

## Padrões histológicos dos processos infiltrativos difusos em colagenoses

ESTER NEI APARECIDA MARTINS COLETTA<sup>1</sup>

### INTRODUÇÃO

As colagenoses, também chamadas de doenças do tecido conectivo, são um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias mediadas imunologicamente, que exibem um amplo espectro de manifestações sistêmicas<sup>(1-3)</sup>. Os pulmões são freqüentemente afetados e o envolvimento do sistema respiratório é variável com as diferentes patologias e com os critérios usados em seu diagnóstico, sejam eles clínicos, radiológicos, funcionais ou histológicos. As manifestações pulmonares nas colagenoses não são específicas e, embora padrões histológicos característicos de pneumonias intersticiais possam ocorrer em muitas dessas patologias, o diagnóstico específico da colagenose, com base somente nas características histológicas das lesões associadas a essas doenças, não pode ser estabelecido. Muitas das lesões pulmonares encontradas nas colagenoses são entidades clínico-patológicas, sendo necessária correlação cuidadosa com dados clínicos e radiológicos para seu diagnóstico. Além disso, medicamentos imunossuppressores normalmente utilizados no tratamento dos pacientes portadores dessas doenças podem induzir efeitos tóxicos pulmonares e predispor a infecções oportunistas, causando lesões intersticiais pulmonares que exibem padrões histológicos semelhantes aos das lesões causadas pela doença propriamente dita. Por essas razões, fica difícil e muitas vezes quase impossível determinar se o processo pulmonar decorreu da própria doença ou foi causado pela ação de drogas ou infecções.

A pleura, o interstício, as vias aéreas e o sistema vascular podem ser comprometidos nas colagenoses<sup>(3,4)</sup>. A pleurite em sua forma aguda ou crônica é a lesão mais comum encontrada em associação com as colagenoses, podendo manifestar-se clinicamente por dor pleurítica, derrame pleural ou espessamento pleural assintomático, detectado muitas vezes somente através de estudos anatomopatológicos e/ou radiológicos<sup>(4)</sup>. O comprometimento das pequenas vias aéreas também pode ocorrer nas colagenoses na forma de

### *Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho*

LBA – Lavado broncoalveolar  
TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução  
PIU – Pneumonia intersticial usual  
PID – Pneumonia intersticial descamativa  
PIA – Pneumonia intersticial aguda  
SARA – Síndrome da angústia respiratória aguda  
BOPO – Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização  
PIL – Pneumonia intersticial linfóide  
BF – Bronquiolite folicular  
HPD – Hemorragia pulmonar difusa  
DAMBG – Doença antimembrana basal glomerular  
LES – Lúpus eritematoso sistêmico  
DAD – Dano alveolar difuso  
PM/DM – Polimiosite/dermatomiosite  
DMTC – Doença mista do tecido conectivo  
ENA – Antígeno nuclear extraível

bronquiolite constritiva ou proliferativa, com ou sem pneumonia em organização. Bronquiolite constritiva, também conhecida como tardia, mural, concêntrica, fibrótica, etc.<sup>(5)</sup>, é uma lesão primária dos bronquíolos membranosos com discretas alterações nos ductos alveolares e alvéolos. Histologicamente, compreende grande variedade de alterações, estendendo-se desde inflamação bronquiolar discreta (bronquiolite celular), até forma mais grave com fibrose concêntrica progressiva, que pode levar a completa oclusão das pequenas vias aéreas. Bronquiolite constritiva, embora rara, quando associada a colagenoses, é lesão devastadora com prognóstico ruim<sup>(5,6)</sup>. São mais comumente encontradas em portadores de artrite reumatóide<sup>(5-7)</sup>. Pacientes podem desenvolver bronquiolite obliterante enquanto recebem penicilamina ou terapia com ouro, mas o uso dessas drogas parece ser mais coincidente do que causal<sup>(5-10)</sup>. As lesões vasculares como a vasculite e hipertensão pulmonar são manifestações raras das colagenoses, especialmente lúpus eritematoso sistêmico<sup>(11)</sup>, artrite reumatóide<sup>(12)</sup>, esclerodermia<sup>(13)</sup> e dermato/polimiosite<sup>(14)</sup>. Nas lesões agudas estão incluídas a necrose fibrinóide da parede dos vasos e a vasculite e as crônicas são representadas pela fibrose intimal, hipertrofia da média, alterações da lâmina elástica e fibrose periadventicial<sup>(11)</sup>. A hipertensão pulmonar primária é relativamente incomum e a secundária, geralmente associada com a fibrose intersticial difusa<sup>(4,11,12)</sup>. Hipertensão pulmonar ocorre mais freqüentemente em pacientes com esclerodermia<sup>(13)</sup>.

1. Professora Assistente do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Médica do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE).

Endereço para correspondência – Rua Napoleão de Barros, 420, aptº 102 – 04024-001 – São Paulo, SP. Tel. (011) 575-0096.

Recebido para publicação em 9/6/97. Reapresentado em 8/9/97. Aprovado, após revisão, em 9/9/97.

## LESÕES INTERSTICIAIS

Pneumonias intersticiais são lesões inflamatórias, muitas vezes fibrosantes, que afetam o interstício pulmonar mais que os espaços alveolares, diferindo das pneumonias bacterianas em que o processo inflamatório ocorre predominantemente nos alvéolos. As pneumonias intersticiais podem ter etiologia conhecida ou presumida, tais como pneumonias virais, reações a drogas, doenças ocupacionais e inalatórias<sup>(15)</sup>, não necessitando de confirmação anatomopatológica. Entretanto, em outro grupo de pneumonias intersticiais em que sua etiologia é desconhecida ou incerta e, portanto, são chamadas de idiopáticas, o estudo histológico é sempre necessário para seu diagnóstico, sendo este muitas vezes difícil. Em razão de modalidades diferentes em seu tratamento, o diagnóstico correto é fundamental. Qualquer padrão de doença intersticial pode ser encontrado em portadores de colagenoses<sup>(1,16)</sup>. Embora haja vários métodos para seu diagnóstico, tais como lavado broncoalveolar (LBA), tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), cintilografia por gálio, os espécimes histológicos são necessários para estabelecer o diagnóstico, excluir infecções, efeitos medicamentosos e também determinar a extensão da fibrose e, conseqüentemente, a reversibilidade da lesão<sup>(17)</sup>. Embora a biópsia transbrônquica seja menos traumática e menos dispendiosa, freqüentemente não é conclusiva. A biópsia pulmonar a céu aberto permanece como *gold standard* para estabelecer o padrão de envolvimento pulmonar nas doenças do tecido conectivo<sup>(17)</sup>. Quando os achados clínicos e tomográficos são indicativos de pneumonia intersticial usual, a biópsia não é normalmente indicada. O termo “alveolite” é usado em referência a inflamação localizada da parede alveolar<sup>(18)</sup>. Alveolite com fibrose secundária causando as lesões intersticiais é afecção reconhecida do parênquima pulmonar associada às colagenoses<sup>(3)</sup>.

Histologicamente, observa-se no interstício aumento no número de células inflamatórias predominantemente mononucleares, mas neutrófilos também podem estar presentes. Estudos de lavado broncoalveolar (LBA) demonstram que a alveolite da fibrose pulmonar idiopática é constituída por neutrófilos e macrófagos<sup>(18,19)</sup>. Tanto os neutrófilos quanto os macrófagos quando ativados podem causar danos ao tecido pulmonar através da liberação de mediadores, secreção de proteases e produção de oxidantes reativos<sup>(18,19)</sup>. O LBA de pacientes com doença do tecido conectivo com envolvimento pulmonar é semelhante ao encontrado nos pacientes com fibrose intersticial idiopática, isto é, com aumento da celularidade, à custa de neutrófilos, linfócitos ou ambos<sup>(17)</sup>. Suganuma *et al.*<sup>(20)</sup> mostraram em seu estudo que fibroblastos do tecido pulmonar de pacientes com fibrose pulmonar idiopática ou fibrose intersticial associada com colagenoses apresentavam aumento da capacidade de migração comparados com os controles normais. A migração

e proliferação de fibroblastos parecem ser importantes na patogênese da fibrose pulmonar e como resultado de inflamação de células do revestimento epitelial ou de suas membranas basais<sup>(20)</sup>.

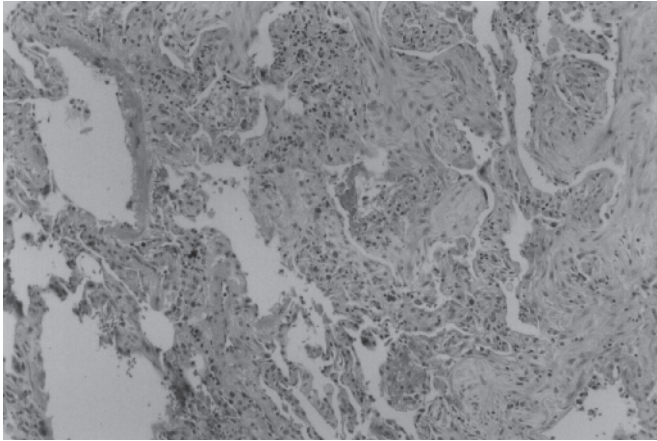
## CLASSIFICAÇÃO DAS PNEUMONIAS INTERSTICIAIS

A classificação das pneumonias intersticiais estabelecida por Liebow em 1975 divide este grupo de doenças em cinco categorias: pneumonia intersticial usual, pneumonia intersticial usual com bronquiolite obliterante, pneumonia intersticial descamativa, pneumonia intersticial linfóide e pneumonia intersticial de células gigantes. Embora ainda aceita, certos aspectos nessa classificação devem ser revistos. A forma aguda da pneumonia intersticial (doença de Hamman-Rich) não é mais classificada como pneumonia intersticial usual. A pneumonia intersticial usual com bronquiolite obliterante corresponde atualmente a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização. A pneumonia intersticial linfóide é considerada doença linfoproliferativa mais do que processo idiopático e a pneumonia intersticial de células gigantes é manifestação das pneumoconioses por metais pesados. Na classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas recentemente proposta por Katzenstein<sup>(21)</sup> são excluídas as pneumonias intersticiais de etiologias conhecidas (ex.: viral, bacteriana, etc.) e de etiologia presumida (ex.: pneumonia intersticial linfóide, pneumonia intersticial de células gigantes, etc.). Estão incluídas três entidades específicas: pneumonia intersticial usual (PIU), pneumonia intersticial descamativa (PID) e pneumonia intersticial aguda (doença de Hamman-Rich), além de uma quarta categoria de lesões não classificadas, que é chamada de pneumonia intersticial não específica/fibrose; esta última clinicamente relembra PIU, mas com prognóstico consideravelmente melhor<sup>(21)</sup>. Várias dessas entidades podem ser encontradas em pacientes portadores de colagenoses, tais como: pneumonia intersticial aguda, pneumonia intersticial usual, pneumonia intersticial não específica/fibrose, etc. Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, pneumonia intersticial linfóide, hiperplasia linfóide, etc., também são descritas. A correlação clínico-radiológica faz-se necessária para conclusão da associação desses processos com doenças do colágeno.

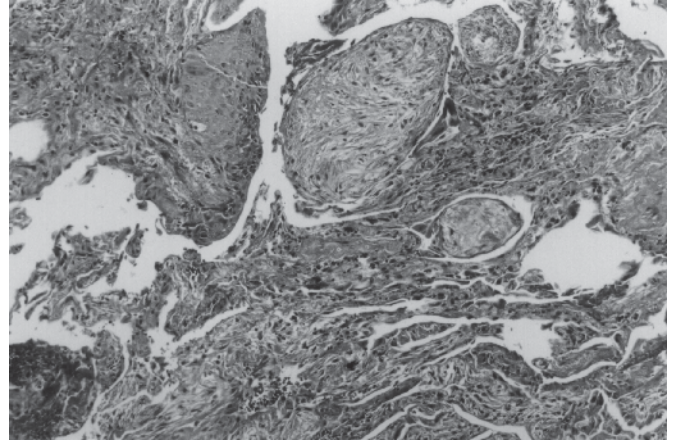
## LESÕES INTERSTICIAIS ASSOCIADAS ÀS COLAGENOSSES

### *Pneumonia intersticial aguda (PIA)*

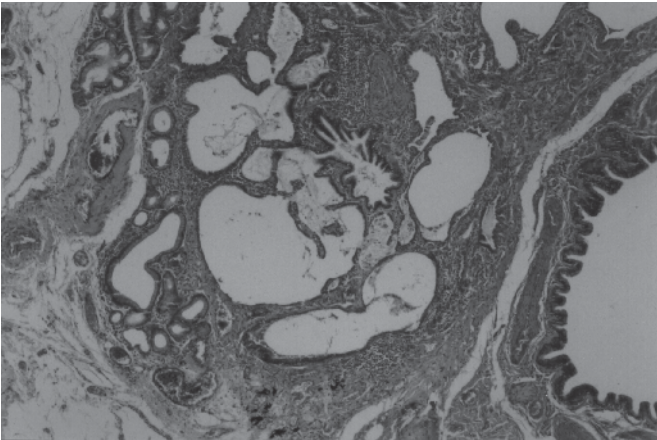
Tem os mesmos achados patológicos da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), isto é, dano alveolar difuso. O termo dano alveolar difuso, entretanto, é reservado para os casos nos quais há etiologia conhecida da injúria pulmonar, tais como toxicidade a drogas, irradiação, septicemia, choque ou infecções<sup>(21,22)</sup>. No dano alveolar difuso o revestimento alveolar e as células endoteliais são lesadas e altera-



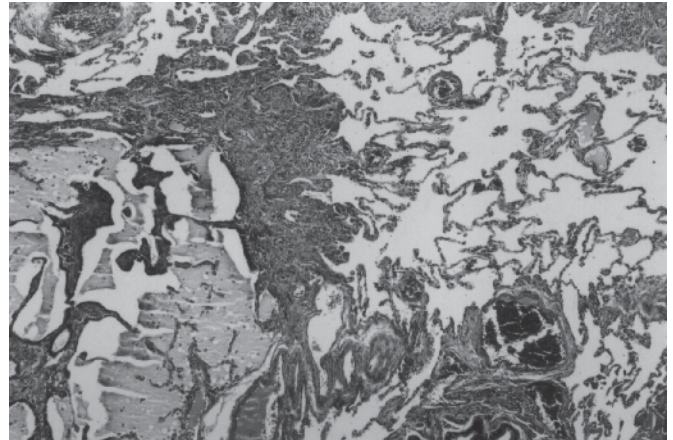
**Figura 1** – Dano alveolar difuso (DAD) – fase exsudativa. Membranas hialinas, edema, congestão, infiltrado inflamatório misto. HE (100x).



**Figura 2** – Dano alveolar difuso (DAD) – fase de organização. Áreas de organização intralveolar, septal e metaplasia do epitélio alveolar. Tri-crômico de Masson (100x).



**Figura 3** – Pneumonia intersticial usual (PIU) – áreas fibróticas com favoelamento do parênquima pulmonar. HE (40x).



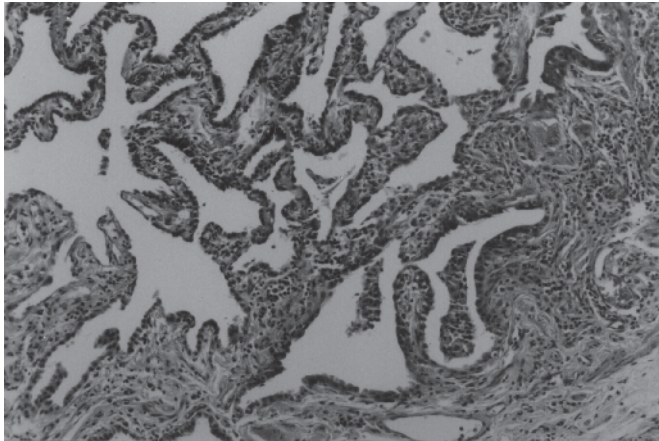
**Figura 4** – Pneumonia intersticial usual (PIU) – aparência temporal não uniforme. HE (40x).

ções ao nível das vias aéreas e vasos podem ser observadas. Histologicamente, as alterações encontradas podem ser divididas em três fases: a fase exsudativa ou inicial, a fase proliferativa, de reparação ou organização e a fase de cicatrização<sup>(22)</sup>. A fase aguda é caracterizada histologicamente por edema intersticial e alveolar, congestão capilar, hemorragia intra-alveolar e em 2-6 dias as áreas desnudas do epitélio são recobertas por membranas hialinas. Observa-se ainda nos septos alveolares presença de inflamação aguda (figura 1). No final da 2ª semana fibroblastos podem ser observados junto às membranas hialinas, ocorrendo sua redução bem como do edema e da hemorragia. Nessa fase os alvéolos são revestidos por epitélio metaplásico, ocorrendo hiperplasia de pneumócitos do tipo II (figura 2). Proliferação miofibroblástica intersticial ocorre e fibrose difusa e grave pode resultar em decorrência dessas alterações.

#### *Pneumonia intersticial usual (PIU)*

PIU é uma forma comum de pneumonia intersticial, encontrada na pneumonia intersticial idiopática e em casos

em que sua etiologia pode ser definida, por exemplo, associada às colagenoses. Clinicamente, seu início é insidioso e seu curso, lentamente progressivo. Testes sorológicos positivos, especialmente fator reumatóide e anticorpo antinuclear, podem ser encontrados; cerca de 20% dos pacientes têm associação com doenças do colágeno<sup>(21)</sup>. As alterações histológicas são de fibrose intersticial crônica em faixa, sendo comum o achado de paredes alveolares normais representando as lesões iniciais, ao lado de septos alargados e distorcidos exibindo densa fibrose, constituída por tecido colágeno causando remodelamento do parênquima pulmonar, que pode resultar em alterações císticas (“favo de mel”) (figura 3). Esse aspecto histológico, característico dessa forma de pneumonia intersticial, confere-lhe aparência temporal não uniforme (figura 4). O interstício é o local onde as anormalidades predominam. Observa-se infiltrado inflamatório crônico não específico constituído por macrófagos, linfócitos e pequeno número de plasmócitos e eosinófilos. Os septos alveolares espessados pela deposição de colágeno

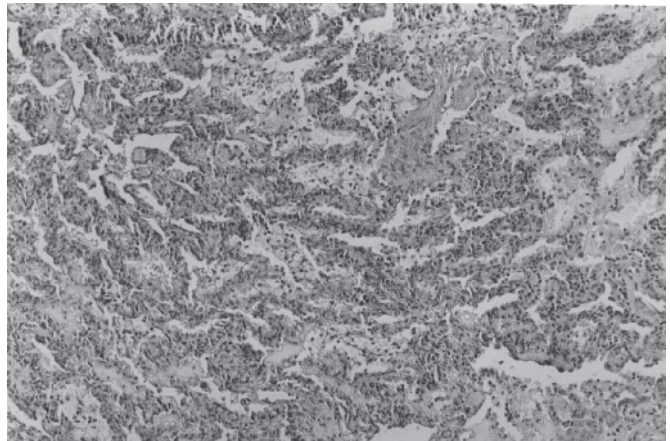


**Figura 5** – *Pneumonia intersticial usual (PIU) – hiperplasia de pneumócitos do tipo II e proliferação miofibroblástica com espessamento septal. HE (100x).*

acelular e eosinofílico podem apresentar focos fibroblásticos, necessários para seu diagnóstico<sup>(21)</sup>. Estudos imuno-histoquímicos dessas aéreas mostram que são compostas por fibroblastos “ativos” e colágeno do tipo III e à microscopia eletrônica representam áreas com processo agudo<sup>(21)</sup>. A aparência temporal heterogênea característica dessas lesões resulta da combinação desses focos fibroblásticos junto às áreas de fibrose madura. Esse aspecto histológico é o mais importante no diagnóstico diferencial de outras formas de pneumonias intersticiais<sup>(21)</sup>. Pneumócitos do tipo II são frequentemente encontrados como células cubóides hiperplásicas, revestindo os alvéolos (figura 5). Não é incomum em lesões avançadas observar paredes alveolares com espessamento 10-15 vezes maior que o septo normal<sup>(18)</sup>. Proliferação de músculo liso pode ocorrer em torno de ductos alveolares e bronquíolos (figura 5). Essa proliferação, embora não específica, pode ser intensa, principalmente em pulmões com extensa fibrose, condição esta que no passado foi chamada de “cirrose muscular”<sup>(18)</sup>. Hipertensão vascular pulmonar pode estar associada<sup>(18)</sup>.

***Pneumonia intersticial não específica/fibrose***

Este termo é usado por Katzenstein<sup>(21)</sup> para as pneumonias intersticiais idiopáticas que não preenchem todos os critérios da PIU ou outros tipos específicos de pneumonia intersticial. Embora os pacientes apresentem quadro clínico semelhante ao da PIU, essa nova entidade deve ser separada das três formas de pneumonias intersticiais, pois tem prognóstico melhor e opções diferentes de tratamento, com boa resposta à corticoterapia<sup>(15)</sup>. Diferentes padrões histológicos podem ser observados, mas o achado mais importante para o diagnóstico diferencial com a PIU, lesão com que mais pode ser confundida, é a distribuição temporal uniforme do processo inflamatório<sup>(15)</sup>. Os septos alveolares são alargados por infiltrado celular inflamatório crônico predominantemente linfocitário, com variável número de plasmócitos



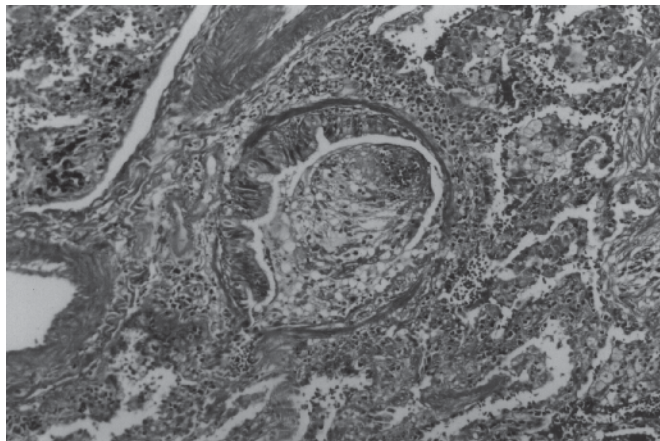
**Figura 6** – *Pneumonia intersticial não específica/fibrose – alargamento dos septos alveolares por infiltrado mononuclear. Aparência temporal uniforme. HE (100x).*

(figura 6). A fibrose é composta de colágeno maduro, podendo em algumas áreas obscurecer o infiltrado celular. Mesmo com a presença de fibrose o prognóstico é melhor em comparação com a PIU<sup>(15)</sup>. Focos de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização foram encontrados em metade dos casos estudados por Katzenstein<sup>(15)</sup>, devendo ser afastado o diagnóstico de BOPO como padrão principal. Embora a etiologia dessa entidade permaneça desconhecida, alguns possíveis fatores etiológicos ou condições associadas devem ser considerados, como: reação a drogas, pneumonia de hipersensibilidade e associação com colagenoses<sup>(15,21)</sup>. Em recente estudo realizado por Katzenstein<sup>(15)</sup> em 64 pacientes com pneumonia intersticial não específica/fibrose, dez pacientes (16%) tinham associação com doenças do tecido conectivo, como a artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite, esclerodermia ou síndrome de Sjögren. Em dois pacientes com polimiosite estudados pela autora, a doença pulmonar precedeu o início da doença muscular.

**OUTROS PADRÕES HISTOLÓGICOS ASSOCIADOS ÀS COLAGENOSSES**

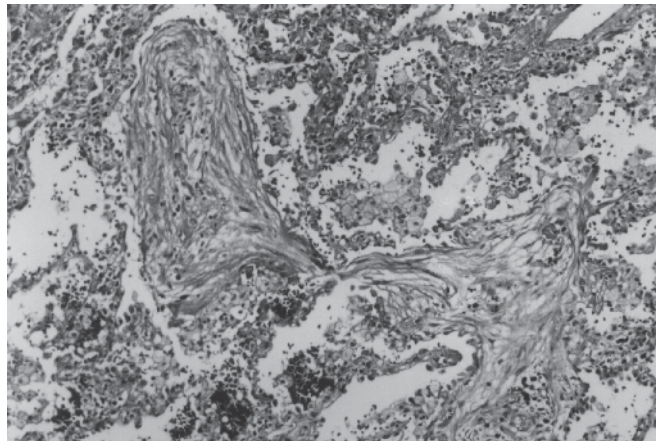
***Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO)***

BOPO idiopática é uma síndrome clínico-patológica que requer a identificação do padrão histológico de bronquiolite obliterante proliferativa com pneumonia em organização e os achados clínicos de pneumonia intersticial. Clinicamente, manifesta-se por tosse e dispnéia discreta com perda de peso. Radiologicamente, há infiltrado alveolar bilateral<sup>(5,23,24)</sup>. Infiltrado linear e opacidades nodulares são menos frequentes<sup>(23,24)</sup>. Os achados histológicos são representados por bronquiolite obliterante proliferativa com pneumonia em organização que compromete predominantemente bronquíolos respiratórios e ductos alveolares. A fibrose intraluminal é



**Figura 7** – Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO) – lesão polipóide intraluminal. Tricrômico de Masson (100x).

constituída por *plugs* polipóides de tecido fibroblástico imaturo que lembram tecido de granulação e que pode estender-se para ductos alveolares e alvéolos, exibindo os espaços peribronquiolares grau variável de comprometimento<sup>(5,6,25)</sup> (figuras 7 e 8). Macrófagos xantomizados nos espaços alveolares peribronquiolares refletem a obstrução da vias aéreas proximais<sup>(5,6)</sup> (figura 8). A presença de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização como achado histológico por si só não é específico e várias entidades podem estar associadas com condições que podem apresentar-se com padrão BOPO<sup>(5,6,25)</sup>. Correlação clínico-radiológica deve ser sempre realizada diante dos achados histológicos de BOPO. Em seu diagnóstico diferencial estão incluídas as lesões que podem mostrar histologicamente bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, por exemplo: infecções em organização (vírus, fungos, bactérias, etc.), exposição a drogas, toxinas, fumaças, reações imunológicas (alveolite alérgica extrínseca), collagenoses, pneumonia eosinofílica crônica em organização, pneumonias em organização associadas com doenças pulmonares obstrutivas crônicas, decorrentes de obstrução ou aspiração, vasculites (granulomatose de Wegener) e outros (abscessos, infartos, tumores, etc.)<sup>(5,6,23,25,26)</sup>. Um segundo grupo de casos que entram no diagnóstico diferencial histológico dessa entidade está representado pelas pneumonias intersticiais idiopáticas, entre elas a pneumonia intersticial aguda (dano alveolar difuso em organização) e a fibrose pulmonar idiopática (pneumonia intersticial usual)<sup>(6,23,25)</sup>. O dano alveolar difuso muitas vezes pode apresentar-se com padrão histológico de BOPO; a presença de membranas hialinas é mais freqüente no dano alveolar difuso e, quando presente na BOPO idiopática, se faz focalmente<sup>(25,26)</sup>. Muitas vezes, a distinção histológica entre a BOPO e outras formas de pneumonias intersticiais idiopáticas, especialmente a fibrose pulmonar idiopática, é difícil<sup>(2,1,25,26)</sup>. Na fibrose pulmonar idiopática observamos histologicamente um padrão inflamatório variado com



**Figura 8** – Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO) – extensão do processo inflamatório em organização para ductos alveolares e alvéolos. Presença de histiócitos xantomizados. Tricrômico de Masson (100x).

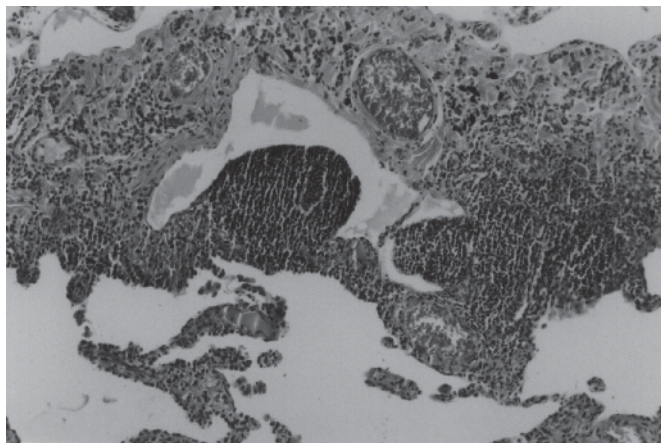
zonas de fibrose, aparência em “favo de mel” ao lado de áreas com pulmão aparentemente normal. Na BOPO há bronquiolite obliterante proliferativa com pneumonia em organização e alterações em “favo de mel”, quando presentes, são achados raros<sup>(25,26)</sup>. A grande importância do diagnóstico diferencial entre BOPO e PIU está relacionada com o tratamento e prognóstico destas duas entidades. O prognóstico dos pacientes com BOPO é favorável, com boa resposta à corticoterapia<sup>(6,21,23)</sup>.

#### *Pneumonia intersticial linfóide (PIL)*

Outra manifestação pulmonar encontrada em pacientes portadores de collagenoses é a pneumonia intersticial linfóide, ocorrendo em pacientes com infiltrado pulmonar bilateral. Esta manifestação está comumente associada à síndrome de Sjögren<sup>(4,27)</sup>, podendo também ser encontrada em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico<sup>(4)</sup>. O parênquima pulmonar é difusamente envolvido por denso infiltrado intersticial linfóide, com localização peribronquiolar, perivascular, parasseptal e pleural<sup>(28)</sup> (figura 9). Em contraste com a pneumonia intersticial não específica, o infiltrado linfocítico observado na PIL é mais extenso e compromete os septos intersticiais alveolares, podendo formar agregados linfóides, com ou sem centros germinativos<sup>(28)</sup>. Fibrose intersticial e distorção da arquitetura pulmonar podem ser observadas<sup>(27)</sup> (figura 10). Seu diagnóstico diferencial inclui linfomas linfocíticos de baixo grau<sup>(4)</sup>, infecções (especialmente *Pneumocystis carinii*)<sup>(29)</sup>. A PIL pode ser manifestação da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>(28)</sup>.

#### *Hiperplasia linfóide*

Também associada a collagenoses, mais freqüentemente vista na artrite reumatóide<sup>(4,7,8)</sup>. Quando a hiperplasia de folículos linfóides está situada junto aos bronquíolos, o ter-



**Figura 9** – *Pneumonia intersticial linfóide (PIL)* – agregado linfóide peri-vascular. HE (100x).

mo bronquiolite folicular é usado<sup>(5,6)</sup>. Bronquiolite folicular (BF) é comumente associada com a artrite reumatóide mais do que outras colagenoses com resposta variável ao tratamento com corticóides<sup>(7)</sup>. Histologicamente, os bronquíolos podem apresentar-se estreitados pela compressão externa dos folículos linfóides hiperplasiados, sendo freqüente a infiltração da parede bronquiolar pelo infiltrado linfocitário<sup>(7)</sup> (figura 11). São lesões geralmente secundárias, freqüentemente encontradas em associação com a BOPO<sup>(4,5,25)</sup> e PIU<sup>(4)</sup>.

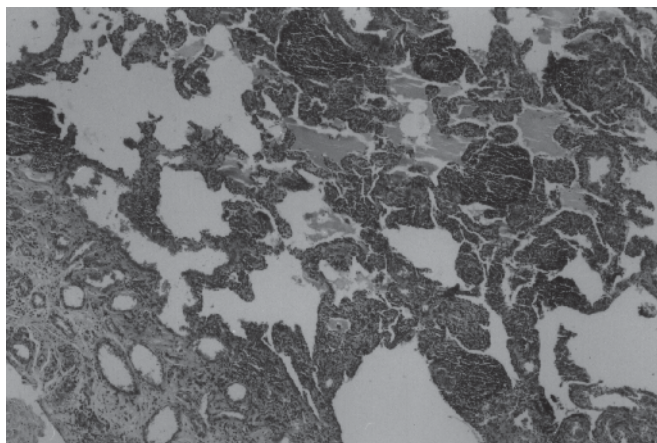
#### *Hemorragia pulmonar difusa (HPD)*

É uma síndrome caracterizada pela presença de hemoptise, anemia e que radiologicamente se caracteriza em sua fase aguda pela presença de consolidação dos espaços aéreos bilateralmente.

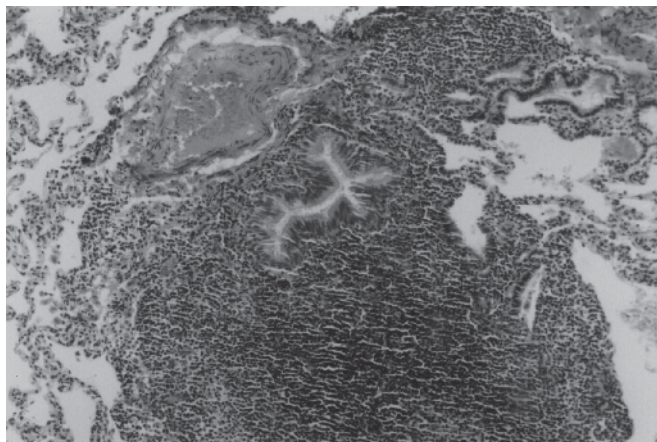
Histologicamente, observa-se hemorragia nos espaços alveolares, além de macrófagos com hemossiderina presentes no interior dos alvéolos e interstício pulmonar. O achado de numerosos macrófagos contendo pigmento de hemossiderina no lavado broncoalveolar é sugestivo de HPD. As causas mais freqüentes quando associadas a pacientes imunocompetentes são a doença antimembrana basal glomerular (DAMBG), doenças do tecido conectivo e hemossiderose pulmonar idiopática<sup>(30,31)</sup>. Hemorragia pulmonar difusa pode estar associada a varias colagenoses; é mais comumente vista no LES e granulomatose de Wegener, podendo também ser encontrada em pacientes com doença mista do tecido conectivo, esclerodermia, artrite reumatóide, periarterite nodosa e vasculite necrotizante sistêmica<sup>(30-32)</sup>.

#### *Pneumonia aspirativa*

Complicação mais freqüente nos pacientes com polimiosite/dermatomiosite e esclerodermia devido a disfunção da motilidade esofágica<sup>(14,33,34)</sup>. O quadro histológico é caracterizado por broncopneumonia aguda com exsudação de neutrófilos dentro dos brônquios, bronquíolos e alvéolos. Na aspiração crônica observa-se inflamação crônica não especifi-



**Figura 10** – *Pneumonia intersticial linfóide (PIL)* – fibrose, distorção da arquitetura pulmonar e extensão do infiltrado celular para os septos alveolares. HE (40x).



**Figura 11** – *Bronquiolite folicular (BF)* – acúmulo linfóide em torno de bronquíolo. HE (100x).

ca em torno das vias áreas estendendo-se para o parênquima circunjacente.

#### *Amiloidose*

É uma complicação das colagenoses, particularmente a artrite reumatóide<sup>(35)</sup>, sendo também encontrada em associação com outras colagenoses como: síndrome de Sjögren, LES, esclerodermia e espondilite anquilosante<sup>(35,36)</sup>.

### COLAGENOSAS CLÁSSICAS

#### *Artrite reumatóide*

Artrite reumatóide é uma doença inflamatória de caráter crônico, às vezes subagudo, não supurativo, e que afeta em sua maioria simetricamente as articulações periféricas. As clássicas manifestações pulmonares da artrite reumatóide são representadas por pleurite com ou sem derrame, nódulos necrobióticos (“nódulos reumatóides”), síndrome de Caplan (pneumoconiose reumatóide), pneumonia intersticial difusa, arterite e hipertensão pulmonar<sup>(2,16,37)</sup>. Atualmente,

outras manifestações pulmonares têm sido reconhecidas, entre elas as lesões das vias aéreas na forma de bronquiolites, representadas histologicamente por lesões obliterantes, *plugs* intraluminais, fibrose e infiltração linfomonocitária peribronquiolar<sup>(10)</sup>. A artrite reumatóide sistêmica é mais comum em mulheres, mas o comprometimento pulmonar nesta patologia se faz com maior freqüência em homens<sup>(16)</sup>. A pleurite associada ou não ao derrame é a manifestação pulmonar mais freqüente. O derrame pleural pode ser unilateral ou bilateral e geralmente associado com nódulos reumatóides subcutâneos e altos títulos de fator reumatóide<sup>(1,2)</sup>. Os achados histopatológicos descritos por Yousem *et al.*<sup>(8)</sup> em 40 pacientes com artrite reumatóide e doença pulmonar ativa são: nódulos reumatóides pulmonares, pneumonia intersticial usual (PIU), bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO), hiperplasia linfóide e pneumonia intersticial inespecífica.

**Fibrose intersticial difusa** – Fibrose intersticial difusa lembrando pneumonia intersticial usual (PIU) ocorre em pacientes com artrite reumatóide e sua incidência varia com os métodos utilizados em seu diagnóstico<sup>(8,38)</sup>. Cerca de 30 a 40% dos pacientes com artrite reumatóide podem apresentar anormalidades radiológicas ou nas provas de função pulmonar<sup>(38)</sup>. Pacientes com alterações funcionais podem apresentar radiografia simples de tórax dentro da normalidade, sinal indicativo de que este método diagnóstico é menos sensível para detecção da fibrose pulmonar nos pacientes portadores de artrite reumatóide do que os testes de função pulmonar<sup>(38)</sup>. Este achado também é sugestivo da presença de alta freqüência de fibrose pulmonar subclínica em portadores de artrite reumatóide. Lavado broncoalveolar (LBA) em pacientes portadores de artrite reumatóide e doença intersticial pulmonar estabelecida é semelhante ao da fibrose pulmonar idiopática<sup>(39)</sup>. Estudos de LBA em pacientes com artrite reumatóide e doença pulmonar não aparente mostram em alguns pacientes alveolite linfocítica, sugerindo futura progressão para doença pulmonar mais grave<sup>(39)</sup>. Além disso, aumento no número de neutrófilos no LBA de pacientes com artrite reumatóide, com ou sem sinais clínicos de doença pulmonar, está associado a pior prognóstico e pouca resposta ao tratamento<sup>(39)</sup>. Sexo masculino, fumo, soropositividade alta e início tardio da doença são fatores que têm sido referidos por Hakala<sup>(40)</sup> como predisponentes para associação de fibrose pulmonar intersticial e artrite reumatóide. Histologicamente, as alterações pulmonares são de espessamento septal, com infiltrado inflamatório crônico e fibrose em faixa; nos estágios finais podem ser observadas alterações císticas (faveolamento).

**Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO)** – Pneumonia intersticial com padrão BOPO pode estar associada a artrite reumatóide<sup>(8-10)</sup>. Por definição, esses casos são excluídos da forma idiopática. Yousem *et al.*<sup>(8)</sup>, em estudo de biópsia pulmonar a céu aberto de 40 pacien-

tes portadores de artrite reumatóide, descrevem o achado de BOPO como padrão primário em 6 casos e referem prognóstico mais favorável quando comparado com os pacientes com padrão PIU, hiperplasia linfóide e/ou infiltrado celular intersticial não específico. Van Thiel *et al.*<sup>(9)</sup> relatam um caso de BOPO aparentemente relacionado a artrite reumatóide com insuficiência respiratória rapidamente progressiva e com resposta à corticoterapia semelhante aos pacientes sem associação com colagenoses.

**Hiperplasia linfóide** – Outra entidade encontrada nas colagenoses, a hiperplasia linfóide pode estar associada com os bronquíolos<sup>(5,6)</sup>. A bronquiolite folicular é mais comumente associada com artrite reumatóide, com resposta variável a corticoterapia<sup>(7)</sup>. Hiperplasia linfóide foi achada em 5 pacientes com artrite reumatóide dos 40 estudados por Yousem *et al.*<sup>(8)</sup>. Infiltrado intersticial crônico também é relatado em associação com artrite reumatóide, com prognóstico favorável como padrão primário<sup>(8)</sup>.

Outras lesões associadas à artrite reumatóide são representadas pelo DAD, PID, reação granulomatosa semelhante a sarcoidose, pneumonia eosinofílica e alveolite alérgica<sup>(4)</sup>.

#### **Lúpus eritematoso sistêmico (LES)**

Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença multissistêmica associada com anticorpos e imunocomplexos circulantes. Causa alterações inflamatórias em superfícies serosas e no tecido conectivo de vários órgãos, inclusive os pulmões. Pleurite e derrames pleurais são as manifestações pulmonares mais comuns associadas ao LES<sup>(1,2,4,41,42)</sup>. As lesões pulmonares tem freqüência variada e natureza controversa e esses valores discrepantes se devem aos métodos de estudo e critérios diagnósticos utilizados<sup>(41)</sup>. Gross *et al.*<sup>(42)</sup> encontraram alta freqüência de alterações pleuropulmonares em estudo de 44 casos de autópsia em pacientes com LES. Pneumonia intersticial foi encontrada em 98% dos pacientes, fibrose intersticial em 70% e fibrose pleural em 83%. A pneumonite lúpica aguda é manifestação pulmonar do LES, sendo sua incidência variável. Foi encontrada em 50% dos 12 pacientes estudados por Matthay *et al.*<sup>(43)</sup>. Histologicamente, foram observadas alterações pulmonares semelhantes ao dano alveolar difuso (DAD)<sup>(43)</sup>. Falência respiratória aguda quando ocorre no LES pode ter várias causas como: infecciosas (agentes oportunistas), reação a drogas (imunossupressores) ou envolvimento pulmonar do LES (pneumonite lúpica ou hemorragia pulmonar). Deheinzeln *et al.*<sup>(44)</sup> relatam em estudo de 11 pacientes com LES e com envolvimento pulmonar agudo o encontro de grande número de casos com infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Esta freqüência encontrada pelos autores pode ser devida a maior suscetibilidade desses pacientes a este agente ou relacionada com terapia corticosteróide recebida pelo grupo<sup>(44)</sup>.

Hemorragia pulmonar difusa (HPD) é relativamente incomum, mas bem conhecida complicação do lúpus eritemato-

so sistêmico<sup>(30)</sup>. Ocorre em pacientes com doença ativa extrapulmonar, com diagnóstico bem estabelecido, raramente sendo a primeira manifestação da doença<sup>(30,31)</sup>. Caracteriza-se por falência respiratória aguda usualmente com hemoptise, embora casos fatais possam ocorrer sem hemoptise<sup>(30)</sup>. A lesão histológica observada nos pacientes com LES que desenvolvem a HPD é a capilarite alveolar neutrofílica, podendo ser demonstrada pela imunofluorescência no material de biópsia pulmonar a deposição de imunocomplexos<sup>(4,31)</sup>. Lesões pulmonares não específicas previamente atribuídas ao LES, tais como hemorragia alveolar, necrose da parede alveolar, edema e membranas hialinas, podem ser secundárias a infecções, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal ou toxicidade por oxigênio<sup>(41)</sup>.

Infecções são achados comuns do LES. Haupt *et al.*<sup>(41)</sup>, em análise de alterações patológicas em autópsia de 120 pacientes com LES, relatam como achado pulmonar mais freqüente a broncopneumonia e pneumonia aspirativa (44% e 8%, respectivamente). Infecções oportunistas como aspergilose, criptococose, citomegalovírus, *Nocardia* e pneumonia por *Pneumocystis carinii* estavam presentes associadas ao tratamento esteróide<sup>(41)</sup>.

Pneumonia intersticial com fibrose lembrando PIU é relatada em associação com LES<sup>(1,2,16,41)</sup>. Sua prevalência é estimada em 1% a 6%<sup>(16)</sup>. Anormalidades radiológicas intersticiais podem estar ausentes no início da doença. Na doença progressiva, infiltrado difuso granular, reticular ou retículo nodular bilaterais podem ser observados nas bases pulmonares<sup>(16)</sup>. Nos estágios finais pode aparecer o padrão em “favo de mel”. É provável que a inflamação intersticial difusa e fibrose intersticial representem uma fase crônica de um processo pneumônico agudo. Matthay *et al.*<sup>(43)</sup> relatam a persistência de infiltrado intersticial com anormalidade na prova de função pulmonar em 25% dos pacientes estudados com pneumonite aguda indicando progressão para pneumonite intersticial crônica.

Pacientes com doença intersticial pulmonar apresentam imunofluorescência positiva na parede alveolar e, à microscopia eletrônica, depósitos eletrodensos na membrana basal dos capilares alveolares. Esses achados têm como significado a deposição de complexos imunes em pacientes com LES e envolvimento pulmonar. Essa deposição de imunocomplexos parece ser importante na patogênese da doença intersticial pulmonar nesses pacientes<sup>(45)</sup>. A doença intersticial pulmonar com padrão PIU associada ao LES é caracterizada histologicamente por espessamento septal e infiltrado celular crônico não específico com focos de hiperplasia de pneumócitos do tipo II. A fibrose é variável e nos estágios finais podem ser observadas áreas com faveolamento. Gross *et al.*<sup>(42)</sup>, em exame histológico pulmonar de 44 pacientes com LES, relatam espessamento intersticial em 30 espécimes; entretanto, a fibrose nunca foi grave ou generalizada.

Doença das pequenas vias aéreas é raramente associada ao LES. Gammon *et al.*<sup>(46)</sup> descreveram a associação de LES e BOPO em dois pacientes que apresentavam falência respiratória subaguda sem outra etiologia, sendo, portanto, considerada como diagnóstico diferencial em pacientes com LES que revelam opacidades pulmonares<sup>(46)</sup>.

Pneumonia intersticial linfocítica e pseudolinfomas são relatados em associação com o LES<sup>(47)</sup>. Histologicamente, são caracterizadas por proliferação linfo-histiocítica pleomórfica, com destruição do parênquima pulmonar. Quando o envolvimento pulmonar é limitado a massas localizadas, sem sintomatologia, o termo pseudolinfoma pode ser aplicado<sup>(47)</sup>.

### *Esclerose sistêmica progressiva (esclerodermia)*

É uma doença progressiva de etiologia desconhecida, causando fibrose e inflamação que compromete a pele e vários órgãos sistêmicos, entre eles os pulmões, trato gastrointestinal, coração, rins, músculos esqueléticos, etc.<sup>(48)</sup>. Os pulmões são freqüentemente afetados na esclerodermia<sup>(1,2,16,34)</sup>; depois do esôfago, é o órgão envolvido com mais freqüência pela doença<sup>(34)</sup>.

O envolvimento pulmonar na esclerodermia tem predominância pelo sexo feminino (3:1), ocorrendo na grande maioria entre a 3ª e a 6ª décadas de vida. Dependendo da sensibilidade do método diagnóstico de detecção das alterações pulmonares, sua prevalência pode ocorrer em cerca de 90% dos casos<sup>(34)</sup>. Os estudos de função pulmonar podem detectar anormalidades pulmonares em 92% dos pacientes; os sintomas clínicos prevalecem em 54% e as anormalidades radiológicas em 53%<sup>(34)</sup>. As lesões pulmonares mais freqüentemente encontradas são a fibrose intersticial difusa com padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) e as lesões vasculares<sup>(1,2,16,34,48)</sup>. A doença intersticial pulmonar encontrada na esclerose sistêmica progressiva é histologicamente indistinguível das doenças intersticiais encontradas em associação com outras colagenoses ou as observadas na fibrose pulmonar idiopática. Nas lesões iniciais observa-se espessamento dos septos alveolares por proliferação de fibroblastos, edema e infiltrado inflamatório de mononucleares. As lesões indicativas de padrão terminal são caracterizadas histologicamente por septos alveolares destruídos pela fibrose e formação de cistos (faveolamento). Na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) lesões em “favo de mel” podem ser observadas em 79% dos pacientes com esclerose sistêmica progressiva<sup>(49)</sup>.

Pacientes com esclerodermia podem desenvolver bronquiolite obliterante. Bridges *et al.*<sup>(50)</sup> descrevem dois casos de BOPO associada a esclerodermia; a resposta ao tratamento corticoterápico foi satisfatório em apenas um deles.

### *Polimiosite/dermatomiosite*

São doenças inflamatórias difusas que comprometem os músculos esqueléticos. Outros órgãos pode estar envolvidos



como parte da doença primária ou como complicação da doença muscular. É mais freqüente em pacientes do sexo feminino entre a 5ª e a 6ª décadas de vida<sup>(6)</sup>. Envolvimento pulmonar é variável e anormalidades radiológicas podem ser observadas em 64% dos pacientes<sup>(51)</sup>.

Dickey e Myers<sup>(33)</sup> relatam três tipos de envolvimento pulmonar associados com PM/DM: pneumonia intersticial, pneumonia por aspiração e insuficiência ventilatória. A infecção pulmonar foi a forma de doença pulmonar mais comum; em 14% a causa foi atribuída a aspiração de conteúdo da orofaringe. Insuficiência ventilatória ocorreu em 7% dos pacientes desse estudo e todos apresentavam disfunção faríngea manifestada por disfagia<sup>(33)</sup>. Doença intersticial pulmonar era evidente radiologicamente em 10% dos pacientes e cerca de 31% apresentavam evidências de envolvimento do interstício pulmonar nos testes de função pulmonar<sup>(33)</sup>. Doença pulmonar é importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com PM/DM; cerca de 50% dos pacientes podem desenvolver alguma forma clínica de doença pulmonar<sup>(14,33)</sup>.

Em estudo de material de autópsia de 65 pacientes com PM/DM, uma variedade de afecções foi vista por Lakhanpal *et al.*<sup>(14)</sup>, entre elas a doença intersticial pulmonar, edema pulmonar, dano alveolar difuso, pleurite fibrinosa, atrofia diafragmática, vasculite e neoplasia pulmonar primária maligna. Nesse estudo, broncopneumonia foi encontrada em 35 pacientes (54%); 31 destes haviam recebido tratamento com corticosteróide. Doença intersticial pulmonar foi observada pelos autores em 27 pacientes e em cerca de quase metade destes (48%) a artrite estava associada. Vasculite pulmonar foi vista em 8%, todos associados a doença intersticial pulmonar.

A associação entre PM/DM e doença intersticial pulmonar é reconhecida<sup>(1,2,14,16,33,51,52)</sup>. Embora muito semelhante clínica e histologicamente com as doenças intersticiais pulmonares associadas com outras colagenoses ou a fibrose pulmonar idiopática, difere destas na sua resposta à corticoterapia e parece ter prognóstico ruim<sup>(1,2,51-53)</sup>. Em estudo de material de biópsia pulmonar a céu aberto em 14 pacientes e tecido de autópsia de um paciente com PM/DM realizado por Tazelaar *et al.*<sup>(53)</sup>, três maiores grupos de lesões intersticiais pulmonares foram observados: bronquiólite obliterante com pneumonia em organização (BOPO), pneumonia intersticial usual (PIU) e dano alveolar difuso (DAD). O achado predominante foi a BOPO (6 pacientes) seguida pela PIU (5) e por DAD (3). Pneumonia intersticial celular foi observado em 1 caso desse estudo. Os pacientes com padrão de BOPO tiveram prognóstico melhor (com taxa de sobrevida de 67%) que os com PIU (33%). Pacientes com DAD apresentaram prognóstico ruim<sup>(33)</sup>.

O envolvimento intersticial pulmonar na PM/DM pode ser separado em três padrões, de acordo com a sintomatologia<sup>(1,33,53)</sup>. O primeiro grupo apresenta-se como doença pul-

monar agressiva com febre, dispnéia e infiltrado celular, quadro clínico semelhante ao da doença de Hamman-Rich, podendo ser fatal. O segundo grupo, com início mais insidioso, apresenta dispnéia progressiva e tosse não produtiva. No terceiro grupo estão os pacientes sem sintomas pulmonares, mas com anormalidades radiológicas pulmonares ou teste de função pulmonar com evidências de doença intersticial pulmonar.

Em decorrência da terapia com corticosteróide e por metotrexato, infecções pulmonares por agentes oportunistas ou doença pulmonar induzida por drogas podem ser outra complicação dessa patologia<sup>(2,33)</sup>.

### Síndrome de Sjögren

Síndrome de Sjögren é uma doença auto-imune de caráter crônico que se caracteriza por secura da boca (xerostomia), dos olhos (ceratoconjuntivite) e de outras membranas mucosas, incluindo a árvore traqueobrônquica. Em sua forma primária é mais freqüente em mulheres acima de 50 anos. A forma secundária, geralmente associada a artrite reumatóide, ocorre em grupos populacionais mais heterogêneos. A freqüência de envolvimento pulmonar varia de 9% a 60%<sup>(4,36,54)</sup>. Alterações ventilatórias restritivas e obstructivas podem ser encontradas em cerca de 60% dos pacientes com síndrome de Sjögren, sendo estas mais sensíveis na detecção do envolvimento pulmonar do que os achados radiológicos<sup>(17)</sup>. Envolvimento pulmonar pode ser detectado pelo radiograma de tórax em pacientes assintomáticos em 15% dos casos<sup>(36)</sup>.

As lesões pulmonares freqüentemente observadas na síndrome de Sjögren são representadas por broncopneumonias, bronquiectasias, infiltrado linfocitário peribronquiolar, BOPO, grande variedade de lesões linfóides e fibrose intersticial difusa com padrão PIU<sup>(1,2,4,36,52,54,55)</sup>. O espectro de lesões linfóides encontradas varia de hiperplasia do tecido linfóide associado a mucosas, pneumonia intersticial crônica discreta, PIL, pseudolinfomas e linfomas malignos<sup>(1,36,52,54,55)</sup>. Gardiner *et al.*<sup>(54)</sup>, em espécimes de biópsia transbrônquica de pacientes com síndrome de Sjögren, relatam como achado mais freqüente o infiltrado linfocítico peribronquiolar. A fibrose pulmonar difusa com padrão PIU é relatada em associação com a síndrome de Sjögren<sup>(36,54)</sup>. Em estudo realizado por Strimlan *et al.*<sup>(36)</sup> em 343 pacientes com síndrome de Sjögren, mais de 40% daqueles com anormalidades pulmonares apresentavam alguma evidência clínica ou patológica de doença intersticial difusa. Um achado histopatológico comum é a associação de doença intersticial com pneumonia intersticial linfocítica, que pode progredir para fibrose pulmonar ou linfoma maligno<sup>(52)</sup>.

Alveolite linfocítica de células T detectada pelo lavado broncoalveolar é freqüente em pacientes com síndrome de Sjögren<sup>(54,56)</sup>. Dalavanga *et al.*<sup>(56)</sup> mostraram que cerca de metade dos pacientes com síndrome de Sjögren primária

apresentavam linfocitose maior que 15% no LBA; manifestavam mais freqüentemente tosse, dispnéia, doença intersticial pulmonar radiográfica e evidências funcionais de doença pulmonar em relação aos pacientes com celularidade mais baixa.

Cairns *et al.*<sup>(57)</sup>, baseados em dados de provas de função pulmonar, lavado broncoalveolar e cintilografia por gálio, referem maior freqüência de doença pulmonar e síndrome de Sjögren, principalmente bronquiolites; esta associação é maior do que em outras doenças do colágeno em que esta síndrome não esta presente. Espessamento e derrames pleurais são relatados<sup>(36,54)</sup>. Amiloidose é complicação pulmonar na síndrome de Sjögren e pode estar associada a PIL<sup>(36)</sup>.

#### *Doença mista do tecido conectivo (DMTC)*

O termo doença mista do tecido conectivo é usado para descrever pacientes que têm manifestações clínicas de LES, polimiosite e esclerodermia que apresentam no soro anticorpo específico ao antígeno nuclear extraível (ENA). Lesões pulmonares associadas a DMTC são semelhantes às observadas no LES, esclerodermia e dermato/polimiosite<sup>(1,2)</sup>. A mais comum forma de doença pulmonar encontrada na DMTC é a fibrose intersticial pulmonar lembrando PIU<sup>(1,4,52,56,58)</sup>. Embora com apresentação clínica semelhante à dos pacientes com LES, nos achados de microscopia eletrônica e imunofluorescência encontrados na doença intersticial pulmonar associada a DMTC não são observados depósitos de imunocomplexos<sup>(44)</sup>.

#### *Espandilite anquilosante*

Espandilite anquilosante é uma doença inflamatória crônica soronegativa comprometendo as articulações sacroilíacas, podendo também afetar outras articulações do esqueleto. O início dos sintomas ocorre entre 15 e 30 anos e a imensa maioria dos acometidos é de homens<sup>(2,4)</sup>. HLA-B<sub>27</sub> pode ser identificado em 90% a 95% dos pacientes<sup>(1,2,4)</sup>. Envolvimento pleuropulmonar varia de 0 a 30%<sup>(4,59)</sup>; entretanto, Rosenow *et al.*<sup>(60)</sup>, em revisão de 2.080 pacientes com espandilite anquilosante, relatam que 28 apresentavam alterações pulmonares (incidência de somente 1,3%); a alteração mais freqüentemente observada pelos autores foi a lesão fibrobolhosa do lobo superior.

Manifestações respiratórias encontradas na espandilite anquilosante são representadas principalmente por dois tipos de lesões: doença fibrobolhosa do lobo superior e restrição da parede torácica<sup>(1,2,4,59,60)</sup>.

Bronquiolite obliterante constritiva com completa oclusão do lume bronquiolar tem sido relatada em associação com a espandilite anquilosante<sup>(10)</sup>.

#### AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Rimarcos Gomes Ferreira, pela autorização das fotos de nº 7 e 8, e às Sras. Iraci F. Moraes e Vânia Sabino, pelo trabalho de digitação.

#### REFERÊNCIAS

1. Widemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med* 1989;10:677-722.
2. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Respir Dis* 1979;119:471-503.
3. Rennard SI, Klassen L. Pathogenesis of airway, alveolar, an interstitial lesions. In: Cannon GW, Zimmerman GA, eds. *The lung in rheumatic diseases*. New York: Marcel Dekker, 1990;3-25 (Lung biology in health and disease, 45).
4. Travis WD, Koss MN, Ferrans VJ. The lung in connective tissue disorders. In: Hasleton PS, ed. *Spencer's pathology of the lung*. 5th ed. 1996; 803-834.
5. Colby TV, Myers JL. Clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans, including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Dis* 1992;13:119-133.
6. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse pan-bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:611-622.
7. Wells AV, du Bois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med* 1993; 4:655-666.
8. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:770-777.
9. Van Thiel RJ, van der Burg S, Groot AD, Nossent GD, Wills SH. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1991;4:905-911.
10. Hakala M, Pääkkö P, Sutinen S, Huhti E, Koivisto O, Tarkka M. Association of bronchiolitis with connective tissue disorders. *Ann Rheum Dis* 1986;45:656-662.
11. Fayemi AO. Pulmonary vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol* 1976;65:284-290.
12. Kay J M, Banik S. Unexplained pulmonary hypertension with pulmonary arteritis in rheumatoid disease. *Br J Dis Chest* 1997;71:53-59.
13. Young RH, Mark GJ. Pulmonary vascular changes in scleroderma. *Am J Med* 1978;64:998-1004.
14. Lakhnani S, Lie JT, Conn DL, Martin WJ. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases. *Ann Rheum Dis* 1987;46:23-29.
15. Katzenstein ALA, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:136-147.
16. Eisenberg H. The interstitial lung diseases associated with the collagen-vascular disorders. *Clin Chest Med* 1982;3:565-578.
17. Grubben MJAL, Kerstens PJSM et al. Pleuro-pulmonary involvement in patients with connective tissue disease. The role of open lung biopsy. *Neth J Med* 1993;43:269-276.
18. Flint A, Colby TV. The interstitial pneumonias. In: *Surgical pathology of diffuse infiltrative lung disease*. Orlando, Florida: Grune & Stratton 1987; 106-121.
19. Kuhn C. The pathogenesis of pulmonary fibrosis. In: Churg A., Katzenstein ALA, eds. *The lung current concepts*. Baltimore: Williams & Wilkins 1993;78-92.
20. Saganuma H, Sato A, Tamura R, Chida K. Enhanced migration of fibroblasts derived from lungs with fibrotic lesions. *Thorax* 1995;50:984-989.
21. Katzenstein ALA. Idiopathic interstitial pneumonia: classification and diagnosis. In: Churg A, Katzenstein ALA, eds. *The lung current concepts*. Baltimore: Williams & Wilkins 1993;1-31.
22. Flint A, Colby TV. Diffuse alveolar damage. In: \_\_\_\_\_ *Surgical pathology of diffuse infiltrative lung disease*. Orlando, Florida: Grune & Stratton 1987;91-105.

23. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 1992(suppl);102:2S-6S.
24. Lynch DA. Imaging of small airways diseases. *Clin Chest Med* 1993; 14:623-634.
25. Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102:38s-43s.
26. Kitaichi M. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102:44s-49s.
27. Flint A, Colby TV. Malignant neoplasms. In: \_\_\_\_\_ Surgical pathology of diffuse infiltrative lung disease. Orlando, Flórida: Grune & Stratton, 1987; 186-203.
28. Travis WD, Fox CH, Devaney KO et al. Lymphoid pneumonitis in 50 adult patients infected with the human immunodeficiency virus: lymphocytic interstitial pneumonitis versus nonspecific interstitial pneumonitis. *Hum Pathol* 1992;23:529-541.
29. Travis WD, Pittaluga S, Lipschik GY et al. Atypical pathologic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome. Review of 123 lung biopsies from 76 patients with emphasis on cystis vascular invasion, vasculitis, and granulomas. *Am J Surg Pathol* 1990;14:615-625.
30. Müller NC, Miller R. Diffuse pulmonary hemorrhage. *Radiol Clin North Am* 1991;29:965-971.
31. Primack SL, Miller RR, Müller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic and imaging features. *AJR* 1995;164:295-300.
32. Sanchez-Guerrero J, Cesarman G, Alarcón-Segovia D. Massive pulmonary hemorrhage in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1989; 16:1132-1134.
33. Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 84;14:60-76.
34. Silver RM, Miller KS. Lung involvement in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:199-216.
35. Benharoch D, Sukenik S, Sacks M. Bronchioloalveolar carcinoma and generalized amyloidosis complicating progressive systemic sclerosis. *Hum Pathol* 1992;23:839-841.
36. Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, Harrison Jr EG. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976;70:354-361.
37. Gordon DA, Broder I, Hyland RH. Rheumatoid arthritis. In: Cannon GW, Zimmerman GA, eds. *The lung in rheumatic diseases*. New York: Marcel Dekker, 1990;229-259 (Lung biology in health and disease, 45).
38. Roschmann RA, Rothemberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987;16:174-185.
39. Gilligan DM, O'Connor CM, Ward K, Moloney D, Bresnihan B, Fitzgerald MX. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax* 1990;45:591-596.
40. Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest* 1988;93:114-118.
41. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981;71:791-798.
42. Gross M, Esterely JR, Earle RH. Pulmonary alterations in systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:572-577.
43. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine* 1974;54:397-409.
44. Deheinzelin D, Kairalla RA, Barbas Filho JV et al. Acute interstitial lung infiltrate in systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(part 2):A 815 (abstract).
45. Wiener-Konish JP, Solinger AM, Warnock ML, Churg A, Ordonez N, Golden JA. Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:499-503.
46. Gammon RB, Bridges TA, Al-Nezier H, Alexander CB, Kennedy JL. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1992;102:1171-1174.
47. Yum MN, Ziegler JR, Walker PD, Ridolfo AS, Brashear RE. Pseudolymphoma of the lung in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1979;66:172-176.
48. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 1969;46:428-440.
49. Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, Takeuchi N, Yamagami H, Tomiyama N, Kondoh H, Kido S, Arisawa J, Kozuka T. High-resolution CT and pulmonary function tests in collagen vascular disease: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 1994;18:113-121.
50. Bridges AJ, Hsu KC, Dias-Arias AA, Chechani V. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and scleroderma. *J Rheumatol* 1992;19: 1136-1140.
51. Takizawa H, Shiga J, Moroi Y, Miyachi S, Nishiwaki M, Miyamoto T. Interstitial lung disease in dermatomyositis: clinicopathological study. *J Rheumatol* 1987;14:102-107.
52. Elstad MR. Lung biopsy, bronchoalveolar lavage, and gallium scanning. In: Cannon GW, Zimmerman GA, eds. *The lung in rheumatic diseases*. New York: Marcel Dekker, 1990;117-143 (Lung biology in health and disease, 45).
53. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:727-733.
54. Gardiner P, Ward C, Allison A et al. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:831-837.
55. Deheinzelin D, Capelozzi V, Kairalla RA et al. Interstitial lung disease (ILD) in primary Sjögren's syndrome (SS). Clinico-pathological evaluation and response to treatment. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(part 2): A217.
56. Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Moutsopoulos HM. Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Chest* 1991;99:1394-1397.
57. Cairns D, Shelley L, Burke WMJ et al. The differing patterns of interstitial lung involvement in connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1992; 19:1089-1095.
58. Prakash VUBS, Luthra HS, Divertie MB. Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Mayo Clin Proc* 1985;60:813-821.
59. Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18:277-281.
60. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977;52:641-649.