parte dei granulomi. Le colorazioni tissutali erano negative per microrganismi fungini e micobatterici (ematossilina-eosina, originale X 4).

*Qual è la diagnosi?*

DISCUSSIONE CLINICA E RADIOLOGICA

La nostra paziente si presentò all'osservazione con una malattia caratterizzata da enfisema parasettale prevalente ai lobi superiori con aree di patologia bollosa, pneumotorace spontaneo, adenopatie mediastiniche, assenza di ostruzione delle vie aeree e un prolungato tempo per la diagnosi. La diagnosi differenziale per patologia bollosa polmonare è limitata (Tabella 1).<sup>1,2</sup> Cause secondarie di enfisema possono essere non stimate nei fumatori, soprattutto poiché la loro incidenza è più alta nella popolazione di persone che fumano.<sup>3</sup> La diagnosi dell'eziologia sottostante la patologia bollosa polmonare dipende dalla consapevolezza che molte di queste condizioni hanno manifestazioni sistemiche.

Il deficit di alfa 1 antitripsina è un disordine ereditario che colpisce prevalentemente la razza bianca ed è responsabile dall'1 al 4,5% dei casi di BPCO. Manifestazioni di questa malattia includono enfisema idiopatico o ad insorgenza precoce, una storia familiare di enfisema, bronchiectasie, disfunzione epatica, pannicolite necrotizzante, o granulomatosi di Wegener.

L'infezione da HIV conferisce un aumentato rischio di sviluppare enfisema quando comparato a soggetti controllo (15% contro 1%, rispettivamente), apparentemente dovuto a una più rapida progressione in enfisema negli individui fumatori HIV-positivi.<sup>5</sup> Oltre al tabacco, la malattia bollosa polmonare è stata associata anche con l'uso di marijuana,<sup>6</sup> cocaina<sup>7</sup> e IV

droga,<sup>8,9</sup> essendo con quest'ultima l'associazione più significativa.

Nella patologia bollosa polmonare sono state implicate le malattie autoimmunitarie gravi. La più comune associazione è con la sindrome vasculitica ipocomplementica orticarioide. Quest'ultima è una rara malattia a eziologia sconosciuta, che è caratterizzata da lesioni orticarioidi persistenti, vasculite leucocitoclastica, e una riduzione dei livelli di complemento.<sup>10</sup> Sono stati riportati casi di patologia bollosa polmonare anche nella malattia di Sjogren,<sup>11</sup> lupus eritematoso,<sup>12</sup> disfunzione autoimmune multisistemica<sup>13</sup> e nella granulomatosi di Wegener (in assenza di deficit di alfa 1 antitripsina).<sup>14</sup>

La sindrome di Marfan,<sup>15</sup> la sindrome di Ehlers-Danlos<sup>16</sup> e la cute lassa<sup>17</sup> possono presentare enfisema a insorgenza precoce e pneumotorace spontaneo. Manifestazioni sistemiche includono aracnodattilite, lassità cutanea ed articolare, ectopia lentis, disfunzione aortica e valvolare, e aneurismi. L'enfisema idiopatico a bolle giganti è una rara sindrome a eziologia sconosciuta che colpisce i giovani, solitamente fumatori, ed è caratterizzata da enfisema parasettale e grandi bolle nei lobi superiori.<sup>18</sup>

La sindrome di Birt-Hogg-Dubè è una genodermatosi autosomica-dominante che è caratterizzata da lesioni neoplastiche benigne cutanee multiple al capo, al collo e alla regione superiore del tronco durante la terza-quarta decade di vita. Le manifestazioni polmonari sono lesioni cistiche subpleuriche e bolle prevalentemente basali. Pneumotorace spontaneo si presenta in oltre il 43% dei pazienti.<sup>19</sup> Anche la neurofibromatosi si associa con la formazione di bolle e la fibrosi polmonare. Tuttavia, la maggior parte e la più recente serie di dati non sono sufficienti a documentare una chiara associazione.<sup>20</sup>

Transmogrificazione placentare o lesione bollosa placentare del polmone è una rara condizione in cui gli alveoli sviluppano una configurazione villosa che ricorda i villi placentari.<sup>21</sup> La fisiopatologia resta sconosciuta.<sup>22</sup> La presentazione caratteristica è un giovane paziente con bolle giganti o cisti che causano compressione sul polmone sano.<sup>21,22</sup>

La malattia di Fabry è un errore congenito del metabolismo che si manifesta con deposito tissutale di ceramide dovuta a deficit di alfa-galattosidasi. Ostruzione aerea compare in oltre il 36% dei pazienti, e nei casi più gravi riportati sono stati descritti pneumotorace spontaneo ed enfisema.<sup>23</sup> La malattia di Salla è una rara malattia congenita che determina accumulo di acido sialico; è stata descritta solo in Finlandia<sup>24</sup> e approssimativamente sono stati identificati 124 pazienti. Un caso di enfisema bollosa è stato descritto nella coorte.<sup>24</sup>

La sarcoidosi colpisce il polmone in approssimativamente il 95% dei pazienti,<sup>25</sup> ma la sarcoidosi bol-

**Tabella 1—Diagnosi differenziale di malattia bollosa polmonare\***

Malattia bollosa polmonare
Fumo di tabacco
Deficienza di A1AT
Infezione da HIV
Uso di droga ev (metilfenidato, eroina, cocaina o talco)
Fumo di marijuana
Fumo di cocaina
Malattie autoimmuni (ad es. sindrome vasculitica ipocomplementica orticarioide, malattia di Sjogren, Granulomatosi di Wegener e disfunzione multisistemica autoimmune)
Disordini del tessuto connettivo (ad es. cute lassa, sindrome di Ehlers-Danlos e sindrome di Marfan).
Sarcoidosi bollosa
Enfisema idiopatico a bolle giganti
Sindrome di Birt-Hogg-Dubè
Neurofibromatosi
Transmogrificazione placentare del polmone
Malattia di Fabry
Malattia di Salla

\*Diagnosi differenziale basata su casi di enfisema bollosa e malattia polmonare bollosa riportati in letteratura.

losa è una rara manifestazione con incidenza sconosciuta. L'esame istopatologico<sup>26</sup> dei campioni ottenuti durante chirurgia per riduzione di volume polmonare suggeriva che la diagnosi potesse essere sottostimata, poiché 9 degli 80 soggetti (11%) avevano granulomi non caseosi. Sfortunatamente il report<sup>26</sup> non correlava chiaramente questo reperto con i dati clinici o radiologici rendendo la diagnosi dubbia in questi soggetti. La sarcoidosi bollosa dovrebbe essere distinta da quella cavitaria o fibrocistica che può anche portare a pneumotorace spontaneo.<sup>27-29</sup> La scarsità di fibrosi nella prima contrasta con la fibrosi ben consolidata tipica delle seconde.

La sarcoidosi bollosa fu inizialmente descritta nel 1949 con un esiguo numero di successivi casi riportati (Tabella 2).<sup>27,30-35</sup> I casi esaminati descrivevano prevalentemente pazienti giovani (età media 36 anni). La maggioranza di essi aveva evidenza di ostruzione al flusso aereo con iniziale sospetto di asma o enfisema e conseguente ritardo della diagnosi corretta. L'assenza di evidenti alterazioni spirometriche, come nella nostra paziente, è stata descritta in soggetti con enfisema parasettale.<sup>36,37</sup>

Sebbene il fumo possa essere associato con lo sviluppo di sarcoidosi bollosa, solo la metà dei casi descritti presentano l'abitudine al fumo. È interessante come il fumo sia associato alla protezione dei pazienti nello sviluppo di sarcoidosi in generale. In uno stu-

dio eziologico caso-controllo sulla sarcoidosi,<sup>38</sup> la probabilità di sviluppo di sarcoidosi tra i fumatori era 0,62 (95% l'intervallo di confidenza, da 0,5 a 0,77). Tuttavia, uno studio giapponese<sup>39</sup> comparava i dati TC in 23 pazienti con storia di tabagismo modesto (storia media di tabagismo, 12 pacchetti/anno) e 23 non fumatori. L'enfisema era il solo dato statisticamente differente tra i due gruppi (11 contro 1, rispettivamente;  $p < 0,002$ ), sebbene il tipo di enfisema non era specificato. Adenopatia mediastinica si sviluppava nella nostra paziente 6 anni dopo aver smesso di fumare. A quell'epoca, l'evidenza di enfisema era già presente da 9 anni (aveva accumulato 5 pacchetti-anno di sigarette a qual tempo), sollevando la questione se il ritardato sviluppo del tipico ingrossamento linfonodale era una manifestazione della natura protettiva del tabacco sulla sarcoidosi o semplicemente parte della storia naturale della malattia.

Lo studio della malattia bollosa polmonare comincia con un'accurata storia clinica, che comprende l'età in cui si manifesta la patologia, e l'esame obiettivo, che include la ricerca di sintomi e segni extrapolmonari. Sulla base delle implicazioni terapeutiche e genetiche, il dosaggio dei livelli di A1AT e la determinazione del fenotipo sono effettuate routinariamente.<sup>4</sup>

Se la Rx toracica suggerisce una distribuzione atipica della bolle (es. predominanza basale), o linfadenopatia, consigliamo di praticare una TC ad alta

**Tabella 2—Studi sulla sarcoidosi bollosa\***

Studio/anno	Età/sexo	Storia di tabagismo Pacchetti/anno	Razza	Risultati pirimetrici	Dati radiologici
Zimmermann e Mann <sup>43</sup> /1949	21/M	NS	Nera	Ostruzione	Adenopatia, enfisema bilaterale, tubercolosi
Harden e Barthakur <sup>25</sup> /1959	41/M	NS	NS	Ostruzione	Enfisema bilaterale, bolle giganti lobi sup.
	30/F	NS	NS	Restrizione	Pnx spontaneo, enfisema
Miller <sup>32</sup> /1981	31/F	NS	NS	NS	Fibrosi, bolle bilaterali, lesioni cavitarie
	22/M	NS	Bianca	NS	Adenopatia, nodulazioni, bolle apicali
	60/M	74	Bianca	Ostruzione	Malattia bollosa diffusa
Packe e coll. <sup>34</sup> /1986	40/F	0	NS	Ostruzione	Adenopatia, fine reticolazione, bolle lobi inf.
	24/M	1†	NS	Ostruzione	Ombre estese poi diffuse bolle
	28/M	1†	NS	Ostruzione	Ombre estese, adenopatia poi diffuse bolle
Pena e coll. <sup>33</sup> /1993	36/F	NS	Nera	Restrizione	Bolle ai lobi inf. e infiltrati interstiziali
Frodurakis e coll. <sup>27</sup> /1997	33/M	NS	NS	Restrizione	Adenopatia, patologia bollosa diffusa
Judson e Strange <sup>35</sup> / 1998	37/M	10	Nera	Ostruzione	Adenopatia, patologia bollosa bilaterale
	40/M	< 10	Bianca	Ostruzione	Adenopatia, patologia bollosa bil. basale
	48/F	0	Nera	Ostruzione	Adenopatia, patologia bollosa bilat.
Kumar e Epstein <sup>31</sup> / 2001	57/M	15	NS	NS	Adenopatia, patologia bollosa diffusa
Mireles-Cadodevila e coll. (studio corrente)	46/F	10	Nera	Normale	Adenopatia, enfisema subpleurico, e malattia bollosa bilaterale

\*M = maschio; F = femmina; NS = non specificato; PFT = test funzionalità polmonare.

†Un pacchetto al giorno, senza stabilire la durata negli anni.

risoluzione del torace. Caratteristiche che possono aumentare il sospetto di sarcoidosi includono ingrossamento linfonodale, micronoduli in sede broncovascolare o subpleurica, o infiltrati non correlati alla compressione bollosa del polmone adiacente. Nel nostro caso l'assenza di una sostanziale ostruzione al flusso aereo costituiva un elemento aggiuntivo e atipico per il comune fenotipo dell'enfisema. La diagnosi di pneumopatia bollosa correlata alla sarcoidosi può essere difficile per l'aumentato rischio di complicità durante biopsia. Il BAL può risultare utile alla diagnosi così come l'agoaspirato trans-bronchiale. Quando si pratica pleurodesi per pneumotorace in pazienti con evidenza di sarcoidosi, dovrebbe essere considerata la biopsia chirurgica, poiché la gestione della malattia progressiva potrebbe essere radicalmente modificata.

### Discussione patologica

Il meccanismo patologico della sarcoidosi bollosa è ignoto. Packe e coll.<sup>34</sup> hanno suggerito che un episodio di coinvolgimento parenchimale diffuso con iniziali "ombre estese" alla Rx toracica, preceda lo sviluppo delle lesioni bollose. Judson e Strange<sup>35</sup> hanno suggerito le seguenti possibili tre spiegazioni fisiopatologiche: lesioni endobronchiali che causano ostruzione; la retrazione di tessuto fibrotico circostante; alveolite infiammatoria che porta alla distruzione del tessuto polmonare. Come evidenziato dall'assenza di significative alterazioni spirometriche, o dal patologico coinvolgimento delle vie aeree e dalla fibrosi limitata in questo caso, sospettiamo che un alterato bilancio proteasi-antiproteasi potrebbe essere responsabile delle manifestazioni infiammatorie. Molte metallo proteinasi della matrice sono state implicate nell'enfisema<sup>40,41</sup> correlato al fumo e i loro livelli sono elevati anche nei pazienti con sarcoidosi.<sup>42</sup>

### CONCLUSIONI

La prognosi della sarcoidosi bollosa è variabile con frequenza ricorrente di pneumotorace e progressione delle alterazioni fisiologiche. La sopravvivenza è stata prolungata grazie alla bullectomie, alla pleurodesi e al trapianto.<sup>31,33,35</sup> La nostra paziente un anno dopo la chirurgia non ha presentato ulteriori pneumotoraci o progressione della sarcoidosi.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Teramoto S, Fukuchi Y. Bullous emphysema. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2:90-96
- 2 Lee P, Gildea TR, Stoller JK. Emphysema in nonsmokers:  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med* 2002; 69:928-929, 933, 936 passim

- 3 Satoh K, Kobayashi T, Misao T, et al. CT assessment of subtypes of pulmonary emphysema in smokers. *Chest* 2001; 120:725-729
- 4 American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818-900
- 5 Diaz PT, King MA, Pacht ER, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000; 132:369-372
- 6 Tan C, Hatam N, Treasure T. Bullous disease of the lung and cannabis smoking: insufficient evidence for a causative link. *J R Soc Med* 2006; 99:77-80
- 7 van der Klooster JM, Grootendorst AF. Severe bullous emphysema associated with cocaine smoking. *Thorax* 2001; 56:982-983
- 8 Goldstein DS, Karpel JP, Appel D, et al. Bullous pulmonary damage in users of intravenous drugs. *Chest* 1986; 89:266-269
- 9 Stern EJ, Frank MS, Schmutz JF, et al. Panlobular pulmonary emphysema caused by i.v. injection of methylphenidate (ritalin): findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:555-560
- 10 Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:24-41
- 11 Kobayashi H, Matsuoka R, Kitamura S, et al. Sjogren's syndrome with multiple bullae and pulmonary nodular amyloidosis. *Chest* 1988; 94:438-440
- 12 Masuda A, Tsushima T, Shizume K, et al. Recurrent pneumothoraces and mediastinal emphysema in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17:544-548
- 13 Roy TM, Fields CL, Habenstein KR. Multisystem autoimmune dysfunction with early onset of bullous emphysema. *Cleve Clin J Med* 1993; 60:65-68
- 14 Mouly S, Brillet G, Stern M, et al. Pulmonary giant bulla in Wegener's granulomatosis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29:333-335
- 15 Wood JR, Bellamy D, Child AH, et al. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax* 1984; 39:780-784
- 16 Safdar Z, O'Sullivan M, Shapiro JM. Emergent bullectomy for acute respiratory failure in Ehlers-Danlos syndrome. *J Intensive Care Med* 2004; 19:349-351
- 17 Corbett E, Glaisyer H, Chan C, et al. Congenital cutis laxa with a dominant inheritance and early onset emphysema. *Thorax* 1994; 49:836-837
- 18 Stern EJ, Webb WR, Weinacker A, et al. Idiopathic giant bullous emphysema (vanishing lung syndrome): imaging findings in nine patients. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:279-282
- 19 Butnor KJ, Guinee DG Jr. Pleuropulmonary pathology of Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:395-399
- 20 Ryu JH, Parambil JG, McGrann PS, et al. Lack of evidence for an association between neurofibromatosis and pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128:2381-2386
- 21 Cavazza A, Lantuejoul S, Sartori G, et al. Placental transmigration of the lung: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular study of two cases, with particular emphasis on the interstitial clear cells. *Hum Pathol* 2004; 35:517-521
- 22 Fidler ME, Koomen M, Sebek B, et al. Placental transmigration of the lung, a histologic variant of giant bullous emphysema: clinicopathological study of three further cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:563-570

- 23 Brown LK, Miller A, Bhuptani A, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1004–1010
- 24 Paakko P, Ryhanen L, Rantala H, et al. Pulmonary emphysema in a nonsmoking patient with Salla disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:979–982
- 25 Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1885–1889
- 26 Keller CA, Naunheim KS, Osterloh J, et al. Histopathologic diagnosis made in lung tissue resected from patients with severe emphysema undergoing lung volume reduction surgery. *Chest* 1997; 111:941–947
- 27 Froudarakis ME, Bouros D, Voloudaki A, et al. Pneumothorax as a first manifestation of sarcoidosis. *Chest* 1997; 112: 278–280
- 28 Harden KA, Barthakur A. Cavitory lesions in sarcoidosis. *Dis Chest* 1959; 35:607–614
- 29 Rockoff SD, Rohatgi PK. Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144:513–528
- 30 Biem J, Hoffstein V. Aggressive cavitory pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:428–430
- 31 Kumar PD, Epstein DL. Eleven-year survival of a patient with bullous sarcoidosis after bilateral pleurodesis. *Am J Med* 2001; 111:165
- 32 Miller A. The vanishing lung syndrome associated with pulmonary sarcoidosis. *Br J Dis Chest* 1981; 75:209–214
- 33 Pena CM, Cosgrove DM, Eng P, et al. Bullectomies for bullous sarcoidosis. *Cleve Clin J Med* 1993; 60:157–160
- 34 Packe GE, Ayres JG, Citron KM, et al. Large lung bullae in sarcoidosis. *Thorax* 1986; 41:792–797
- 35 Judson MA, Strange C. Bullous sarcoidosis: a report of three cases. *Chest* 1998; 114:1474–1478
- 36 Lesur O, Delorme N, Fromaget JM, et al. Computed tomography in the etiologic assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. *Chest* 1990; 98:341–347
- 37 Edge J, Simon G, Reid L. Peri-acinar (paraseptal) emphysema: its clinical, radiological, and physiological features. *Br J Dis Chest* 1966; 60:10–18
- 38 Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1324–1330
- 39 Terasaki H, Fujimoto K, Muller NL, et al. Pulmonary sarcoidosis: comparison of findings of inspiratory and expiratory high-resolution CT and pulmonary function tests between smokers and nonsmokers. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:333–338
- 40 Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes: potential roles in destructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:S160–S164
- 41 Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, et al. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997; 277:2002–2004
- 42 Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Respir J* 2002; 20:1220–1227
- 43 Zimmerman I, Mann N. Boeck's sarcoid: a case of sarcoidosis complicated by pulmonary emphysema and cor pulmonale. *Ann Intern Med* 1949; 31: 153–162