Romy Beatriz Christmann de Souza

**Fibrose centrilobular (FCL): um padrão histológico pulmonar distinto em
pacientes com esclerose sistêmica e doença intersticial pulmonar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Reumatologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Eloisa da Silva Dutra de Oliveira Bonfá

SÃO PAULO

2006

Ao meu marido **Carlos Eduardo Selonke de Souza** cujo amor e apoio incondicional tornou possível mais esta conquista.

Aos meus pais, **Araldo e Ruth**, e irmão **Leandro** pelo intenso amor e incentivo na realização dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

À **Profª Drª Eloisa da Silva Dutra de Oliveira Bonfá**, Titular da Disciplina de Reumatologia da FMUSP, por sua dedicação à reumatologia e à pesquisa, pela imensa contribuição na minha formação acadêmica nestes anos de convivência e por acreditar e me orientar neste gratificante projeto.

À **Drª Claudia Teresa Lobato Borges**, pela co-orientação deste estudo, por sua grande amizade, pelo excelente ensino da clínica reumatológica, e por compartilhar várias fases da minha vida pessoal e profissional.

À **Profª Drª Vera Lucia Capelozzi**, pela sua essencial colaboração neste projeto, por sua amizade e ensino da patologia pulmonar.

Ao **Dr Ronaldo Kairalla**, pela sua importante contribuição e incentivo na realização deste trabalho.

Ao **Dr. Edwin Parra**, pelo auxílio e ensino da patologia pulmonar durante todo o projeto.

Às secretárias da reumatologia: **Claudia, Fátima, Iná e Marta** e do ambulatório: **Cristina e Denise**, por auxiliarem e compartilharem minha rotina.

A **Creusa Dalbó**, pelo ensino estatístico.

A toda equipe de **Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da FMUSP**, pois sem eles o projeto não estaria finalizado.

A toda equipe de **Prova de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da FMUSP** pelo apoio e agilidade na realização dos exames.

A toda equipe da **Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP** pelo apoio na realização dos exames.

A toda equipe de **Enfermagem do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP** por participarem ativamente na recuperação dos pacientes.

A todos os **Residentes de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP** pela ajuda e carinho no cuidado dos pacientes.

Aos **pacientes**, razão do estudo, por participarem e acreditarem no desenvolvimento da pesquisa.

In memoriam, ao **Dr. Jorge Kavakama**, cuja participação foi essencial para a finalização deste projeto.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado *de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo *com List of Journals Indexed in Index Medicus.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Biópsia Pulmonar: Fibrose Centrilobular (FCL) _____ 33, 34

Figura 2: Biópsia Pulmonar: Fibrose Centrilobular associada à Pneumonia Intersticial Não-específica (FCL+NSIP)_____ 35

Figura 3: Biópsia Pulmonar: Pneumonia Intersticial Não-específica (NSIP)_____ 36, 37

Figura 4: TCAR_____ 38, 39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Lesão broncocêntrica e conteúdo intraluminal basofílico nos três grupos histopatológicos de pacientes com ES_____ 40

Tabela 2: Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos três grupos histopatológicos de pacientes com ES_____ 41

Tabela 3: Prova de Função Pulmonar dos três grupos histopatológicos de pacientes com ES_____ 42

Tabela 4: Achados tomográficos dos três grupos histopatológicos de pacientes com ES_____ 43

LISTA DE ABREVIATURAS

FCL= Fibrose Centrilobular

DIP= Doença Intersticial Pulmonar

ES= Esclerose Sistêmica

NSIP= Pneumonia Intersticial Não-específica

UIP= Pneumonia Intersticial Usual

RGE= Refluxo Gastro-esofágico

TCAR= Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

ERM= Escore de Rodnan Modificado

PFP= Prova de Função Pulmonar

HE= Hematoxilina & Eosina

DCO= Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono

CVF= Capacidade Vital Forçada

VEF1= Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

VEF1/CVF= Relação entre os dois valores

EDA= Endoscopia Digestiva Alta

DP= Desvio Padrão

HP= Hipertensão Pulmonar

BR-DIP= Bronquiolite Respiratória associada à Doença Intersticial Pulmonar

FCL+NSIP= Fibrose Centrilobular associado a Pneumonia Intersticial Não-específica

CPT= Capacidade Pulmonar Total

RESUMO

Souza RBC. Fibrose centrilobular (FCL): um padrão histológico pulmonar distinto em pacientes com esclerose sistêmica e doença intersticial pulmonar. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

Objetivos: A FCL é um novo padrão de doença intersticial pulmonar idiopática associado ao refluxo gastro-esofágico. Nós investigamos sua presença na ES com envolvimento pulmonar.

Métodos: 28 pacientes com ES foram submetidos à biópsia pulmonar a céu aberto. As amostras foram classificadas conforme o novo consenso de classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas e de acordo com os critérios do padrão FCL. Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax, prova de função pulmonar (PFP), esofagograma de contraste e/ou endoscopia digestiva alta também foram realizadas.

Resultados: Na ES, o padrão NSIP (67,8%) e a FCL (75%) foram os padrões mais frequentemente encontrados e na maioria dos casos, eles co-existiam. Todos, exceto um paciente com FCL tinha a característica distribuição broncocêntrica das lesões, sendo mais extensa nos casos com FCL isolada ($p=0,001$). Da mesma forma, o conteúdo basofílico foi mais freqüente nos pacientes com FCL e completamente ausente no grupo NSIP ($p<0,001$). Na TCAR, a distribuição central do envolvimento pulmonar foi o achado mais prevalente nos pacientes com FCL isolada (57,14%) contrastando com a

predominância do padrão periférico nos outros grupos ($p=0,02$). Além disso, uma tendência quanto à distribuição segmentar na TCAR foi observada no grupo com FCL isolada (85,71%) e FCL+NSIP (71,43%), enquanto que 80% dos pacientes com NSIP tinham uma distribuição difusa das lesões pulmonares ($p=0,08$). Anormalidades esofágicas foram um achado quase universal.

Conclusão: Está é a primeira descrição de fibrose centrilobular em pacientes com ES e envolvimento pulmonar. Este padrão tem características histológicas e tomográficas distintas e a identificação deste subgrupo de pacientes irá certamente contribuir para uma melhor abordagem terapêutica.

SUMMARY

Souza RBC. Centrilobular fibrosis (CLF): a distinct histological pattern in systemic sclerosis with interstitial lung disease (ILD). [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

Objectives: CLF is a new histological pattern of idiopathic ILD associated to esophageal reflux. We have investigated its presence in SSc with lung involvement.

Methods: 28 SSc patients were submitted to open lung biopsy. The specimens were classified according to the new consensus classification of idiopathic interstitial pneumonia and to the diagnostic criteria for CLF. High Resolution Computer Tomography (HRCT), Pulmonary Function Tests (PFT), contrast esophagogram and/or upper digestive endoscopy were also performed.

Main Results: In SSc, the NSIP (67.8%) and the centrilobular (75%) patterns were the most frequent and in the majority of the cases, they co-existed. All, except one patient with CLF had the characteristic bronchocentric distribution and this lesion was more extensive in those with isolated CLF ($p=0.01$). Likewise, the basophilic content was more frequent in patients with CLF and completely absent in NSIP group ($p<0.001$). The central distribution of lung involvement on HRCT was the most prevalent finding in patients with isolated CLF (57.14%) contrasting with the predominant peripheral pattern in the other groups ($p=0.02$). Moreover, a trend towards a patchy distribution on HRCT was

observed for CLF group (85.71%) and CLF+NSIP group (71.43%) whereas 80% of the NSIP group had diffuse distribution ($p=0.08$). Esophageal abnormalities were almost a universal finding.

Conclusions: This is the first report of centrilobular fibrosis in SSc patients with lung involvement. This new pattern has distinct histological and tomographic features. The identification of this subgroup of patients will certainly contribute for a more appropriate therapeutic approach.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas

Resumo

Summary

INTRODUÇÃO	15
OBJETIVOS.....	18
PACIENTES E MÉTODOS	20
Classificação Histológica Pulmonar.....	22
Tomografia Computadorizada de Alta Resolução	23
Prova de Função Pulmonar	24
Investigação do Trato Gastrointestinal	25
Análise dos dados	25
RESULTADOS	26
Características Histológicas.....	27
Características Clínicas	28
Prova de Função Pulmonar	29
Tomografia Computadorizada de Torax de Alta Resolução	30
Trato Gastrointestinal.....	31
DISCUSSÃO	44

CONCLUSÕES.....	48
ANEXO	50
REFERÊNCIAS	52

O envolvimento pulmonar, especificamente, a doença intersticial pulmonar (DIP) é altamente prevalente na Esclerose sistêmica (ES), responsável pela alta morbidade e sendo considerada a principal causa de morte em cinco anos de doença (1-5).

Os padrões histológicos descritos na ES seguem a classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas (9-11). Na ES, o padrão histológico pulmonar mais encontrado é a pneumonia intersticial não-específica (NSIP), e mais raramente a pneumonia intersticial usual (UIP) (6-8).

Da mesma forma que o pulmão, o esôfago é freqüentemente comprometido na ES. A dismotilidade esofágica, a diminuição da pressão do esfíncter inferior e o refluxo gastro-esofágico (RGE) são achados tão freqüentes que levanta a possibilidade de que possa haver uma relação de causa-efeito. De fato, o RGE está associado a uma alta prevalência de DIP e piora da função pulmonar na ES (12-16).

A hipótese de que o refluxo de conteúdo gástrico na via aérea possa causar fibrose intersticial foi aventada por vários investigadores em modelos experimentais e em outras doenças (17-21). Moran et al (17) mostrou em um modelo animal que o RGE pode causar uma lesão inflamatória e fibrose, similar àquelas observadas na DIP. Além disso, outros estudos demonstraram que o RGE induz à lesão pulmonar em doenças como asma, bronquiectasia e pneumonia recorrente aguda (18-21). Reforçando esta hipótese, houve melhora dos parâmetros clínicos e funcionais após o correto tratamento do RGE nestes pacientes (22, 23).

Neste sentido, a descrição do novo padrão de pneumonia intersticial idiopática, denominado fibrose centrilobular, distinto da NSIP e UIP e possivelmente associada ao RGE é de grande interesse (24). A distribuição predominantemente broncocêntrica, associada à presença de um conteúdo basofílico intraluminal reforça o envolvimento do RGE nesta lesão.

Nós, então, analisamos prospectivamente se a fibrose centrilobular é uma nova entidade de DIP na Esclerose Sistêmica devido a expressiva associação entre o envolvimento pulmonar e a presença de refluxo gastroesofágico nesta doença (25, 26).

OBJETIVOS

Identificar prospectivamente a presença ou ausência do padrão histológico fibrose centrilobular (FCL) em pacientes com Esclerose Sistêmica e doença intersticial pulmonar, utilizando como método a biópsia pulmonar a céu aberto.

A partir desse achado correlacionar:

1. Com os outros padrões histológicos pulmonares encontrados e já descritos na ES;
2. Com os achados clínicos, tomográficos e funcionais pulmonares;
3. Com a presença e o grau da doença esofágica, especificamente o refluxo gastro-esofágico.

PACIENTES E MÉTODOS

Entre janeiro de 2002 e julho de 2004, 28 pacientes consecutivas com esclerose sistêmica (ES) e doença intersticial pulmonar (DIP) na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) (27) foram submetidas à biópsia pulmonar a céu aberto no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Todas as pacientes eram mulheres com média de idade de $44,89 \pm 8,74$ anos e que preenchiam os critérios diagnósticos de ES conforme os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (28) e seu subtipo de doença definido como limitada ou difusa conforme os critérios de Lê Roy et al (29).

Foram considerados como critérios de exclusão pacientes abaixo de 18 e acima de 65 anos de idade, presença de gravidez, história de neoplasia, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras doenças auto-imunes associadas.

A biópsia pulmonar a céu aberto foi realizada por toracotomia tradicional e tamanhos similares de amostras foram obtidas dos lóbulos inferiores direitos. O cirurgião foi orientado a retirar o material da biópsia de áreas com opacidade em vidro-fosco e/ou reticular, conforme a TCAR, e evitar áreas de faveolamento.

Uma extensa análise do histórico clínico dos pacientes permitiu uma informação confiável quanto ao início e tipo dos sintomas, início das queixas respiratórias e sintomas gastro-esofágicos. A queixa de dispnéia foi classificada como presente ou ausente.

A duração da doença foi estabelecida pelo início do fenômeno de Raynaud. Fumantes ativos, ex-fumantes (história de tabagismo de pelo menos

1 cigarro/dia por no mínimo 1 ano e que pararam de fumar por pelo menos 3 meses) e não-fumantes foram identificados.

Durante a avaliação reumatológica, foi aplicado o Escore de Rodnan Modificado (ERM), que gradua o envolvimento cutâneo de 0=normal a 3=espessamento intenso, em 17 partes do corpo com máxima graduação de 51 pontos (30).

Todos os pacientes foram submetidos a TCAR e Prova de Função Pulmonar (PFP) completa durante o período de até 3 meses antes da biópsia. Testes esofágicos (exame contrastado de esôfago e/ou endoscopia digestiva alta) foram realizados conforme protocolo de rotina ambulatorial. Todos os pacientes assinaram o consentimento livre e esclarecido e o trabalho foi aprovado pelo Comitê de Comissão de Ética Local.

Classificação Histológica Pulmonar

Um patologista especializado em doenças pulmonares, cego quanto a aspectos clínicos dos pacientes, analisou as biópsias pulmonares e as classificou conforme o novo consenso internacional de classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas (9-11) e também conforme os critérios de FCL (24).

As biópsias foram rotineiramente fixadas em formol a 10% e coradas pela Hematoxilina & Eosina (HE). Além disso, os seguintes parâmetros histológicos foram analisados: desarranjo da arquitetura lobular, lesão

broncocêntrica, homogeneidade temporal, focos de fibroblastos, necrose/regeneração do epitélio brônquico, exposição da membrana basal, conteúdo intraluminal basofílico, corpos estranhos, metaplasia escamosa, dano alveolar difuso, edema, descamação alveolar e bronquiectasia/ductasia. Sinais de hipertensão vascular foram classificados como presente ou ausente. Na avaliação das características descritas acima, um escore semiquantitativo foi aplicado e graduado como: ausente, presente em até 25%, presente em 26 a 75% e presente em mais de 75% do parênquima pulmonar.

Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

Um radiologista especializado em tórax e um pneumologista especializado em doenças intersticiais pulmonares, cegos quanto a aspectos clínicos, analisaram as imagens de forma randômica e independente. A TCAR foi realizada com 1,0 – 1,5 mm de colimação, com 10 mm de intervalo do ápice a base, com o paciente em decúbito ventral durante o final da inspiração. As imagens foram reconstruídas usando um algoritmo de frequência de alta resolução espacial e fotografadas em janelas apropriadas para o parênquima pulmonar.

A TCAR foi analisada em 3 regiões de parênquima pulmonar pré-estabelecidas (ápices, porções médias e bases). Todas as 3 áreas foram analisadas quanto a presença de 5 padrões tomográficos (vidro-fosco, consolidação, reticular, favo-de-mel e bronquiectasia). A extensão de cada

padrão em cada nível analisado foi definida como ausente, até 25%, 25-50%, 50-75% e mais de 75% de envolvimento do parênquima pulmonar. O padrão tomográfico pulmonar mais predominante do total das imagens pulmonares analisadas foi também definido.

A distribuição predominante das lesões foi classificada como periférica ou central, e difusa ou segmentar. Além disso, os observadores determinaram a presença de dilatação esofágica e sinais indiretos de hipertensão pulmonar. Ao final, os examinadores indicavam qual o padrão histológico pulmonar mais provável sugerido pelas imagens analisadas. O grau de concordância entre os observadores foi calculado pelo método *kappa*.

Prova de Função Pulmonar

A função pulmonar foi avaliada pela espirometria, determinação dos volumes pulmonares e pela capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO) realizada pelo aparelho Collins GS (Collins Medical®).

Os parâmetros de função pulmonar incluídos foram a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a relação entre VEF1/CVF medidos pela espirometria. A capacidade pulmonar total e o volume residual foram determinados pela técnica de diluição do Hélio. A DCO foi analisada pelo método de respiração única. Os resultados destes testes foram expressos pelos valores preditos conforme idade, sexo e altura de acordo com os critérios da Sociedade Torácica Americana (31). A DCO foi

corrigida pela hemoglobina dosada na época da realização do teste de função pulmonar (32).

Investigação do Trato Gastrointestinal

Todos os pacientes, no período de no máximo 2 anos da realização da biópsia pulmonar, foram investigados quanto ao envolvimento esofágico pelo esofagograma de contraste e/ou endoscopia digestiva alta (EDA).

Análise dos dados

Os dados estão expressos em média $\pm$ desvio padrão (DP). Valor de p menor que 0,05 foi utilizado como significativo. Comparações entre grupos foram feitas com teste T exato de Fischer. Análises de dados não-paramétricos foram feitas pelo método de *Kruskal-Wallis*.

RESULTADOS

Os padrões NSIP e fibrose centrilobular (FCL) foram os achados histopatológicos mais predominantes nos pacientes, observados em 67,8% e 75%, respectivamente. Em 14 pacientes estes dois padrões co-existiam (FCL+NSIP). Apenas 7 pacientes apresentavam o padrão FCL isolado e 5 pacientes tinham o padrão NSIP sozinho. Além disso, um paciente (3,6%) apresentava hipertensão pulmonar isolada (HP), e outro (3,6%) foi definido como bronquiolite respiratória associada a DIP (BR-DIP) pelo tabaco. Nenhum foi classificado como UIP.

Estes dois últimos casos foram excluídos da análise final e os 26 pacientes restantes foram divididos em 3 grupos (FCL, FCL+NSIP e NSIP) e seus dados foram analisados.

Características Histológicas

Todos os 7 pacientes com o padrão histopatológico de FCL tinham uma distribuição broncocêntrica das lesões (Figura 1A). De modo semelhante, 13/14 (92,86%) dos pacientes com FCL associado a NSIP também apresentavam esta mesma característica (Figura 2A). A baixa frequência deste achado histopatológico nos 5 pacientes com NSIP (60%) não permitiu que este dado fosse significativo, $p=0,13$. (Tabela 1). De maneira interessante, a extensão desta broncocentricidade foi distinta entre os três grupos, com uma clara predominância da forma intensa nos pacientes com FCL (42,86%) contrastando

com uma lesão leve de forma uniforme no grupo NSIP (100%), $p=0,01$ (Tabela 1). Como esperado, a lesão periférica ou subpleural foi ausente em 100% dos casos de FCL, comparado com uma frequência de 60% no grupo NSIP (Figura 3A e 3B) e 35,7% no grupo FCL+NSIP ($p=0,02$).

O conteúdo intraluminal basofílico também conseguiu separar os três grupos. Na verdade, todos os 7 pacientes com FCL isolada (Figura 1B) apresentavam esta característica contrastando com uma completa ausência deste parâmetro no grupo NSIP ($p<0,001$) (Tabela 1). Além disso, foi observada uma alta frequência de corpos estranhos nos pacientes com FCL isolada (42,86%) quando comparada com o grupo FCL+NSIP (14,29%) e NSIP isolado (ausente), porém sem diferença estatística ($p=0,21$).

Não houve diferenças entre os grupos na observação de outras características histopatológicas como o desarranjo da arquitetura lobular, homogeneidade temporal, focos de fibroblastos, necrose/regeneração do epitélio brônquico, exposição da membrana basal, metaplasia escamosa, dano alveolar difuso, edema, sinais de hipertensão vascular, descamação alveolar e bronquiectasia/ductasia.

Características Clínicas

A Tabela 2 mostra que os três grupos eram muito homogêneos quanto à idade e duração de doença ($p=0,67$ e $0,83$, respectivamente). Não houve diferenças na frequência da forma limitada da ES sendo encontrada de maneira

similar no grupo FCL (51,14%), FCL+NSIP (50%) e NSIP (20%); $p=0,44$. Além do mais, a ocorrência de anticorpo anti-ScL-70 foi semelhante entre os grupos analisados (57% para FCL, 36% para FCL+NSIP e 40% para NSIP; $p=0,77$). O escore da pele (ERM) foi similar entre os padrões histológicos ($p=0,12$). A avaliação do sistema gastrintestinal revelou uma alta prevalência de dismotilidade e/ou esofagite nos grupos e sem diferença estatística entre eles; $p=1,00$. Da mesma forma, a duração dos sintomas de RGE foi semelhante entre os grupos ($p=0,45$). A duração da dispnéia foi comparável entre os subtipos histológicos ($p=0,84$); assim como a presença de fumantes ativos e ex-fumantes, sendo observada de forma semelhante entre os grupos (ausente em FCL; 21,43% para FCL+NSIP e 40% para NSIP; $p=0,35$).

Prova de Função Pulmonar

A aparente baixa porcentagem predita para os valores de CVF, VEF1 e CPT nos pacientes com os padrões histológicos FCL e misto (FCL+NSIP) quando comparada ao grupo NSIP não atingiu diferença estatística significativa ($p=0,36$, $p=0,23$ e $p=0,45$, respectivamente). A DCO foi similar entre os três grupos analisados ($p=0,90$), porém 7 pacientes não realizaram este teste (FCL+NSIP=5 pacientes, NSIP=2 pacientes) ou porque faltaram repetidamente ao exame ou por problemas técnicos associados a redução da abertura bucal (Tabela 3).

Tomografia Computadorizada de Torax de Alta Resolução

A concordância entre os dois examinadores na análise da TCAR com relação à extensão da doença ($kappa$ 0,71; $p<0,001$) e quanto a diagnóstico tomográfico final ($kappa$ 0,49; $P<0,001$) foi boa.

Aproximadamente 80% dos pacientes com NSIP e FCL+NSIP apresentavam um envolvimento pulmonar leve (até 25%) na TCAR enquanto 42,86% dos pacientes com FCL tinham uma extensão da lesão pulmonar mais extensa, porém sem diferença estatística, $p=0,48$ (Tabela 4). Além disso, os achados tomográficos mais graves, como a predominância dos padrões reticular e favo-de-mel, foram apenas observados nos grupos com FCL (FCL e FCL+NSIP) (Tabela 4), sendo a consolidação restrita aos pacientes com FCL isolada. Por outro lado, o padrão tomográfico mais predominante em todos os grupos avaliados foi o vidro-fosco, sem diferença estatística entre eles ($p=0,19$) (Tabela 4).

A análise da distribuição do envolvimento pulmonar na TCAR revelou que a distribuição central das lesões foi um achado mais prevalente no grupo com FCL isolada (57,14%) enquanto que o envolvimento periférico prevaleceu nos pacientes com FCL+NSIP (92,86%) e NSIP isolada (80%), $p=0,02$.

De modo similar, a classificação da lesão pulmonar em segmentar ou difusa mostrou uma predominância da primeira nos dois grupos de pacientes com FCL (Figura 4A), contrastando com uma distribuição difusa quase universal

no grupo NSIP isolado (Figura 4B); porém esta característica não atingiu significância estatística ($p=0,08$) (Tabela 4).

Reforçando este achado, em uma análise mais detalhada dos quatro pacientes com FCL isolada que tinham como padrão tomográfico predominante o vidro-fosco (Tabela 4), uma variável que poderia confundir com NSIP, revelou que todos tinham uma distribuição segmentar e três deles (75%) apresentavam lesão predominantemente central.

A análise histológica geral e o diagnóstico tomográfico final mostraram uma concordância em 85,7% para FCL isolada. O único caso onde houve discordância foi erroneamente definido como UIP. Com relação a NSIP, houve 80% de concordância, sendo que um paciente foi diagnosticado de forma equivocada como FCL por causa da sua distribuição segmentar e central das lesões, a despeito do predomínio do padrão vidro-fosco.

Todos os pacientes com FCL apresentavam dilatação esofágica na TCAR, porém este dado não foi diferente entre os grupos ($p=0,48$). Tabela 4.

Trato Gastrointestinal

Anormalidades esofágicas analisadas pelo esofagograma e/ou EDA foram detectadas em 90% dos 26 pacientes estudados, sem diferença estatística entre os três principais grupos (FCL: 100%, FCL+NSIP: 85,7% e NSIP: 100%; $p=1,0$) (Tabela 2). Observou-se que quatro (57%) dos sete

pacientes com FCL isolada apresentavam um grave envolvimento esofágico, caracterizado por uma grande dilatação esofágica (>3 cm de diâmetro) e RGE claramente evidenciado pelo esofagograma. Além disso, o único caso de esôfago de *Barret* e uma paciente que se submeteu à cirurgia de fundoplicatura foram exclusivamente encontrados neste subgrupo.

Figura 1 – Biópsia Pulmonar: Fibrose Centrilobular (FCL)

A) Padrão histológico da FCL caracterizado por distribuição broncocêntrica, desarranjo da arquitetura lobular com alargamento dos eixos broncovasculares. Observa-se ainda preenchimento da luz dos bronquíolos (BR) com conteúdo basofílico (setas). H&E 40X.

B) Detalhe do conteúdo basofílico intraluminal dos bronquíolos, caracterizado por corpos estranhos (setas) e imagens de cristais de colesterol (cabeças de seta) em fundo protéico amorfo. H&E 400X.

Figura 2 – Biópsia Pulmonar: Fibrose Centrilobular associada à Pneumonia Intersticial Não-específica (FCL+NSIP)

A) Padrão histológico caracterizado por heterogeneidade temporal com desarranjo da arquitetura lobular. Observa-se comprometimento fibroso do eixo bronco vascular (setas) (padrão FCL) e espessamento do interstício septal (cabeças de seta) (padrão NSIP). H&E 40X.

Figura 3 – Biópsia Pulmonar: Pneumonia Intersticial Não-específica (NSIP).

- A) Padrão histológico da NSIP caracterizada por heterogeneidade temporal. Observa-se espessamento difuso do interstício septal as custas de fibrose e de infiltrado inflamatório linfomononuclear. Ausência de conteúdo basofílico intraluminal. H&E 40X.

B) Detalhe do padrão histológico de NSIP caracterizando o espessamento fibroso intersticial e a hiperplasia de pneumócitos tipo II (setas). H&E 400X.

Figura 4 – TCAR

A) Fibrose Centrilobular (FCL): TCAR de uma paciente com FCL isolada. Nota-se a distribuição predominantemente segmentar (setas azuis) e central (setas vermelhas) da lesão pulmonar.

B) Pneumonia Intersticial Não-específica (NSIP): TCAR de uma paciente com NSIP isolada. Nota-se a distribuição predominantemente homogênea e periférica (setas amarelas) da lesão pulmonar.

Tabela 1. Lesão broncocêntrica e conteúdo intraluminal basofílico nos três grupos histopatológicos de pacientes com ES.

Histologia	FCL (n=7)	FCL+NSIP (n=14)	NSIP (n=5)	p
Lesão Broncocêntrica	7 (100%)	13 (92,86%)	3 (60%)	<i>0,13</i>
Extensão				
Ausente	0 (0%)	1 (7,14%)	2 (40%)	
Até 25%	2 (28,57%)	1 (7,14%)	3 (60%)	<i>0,01</i>
26 a 75%	2 (28,57%)	8 (57,14%)	0 (0%)	
Acima de 75%	3 (42,86%)	4 (28,57%)	0 (0%)	
Conteúdo Intraluminal Basofílico	7 (100%)	6 (42,86%)	0 (0%)	<i><0,001</i>
Extensão				
Ausente	0 (%)	8 (57,14%)	5 (100%)	
Até 25%	3 (42,86%)	3 (21,43%)	0 (0%)	<i>0,02</i>
26 a 75%	2 (28,57%)	2 (14,29%)	0 (0%)	
Acima de 75%	2 (28,57%)	1 (7,14%)	0 (0%)	

FCL= Fibrose Centrilobular. FCL+NSIP= Fibrose Centrilobular associado a NSIP.

NSIP= pneumonia intersticial não-específica. P<0,05 foi significativa.

Tabela 2. Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos três grupos histopatológicos de pacientes com ES.

Características Clínicas	FCL (n=7)	FCL+NSIP (n=14)	NSIP (n=5)	p
Idade (anos), (média ± DP)	44,71 ± 8,24	45,86 ± 9,71	41,80 ± 8,35	0,67
Duração de Doença (anos), (média ± DP)	14,00 ± 8,81	11,21 ± 8,95	12,00 ± 9,87	0,83
ES forma limitada, n (%)	4 (57,14%)	7 (50%)	1 (20%)	0,44
Scl70, n (%)	4 (57,14%)	5 (35,71%)	2 (40%)	0,77
ERM, (média ± DP)	10,71 ± 8,67	18,00 ± 13,66	25,40 ± 11,41	0,12
RGE sintomas (anos), (média ± DP)	4,86 ± 2,48	4,57 ± 4,40 §	6,00 ± 2,35	0,45
Dismotilidade Esofágica e/ou Esofagite, n (%)	7 (100%)	12 (85,7%)	5 (100%)	1,00
Dispneia (anos), (média ± DP)	4,71 ± 3,50	3,69 ± 2,25	4,00 ± 3,46 §§	0,84

DP= Desvio Padrão. FCL= Fibrose Centrilobular. FCL+NSIP= Fibrose Centrilobular associado a NSIP.

NSIP= pneumonia intersticial não-específica. RGE= Refluxo Gastro-esofágico.

Scl70= anticorpo anti-topoisomerase I. P<0,05 foi significativa. § 13 pacientes. §§ 4 pacientes.

Tabela 3. Prova de Função Pulmonar dos três grupos histopatológicos em pacientes com ES.

PFP (% do valor predito)	FCL (n=7) Média ± DP	FCL+NSIP (n=14) Média ± DP	NSIP (n=5) Média ± DP	p
CVF	63,00 ± 15,03	64,29 ± 12,83	72,20 ± 9,18	0,36
VEF1	67,43 ± 16,99	68,29 ± 13,34	76,60 ± 4,34	0,23
CPT	75,43 ± 14,82	78,13 ± 10,82	86,67 ± 2,52	0,45
DCO	57,29 ± 20,74	61,67 ± 16,48	57,33 ± 17,39	0,90
DCO-Hb	62,38 ± 23,65	68,58 ± 21,94	63,03 ± 18,29	0,88

PFP= Prova de Função Pulmonar. DP= Desvio Padrão. FCL= Fibrose Centrilobular. FCL+NSIP= Fibrose Centrilobular associada a NSIP. NSIP= pneumonia intersticial não-específica. CVF= Capacidade Vital Forçada. VEF1= Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo. CPT= Capacidade Pulmonar Total. DCO= Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono. DCO-Hb= valor de DCO corrigido pela hemoglobina. P<0,05 foi significativa.

Tabela 4. Achados tomográficos dos três grupos histopatológicos em pacientes com ES.

	FCL (n=7)	FCL+NSIP (n=14)	NSIP (n=5)	p
Extensão, n (%)				
até 25%	4(57,14%)	11 (78,57%)	4 (80%)	<i>0,48</i>
25-50%	2 (28,57%)	3 (21,43%)	1 (20%)	
50-75%	1 (14,29%)	0 (0%)	0 (0%)	
Padrão predominante, n (%)				
Vidro-fosco	4(57,14%)	12 (85,71%)	5 (100%)	<i>0,19</i>
Reticular	0 (0%)	1 (7,14%)	0 (0%)	
Favo-de-mel	1 (14,29%)	1 (7,14%)	0 (0%)	
Consolidação	2 (28,57%)	0 (0%)	0 (0%)	
Distribuição, n (%)				
Periférica	3 (42,86%)	13 (92,86%)	4 (80%)	<i>0,02</i>
Central	4 (57,14%)	1 (7,14%)	1 (20%)	
Difusa	1 (14,29%)	4 (28,57%)	4 (80%)	<i>0,08</i>
Segmentar	6 (85,71%)	10 (71,43%)	1 (20%)	

FCL= Fibrose Centrilobular. FCL+NSIP= Fibrose Centrilobular associada a NSIP.

NSIP= pneumonia intersticial não-específica. $p<0,05$ foi significativa. TCAR= Tomografia

Computadorizada de Alta Resolução.

DISCUSSÃO

Esta é a primeira descrição de FCL na doença intersticial pulmonar da esclerodermia, um padrão sabidamente associado ao RGE (24). Sendo o envolvimento pulmonar um dos mais importantes fatores de risco para a diminuição de sobrevida nesta doença (1, 2 e 5), a caracterização deste subgrupo de pacientes é de grande relevância.

Neste sentido, uma importante vantagem deste estudo é a análise histológica de maneira uniforme, incluindo o novo padrão de FCL (24). Além disso, a avaliação simultânea das características clínicas e radiológicas dos pacientes com ES está de acordo com as recomendações do novo critério Europeu e Americano para pneumonias intersticiais idiopáticas (9-11).

Destacamos que as duas principais características histológicas que são distintas da FCL (24) como a agressiva lesão centrada nos bronquíolos e a presença de conteúdo basofílico intraluminal, similar ao conteúdo gástrico, foram consistentemente observados em todos os pacientes com FCL isolada. Além do mais, metade destes pacientes também apresentavam corpos estranhos dentro da via aérea. Estas evidências suportam a teoria de que o refluxo gastro-esofágico pode ser um possível agente causal da FCL na ES.

Reforçando este achado, modelos experimentais de pneumonia aspirativa (17), autópsias de idosos com bronquiolite aspirativa (33) e biópsias de pacientes com pneumonia intersticial idiopática e RGE (34) mostraram lesões com predomínio de acometimento bronquiolar, similar às encontradas na FCL (24). Além disso, baixos volumes pulmonares (14) e redução da complacência pulmonar foram associadas ao RGE em pacientes com ES (12).

Ainda, a gravidade da lesão pulmonar foi correlacionada com a monitorização do pH esofágico e também com a gravidade do refluxo (13). Na verdade, quase todos os nossos pacientes com ES apresentaram envolvimento esofágico, e a maioria dos pacientes com FCL isolada tinha dismotilidade esofágica grave. Apesar de não realizarmos a monitorização do pH esofágico nestes pacientes, exame padrão-ouro para o RGE (35), a influência da dismotilidade esofágica na pneumonia intersticial idiopática (34, 36-40) e na DIP associada a doenças do colágeno (12-16) já foi exaustivamente demonstrada.

De forma interessante, a comparação do diagnóstico tomográfico final com o padrão histológico pulmonar encontrado, sugere que características tomográficas distintas podem ajudar a discriminar os pacientes com FCL. Neste sentido, exceto por um paciente, uma distribuição central e segmentar das lesões pulmonares foi somente observada em pacientes com FCL. Por outro lado, dentre os três pacientes com FCL e distribuição periférica das lesões, dois deles apresentavam uma típica segmentação deste envolvimento. O terceiro paciente apresentou lesões periféricas e difusas com intenso envolvimento pulmonar em favo-de-mel, lembrando o padrão UIP, não permitindo uma acurada avaliação da distribuição global da lesão. Ao contrário, a maioria dos pacientes com NSIP tinha distribuição periférica e difusa das lesões pulmonares, achados característicos deste padrão (9-11).

Os testes de função pulmonar não conseguiram distinguir os pacientes com FCL. A distribuição segmentar do envolvimento pulmonar foi associada a achados heterogêneos dos parâmetros funcionais pulmonares. Com relação ao

teste da DCO, exame mais importante para a monitoração da extensão deste envolvimento e da sobrevida (41-43), apenas três pacientes apresentavam restrição em grau intenso, incluindo o paciente com predomínio de favo-de-mel na TCAR. Da mesma forma, as queixas pulmonares também foram variáveis nos pacientes com FCL e não diferiram entre os grupos.

Ao contrário de Bouros (7) e Kim (8), não encontramos neste estudo o padrão histológico UIP. A explicação mais provável para esta discrepância é a rígida recomendação de evitar áreas de favo-de-mel na biópsia pulmonar, subestimando, portanto, a identificação concomitante de UIP nos casos analisados. Na verdade, um paciente tinha o favo-de-mel como padrão tomográfico predominante e foi classificado apenas como FCL.

A descrição de um novo padrão de DIP na ES com características tomográficas distintas abre um novo campo de investigação. Neste sentido, poderemos no futuro determinar se o tratamento específico contra o RGE irá melhorar o prognóstico em longo prazo dos pacientes com ES e fibrose centrilobular.

CONCLUSÕES

1. A fibrose centrilobular (FCL) é um novo padrão histológico de doença intersticial pulmonar na Esclerose Sistêmica.
2. Os padrões histológicos de pneumonia intersticial não-específica (NSIP) e a fibrose centrilobular (FCL) foram observados em 67,8% e 75% dos pacientes, respectivamente e a pneumonia intersticial usual (UIP) não foi encontrado em nenhum paciente.
3. Em 25% (7 pacientes) dos casos, a FCL ocorreu isoladamente.
4. Em 14 pacientes (50%), os dois padrões co-existiam (FCL+NSIP).
5. Os pacientes com FCL apresentam características tomográficas distintas com uma distribuição central e segmentar das lesões pulmonares.
6. As características clínicas, os sintomas de doença pulmonar e gastro-esofágica; e as provas de função pulmonar não ajudam a identificar os pacientes com ES e FCL.
7. O refluxo gastro-esofágico foi muito prevalente em todos os pacientes e não ajudou a diferenciar aqueles com FCL.

ANEXO

ANEXO: Consenso Internacional Multidisciplinar Classificatório das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas conforme as Sociedades Torácica Americana e Respiratória Européia (American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias).

ILD= Interstitial Lung Disease ou DIP= Doença Intersticial Pulmonar

PADRÃO HISTOLÓGICO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO
Pneumonia Intersticial Usual (UIP)	Fibrose Pulmonar Idiopática
Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP)	Pneumonia Intersticial Descamativa
Bronquiolite Respiratória (RB)	Bronquiolite Respiratória associada a ILD (RB-ILD)
Pneumonia Organizante (OP)	Pneumonia Organizante Criptogênica (antes BOOP)
Dano Alveolar Difuso (DAD)	Pneumonia Intersticial Aguda (AIP)
Pneumonia Intersticial Não-específica (NSIP)	Pneumonia Intersticial Não-específica
Pneumonia Intersticial Linfocítica (LIP)	Pneumonia Intersticial Linfocítica

REFERÊNCIAS

- 1) Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, Lima J, Vaque J, Vilardell M. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42(1):71-5.
- 2) Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Michet CJ, Kuwana M, Yasuoka H, van den Hoogen F, Te Boome L, van Laar JM, Verbeet NL, Matucci-Cerinic M, Georgountzos A, Moutsopoulos. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. 2005; 118(1):2-10.
- 3) Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1985; 28(7):759-67.
- 4) McCarthy DS, Baragar FD, Dhingra S, Sigurdson M, Sutherland JB, Rigby M, Martin L. The lungs in systemic sclerosis (scleroderma): a review and new information. *Semin Arthritis Rheum*. 1988; 17(4):271-83.
- 5) Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(12):2660-5.
- 6) Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Tokuda M, Yang Y, Yamadori I, Bandoh S, Ishida T, Takahara J, Ueda R. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(3):281-3.
- 7) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(12):1581-6.

- 8) Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Colby TV, Kitaichi M. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002; 19(2):121-7.
- 9) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(2 Pt 1):646-64.
- 10) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(2):277-304.
- 11) Veeraraghavan S, Nicholson AG, Wells AU. Lung fibrosis: new classifications and therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13(6):500-4.
- 12) Denis P, Ducrotte P, Pasquis P, Lefrancois R. Esophageal motility and pulmonary function in progressive systemic sclerosis. *Respiration.* 1981; 42(1):21-4.
- 13) Johnson DA, Drane WE, Curran J, Cattau EL Jr, Ciarleglio C, Khan A, Cotelingam J, Benjamin SB. Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis. A complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration? *Arch Intern Med.* 1989; 149(3):589-93.
- 14) Lock G, Pfeifer M, Straub RH, Zeuner M, Lang B, Scholmerich J, Holstege A. Association of esophageal dysfunction and

pulmonary function impairment in systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93(3):341-5.

- 15) Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Courtois H. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001; 45(4):346-54.
- 16) Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 2001; 111 Suppl 8A:41S-44S.
- 17) Moran TJ. Experimental aspiration pneumonia. IV. Inflammatory and reparative changes produced by intratracheal injections of autologous gastric juice and hydrochloric acid. *AMA Arch Pathol.* 1955; 60(2):122-9.
- 18) Donnelly RJ, Berrisford RG, Jack CI, Tran JA, Evans CC. Simultaneous tracheal and esophageal pH monitoring: investigating reflux-associated asthma. *Ann Thorac Surg.* 1993; 56(5):1029-33; discussion 1034.
- 19) Ducolone A, Vandevenne A, Jouin H, Grob JC, Coumaros D, Meyer C, Burghard G, Methlin G, Hollender L. Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135(2):327-32.
- 20) Mansfield LE. Gastroesophageal reflux and diseases of the respiratory tract: a review. *J Asthma.* 1989; 26(5):271-8.
- 21) Schnatz PF, Castell JA, Castell DO. Pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux: use of ambulatory pH monitoring to diagnose and to direct therapy. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91(9):1715-8.
- 22) Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med.* 1996; 100(4):395-405.

- 23) Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F, Sepulveda R, Pope CE 2nd. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest*. 1991; 99(6):1330-5.
- 24) de Carvalho ME, Kairalla RA, Capelozzi VL, Deheinzelin D, do Nascimento Saldiva PH, de Carvalho CR. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract*. 2002;198(9):577-83.
- 25) Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1994; 37(9):1265-82.
- 26) Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1994; 24(1):29-39.
- 27) Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1993; 48(4):334-8.
- 28) Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980; 23(5):581-90.
- 29) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988; 15(2):202-5.
- 30) Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA Jr, Masi AT, D'Angelo WA, Lachenbruch PA, Grau RG, Seibold JR. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1998; 25(1):84-8.

- 31) Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144(5):1202-18.
- 32) Cotes JE, Dabbs JM, Elwood PC, Hall AM, McDonald A, Saunders MJ. Iron-deficiency anaemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusion capacity) and ventilation and cardiac frequency during sub-maximal exercise. *Clin Sci.* 1972; 42(3):325-35.
- 33) Matsuse T, Oka T, Kida K, Fukuchi Y. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest.* 1996; 110(5):1289-93.
- 34) Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. *Chest.* 1976; 69(4):512-5.
- 35) Tutuian R. Update in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006; 15(3):243-7.
- 36) Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med.* 2003; 115 Suppl 3A:60S-64S.
- 37) Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(6):1804-8.
- 38) D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, Hutcheon M, Miller L, Darling G, Keshavjee S. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(4):1254-60.

- 39) Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest*. 2006; 129(3):794-800.
- 40) Raghu G, Freudenberg TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE 2nd, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006; 27(1):136-42.
- 41) Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, du Bois RM. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(7):1229-36.
- 42) Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cailles JB, Black CM, du Bois RM. Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155(5):1657-64.
- 43) Xaubet A, Agusti C, Luburich P, Roca J, Monton C, Ayuso MC, Barbera JA, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(2):431-6.