

Artigo original

Classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas: Perspectivas Para os Próximos Dez Anos

Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias: The Next Ten Years

Vera L. Capelozzi¹

RESUMO

A classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society* em 2002 incluiu sete entidades clínico-patológicas: fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica, pneumonia em organização criptogênica, pneumonia intersticial aguda, bronquiolite respiratória associada a doença pulmonar intersticial, pneumonia intersticial descamativa e pneumonia intersticial linfóide. Todavia, em 2002, muitas áreas de incerteza foram geradas, incluindo a exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática, a pneumonia intersticial não específica, diretrizes baseadas em evidências para o diagnóstico e gerenciamento da fibrose pulmonar idiopática, assim como as doenças com padrão de fibrose intersticial associada ao tabaco. O objetivo da presente revisão foi propor uma revisão dessa classificação para os próximos dez anos, incluindo o diagnóstico clínico, radiológico e patológico da pneumonia intersticial usual/fibrose pulmonar idiopática; a exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática, assim como de pneumonia intersticial não específica, doenças pulmonares intersticiais associadas ao tabaco, pneumonia em organização criptogênica e pneumonia intersticial aguda; pneumonias intersticiais idiopáticas raras, como pneumonia intersticial linfóide idiopática e fibroelastose pleuropulmonar idiopática limitada ao lobo superior; padrões histológicos raros, como pneumonia em organização aguda fibrinosa e padrões bronquiolocêntricos das pneumonias intersticiais idiopáticas; e pneumonias intersticiais idiopáticas genéticas, como as pneumonias intersticiais idiopáticas familiares (herdadas) e fibrose pulmonar associada a síndromes hereditárias.

Descritores: Pneumonias intersticiais idiopáticas/classificação; Pneumonias intersticiais idiopáticas/diagnóstico; Pneumonias intersticiais idiopáticas/fisiopatologia.

ABSTRACT

The 2002 American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification includes seven diseases, defined by their clinical, radiological, and pathological features: idiopathic pulmonary fibrosis, non-specific interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, acute interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, desquamative interstitial pneumonia, and lymphocytic interstitial pneumonia. The new classification system relies on multidisciplinary cooperation (among pathologists, radiologists, and pulmonologists) in order to accurately diagnose these disorders. However, areas of uncertainty remain: acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia; evidence-based guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis, as well as for that of smoking-related interstitial lung disease. The aim of this review is to propose a revised version of this classification for use over the next ten years, including the clinical, radiological, and pathological criteria for the diagnosis of the following: usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis; acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia; smoking-related interstitial lung diseases (respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, desquamative interstitial pneumonia, and interstitial fibrosis); cryptogenic organizing pneumonia and interstitial pneumonia; rare idiopathic interstitial pneumonias (idiopathic lymphocytic interstitial pneumonia and idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis limited to the upper lobes); rare histological patterns (acute fibrinous and organizing pneumonia and bronchiolar patterns of interstitial pneumonia); and genetic idiopathic interstitial pneumonias (familial idiopathic interstitial pneumonias and pulmonary fibrosis associated with hereditary syndromes).

Keywords: Idiopathic interstitial pneumonias/classification; Idiopathic interstitial pneumonias/diagnosis; Idiopathic interstitial pneumonias/physiopathology.

1. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
Apoio Financeiro: FAPESP (Processo 2011 12030 6), CNPq Processo: 474405/2008-7

Endereço para correspondência: Vera Luiza Capelozzi. Avenida Dr. Arnaldo, 455, sala 1143, Cerqueira César, CEP: 01246-903. São Paulo, SP, Brasil.
Tel: 55 11 3061-7427, Fax: 55 11 3064-2744. E-mail: vcapelozzi@lim05.fm.usp.br.

INTRODUÇÃO

Os objetivos maiores do Consenso Multidisciplinar da *American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)*, em 2012 (1), foram uniformizar a nomenclatura e estabelecer definições e critérios para o diagnóstico das pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs). Essa classificação inclui sete entidades clínico-patológicas: fibrose pulmonar idiopática (FPI), pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonia em organização criptogênica (POC), pneumonia intersticial aguda (PIA), bronquiolite respiratória (BR) associada a doença pulmonar intersticial (BR-DPI), pneumonia intersticial descamativa (PID) e pneumonia intersticial linfóide (PIL). Uma dinâmica interação entre patologistas, radiologistas e pneumologistas para o diagnóstico acurado dessas enfermidades foi enfatizada naquela classificação.

Todavia, em 2002, muitas áreas de incerteza foram geradas, e essas têm sido abordadas na literatura. Nos últimos dez anos, várias publicações abordaram algumas dessas áreas de incertezas, incluindo a exacerbação aguda da FPI (2), a PINE (3), diretrizes baseadas em evidências para o diagnóstico e gerenciamento da FPI (4) e as doenças com padrão de fibrose intersticial associada ao tabaco (FIAT) (5-8). Assim, uma proposta para a reclassificação das PIIs nos próximos dez anos deverá incluir uma revisão da classificação da ATS/ERS (1,9), como a seguir:

I. Diagnóstico clínico, radiológico e patológico da pneumonia intersticial usual (PIU)/FPI, da exacerbação aguda da FPI, assim como de PINE, doenças pulmonares intersticiais (DPIs) associadas ao tabaco (BR-DPI, PID e FIAT), POC e PIA.

II. PIIs raras: PIL idiopática e fibroelastose pleuropulmonar idiopática limitada ao lobo superior.

III. Padrões histológicos raros: pneumonia em organização aguda fibrinosa (POAF) e padrões bronquiocêntricos das pneumonias intersticiais.

IV. PIIs genéticas: PIIs familiares (herdadas) e fibrose pulmonar associada a síndromes hereditárias.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS

PIU/FPI

O padrão radiológico de PIU deverá ser caracterizado por predomínio subpleural e basal, anormalidades reticulares, *honeycombing* com ou sem bronquiectasias de tração e ausência de características inconsistentes com o padrão PIU (4). Histologicamente, a PIU deverá ser caracterizada por evidências de fibrose marcante, distorção arquitetural, *honeycombing* em distribuição predominantemente subpleural e paraseptal, e presença de envolvimento de áreas *patchy* do parênquima pulmonar por fibrose, focos de fibroblastos e ausência de características contra o diagnóstico de PIU e, portanto, sugestivas de um diagnóstico alternativo (4). Em 2011, as novas diretri-

zes de FPI (4) reconheceram a TCAR como a técnica diagnóstica que pode prevenir a realização de biópsia pulmonar cirúrgica em pacientes com FPI se os clássicos achados de PIU estiverem presentes. Os critérios maiores e menores que necessitavam ser preenchidos em 2002 para o diagnóstico de FPI, a partir de 2011, puderam ser estabelecidos após a exclusão de outras causas de DPI e a presença do padrão PIU na TCAR e/ou na biópsia pulmonar cirúrgica. Uma alteração significativa no direcionamento do diagnóstico de FPI, a partir de 2000, foi a inclusão de intervalos de confiança para os critérios da TCAR segundo a seguinte classificação: definitivamente PIU (Figura 1), PIU provável (Figura 2), PIU possível e não PIU (Quadro 1).

A partir de 2011, as novas diretrizes para FPI têm sido uma tentativa de combinar características radiológicas e histopatológicas em um esquema para auxiliar os clínicos a decidir se a FPI está ou não presente, como pode ser visto no Quadro 2 (10).

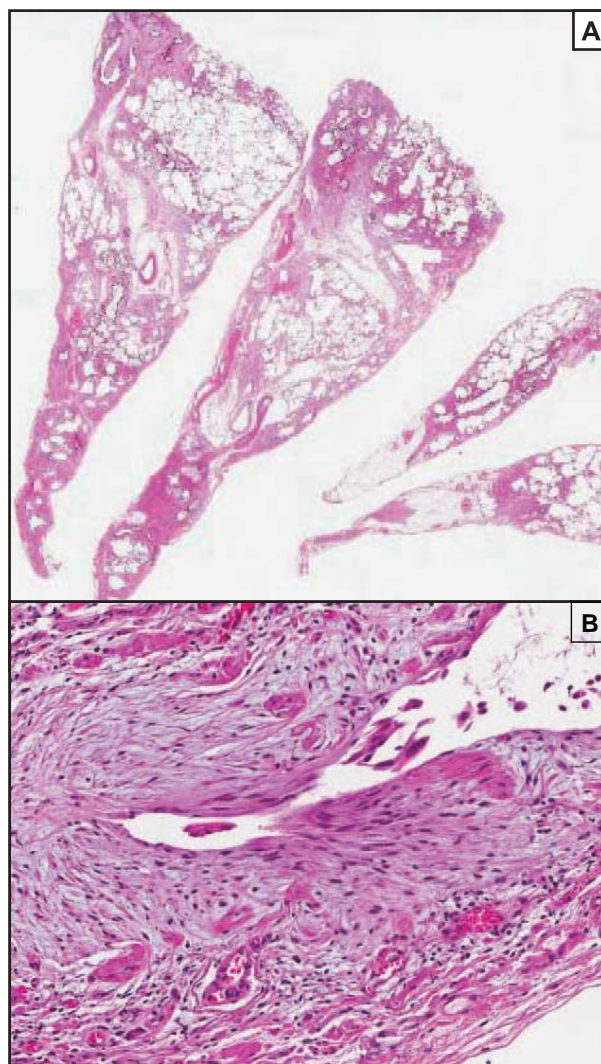


Figura 1 - Padrão histológico de pneumonia intersticial usual definitivo. Em A, evidências claras de cicatrização crônica, destruição arquitetural e áreas normais. Em B, no detalhe, a presença do foco fibroblástico (H&E).

Quadro 1 - Critérios histopatológicos para o padrão pneumonia intersticial usual.^a

Padrão PIU	Padrão PIU provável	Padrão PIU possível	Padrão não PIU
(Todos os quatro critérios)		(Todos os três critérios)	(Qualquer dos seis Critérios)
Evidência de fibrose marcante/distorção arquitetural, com ou sem honeycombing em distribuição predominantemente subpleural/parasseptal	Evidência de fibrose marcante/distorção arquitetural, com ou sem honeycombing	Envolvimento patchy ou difuso do parênquima pulmonar por fibrose, com ou sem inflamação	Membranas hialinas
Presença de envolvimento patchy do parênquima pulmonar por fibrose	Ausência de envolvimento patchy ou focos fibroblásticos, ou somente alterações do tipo honeycombing	Ausência de outros critérios para PIU (veja coluna Padrão PIU)	Pneumonia em organização
Presença de focos fibroblásticos			Granulomas
Ausência de características contra o diagnóstico de PIU sugestivas de um diagnóstico alternativo (veja coluna Padrão não PIU)	Ausência de características contra o diagnóstico de PIU sugestivas de um diagnóstico alternativo (veja coluna Padrão não PIU)	Ausência de características contra o diagnóstico de PIU sugestivas de um diagnóstico alternativo (veja coluna Padrão não PIU)	Infiltrado celular inflamatório marcante longe do honeycombing
			Alterações predominantemente centradas em vias aéreas
			Outras características sugestivas de um diagnóstico alternativo

PIU: pneumonia intersticial usual.

^aModificado de Raghu et al. (4).

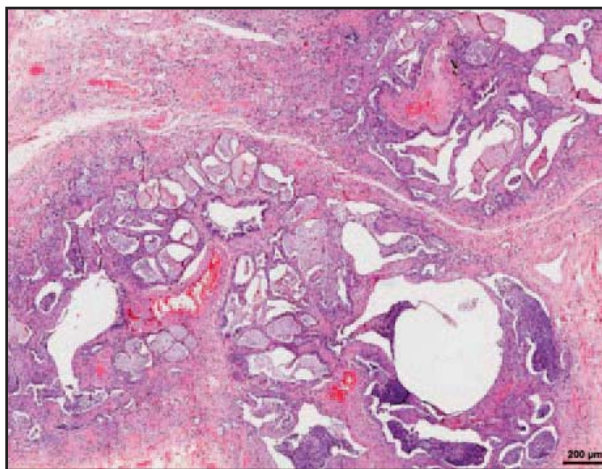


Figura 2 - Padrão histológico de pneumonia intersticial usual provável. Somente padrão *honeycombing*, com evidências claras de cicatrização cr nica e destruição arquitetural. Ausência de características sugestivas de um diagnóstico alternativo (H&E).

Exacerbação aguda da FPI (PIU e dano alveolar difuso)

Enquanto não houver características histopatológicas que permitam suspeitar da possibilidade de exacerbação aguda, é enfatizado que a definição deve ser clínica e que nem todos os casos que histologicamente parecem exacerbação aguda preenchem os requisitos clínicos para a exacerbação aguda (4). Collard et al. (2) definiram exacerbação aguda como uma lesão aguda, com significativa deteriora o clínica de causa não identificável em pacientes com FPI de base.

Quadro 2 - Combina o entre achados de TCAR e de biópsia pulmonar cirúrgica para o diagnóstico de fibrose pulmonar intersticial (requer discussão multidisciplinar).^a

Achados de TCAR	Achados de biópsia pulmonar cirúrgica (quando realizada)	Diagnóstico de FPI
PIU	PIU PIU provável PIU possível Fibrose não classificável	SIM
	Não PIU	NÃO
PIU possível	PIU PIU provável PIU possível Fibrose não classificável	SIM Provável
Inconsistente com PIU	Não PIU PIU PIU provável PIU possível Fibrose não classificável Não PIU	NÃO Possível NÃO

PIU: pneumonia intersticial usual.

^aModificado de Raghu et al. (4).

PINE

TA classifica o das PIIs da ATS/ERS em 2002 identificou a PINE como um diagnóstico condicional (1). Houve consenso de que a PINE era uma categoria *wastebasket*, dificultando a distin o de outras PIIs. Investigadores que tinham previamente reportado casos de PINE idiopática

foram convidados a submeter seus casos para revisão (3). Foram identificados 67 casos como PINE idiopática clinicamente distinta, que comprometia predominantemente mulheres de meia idade que nunca foram tabagistas. Biópsias pulmonares mostraram espessamento uniforme das paredes alveolares, temporalmente homogêneo, variando de padrão celular (Figura 3) a fibrótico (Figura 4). O diagnóstico requer uma integração dinâmica multidisciplinar porque o padrão histológico pode ser encontrado em outras enfermidades, tais como a pneumonite de hipersensibilidade, toxicidade de drogas e doenças do colágeno (3).

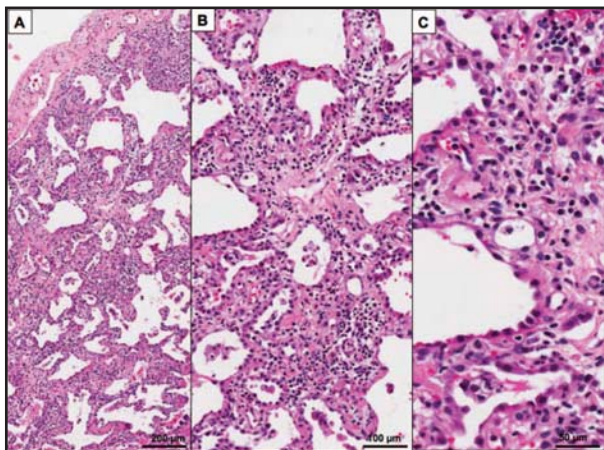


Figura 3 - Pneumonia intersticial não específica, padrão celular. Arquitetura pulmonar preservada, uniforme espessamento das paredes alveolares, infiltrado intersticial composto por linfócitos e plasmócitos (H&E).

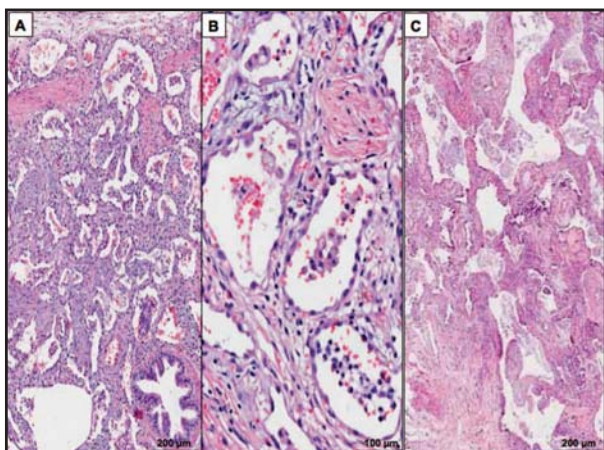


Figura 4 - Pneumonia intersticial não específica, padrão fibrosante. O parênquima pulmonar exibe espessamento uniforme das paredes alveolares por densa fibrose intersticial, ausência de *honeycombing* ou focos fibroblásticos. Sob grande aumento (em B), hiperplasia cuboidal de células tipo II, raros macrófagos intra-alveolares e esparsas células inflamatórias ao longo dos septos alveolares. Notar, ainda, o aumento dos espaços aéreos envolvidos por leve a moderada fibrose intersticial, contrastando com o *honeycombing* da pneumonia intersticial usual; a arquitetura pulmonar encontra-se preservada (H&E).

DPIs associadas ao tabaco

Histologicamente, sob pequeno aumento, as alterações na BR são focais e têm uma distribuição bronquiocêntrica. Bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e espaços alveolares peribronquiolares contêm acúmulos de macrófagos pigmentados. As células levemente pigmentadas exibem abundante citoplasma, que contém um fino particulado castanho dourado. O enfisema centrolobular é comum. O diagnóstico histológico diferencial do padrão BR inclui a PID, a bronquiolite e a PINE. A PID e a BR representam os extremos de um espectro, e uma sobreposição é comum quando vários campos microscópicos são examinados no mesmo espécime (1).

O padrão PID é caracterizado por envolvimento difuso do pulmão pelo acúmulo de numerosos macrófagos dentro da maioria dos espaços aéreos. Pode ser visto ferro finamente granular no citoplasma dos macrófagos. O enfisema encontra-se frequentemente presente. O diagnóstico histológico diferencial do padrão PID inclui um grande número de DPIs porque o acúmulo de macrófagos intra-alveolares ou uma reação focal não específica "PID-like" é uma consequência esperada do tabagismo (1).

O padrão FIAT foi recentemente descrito por Katzenstein et al. (6) em espécimes de lobectomias para o tratamento de neoplasias como uma lesão caracterizada por vários graus de fibrose alveolar septal ao longo de enfisema e BR. A FIAT não é uma nova entidade e é muito similar às BR-DPI com fibrose e fibrose pulmonar combinada a enfisema (7,8,11).

O padrão FIAT foi recentemente descrito por Katzenstein et al. (6) em espécimes de lobectomias para o tratamento de neoplasias como uma lesão caracterizada por vários graus de fibrose alveolar septal ao longo de enfisema e BR. A FIAT não é uma nova entidade e é muito similar às BR-DPI com fibrose e fibrose pulmonar combinada a enfisema (7,8,11).

Pneumonia em organização/POC

O padrão pneumonia em organização (PO) é um processo multifocal envolvendo as pequenas vias aéreas (ductos alveolares e alvéolos) com ou sem pólipos intraluminais bronquiolares. Há um leve infiltrado inflamatório intersticial associado, metaplasia de células tipo II e um aumento dos macrófagos alveolares, muitos dos quais xantomatosos. Há uma relativa preservação da arquitetura pulmonar de base. O diagnóstico histológico diferencial maior a ser considerado para o padrão PO inclui os padrões dano alveolar difuso (DAD), PINE, PID e PIU. O padrão DAD é caracterizado por lesão pulmonar mais uniforme e difusa, com marcante espessamento edematoso e organização nas paredes alveolares e, frequentemente, nas membranas hialinas (1).

PIIS RARAS

PIL idiopática

A PIL é definida como um denso infiltrado intersticial de células mononucleares, incluindo linfócitos, plasmócitos e histiócitos, associado à hiperplasia de células tipo II e um leve aumento de macrófagos alveolares. Os septos alveolares estão densamente infiltrados. Folículos linfoides, incluindo folículos linfoides com centro germinativo, estão frequentemente presentes, habitualmente em distribuição nos vasos linfáticos pulmonares. Desorganização arquitetural (incluindo *honeycombing*) e granulomas não necrotizantes

zantes podem estar presentes. Organização intra-alveolar e acúmulo de macrófagos podem estar presentes, porém somente como componentes menores. O diagnóstico diferencial para PIL inclui hiperplasia linfóide difusa —(*mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT, tecido linfóide associado à mucosa) —, hiperplasia linfóide nodular, linfoma (do tipo MALT ou pequenos linfócitos), e os padrões PO, PINE, pneumonite de hipersensibilidade e PIU (1).

FPI limitada ao lobo superior

As principais características da FPI limitada ao lobo superior são caixas torácicas extremamente achatadas, lesões em sua maioria confinadas a ambos os lobos superiores dos pulmões, formação de lesões fibrocísticas, ausência de *honeycombing*, histologia com alterações fibróticas, alta incidência de pneumotórax recorrente bilateral e ausência de lesões extratorácicas. Muitos casos foram previamente considerados como tuberculose pulmonar, infecções fúngicas ou por micobactérias atípicas em estado avançado, assim como doença lentamente progressiva (12).

Fibroelastose pleuropulmonar idiopática

As principais características da fibroelastose pleuropulmonar idiopática são o caráter idiopático e o espessamento pleural apical com fibrose intersticial. Em pacientes com transplante de medula óssea, a fibroelastose pleuropulmonar apresenta a mesma histologia que os casos idiopáticos e coexiste com a bronquiolite obliterativa.

**PADRÕES HISTOLÓGICOS RAROS
POAF**

Dois padrões histológicos maiores podem estar presentes: agudo fulminante (similar a DAD), com morte rápida e subaguda, e o similar a PO, que é habitualmente recuperável. Múltiplas causas (como DAD) podem determinar POAF. Os casos idiopáticos ocorrem em 35% dos casos (13). A POAF é provavelmente melhor considerada como um padrão histológico que pode ser visto tanto na PO como no DAD. A correlação clínico-radiológica é necessária para se atingir o diagnóstico final. É mais prudente não considerá-la como uma entidade (13).

Pneumonias intersticiais bronquiocêntricas

As pneumonias intersticiais bronquiocêntricas (PIBs) incluem a fibrose centrolobular (14), a PBI idiopática (7), a fibrose intersticial centralizada nas vias aéreas (15) e a metaplasia peribronquiolar (16). Vistas como padrões histológicos, elas não representam entidades distintas na classificação. A metaplasia peribronquiolar é uma enfermidade muito rara. É comparável a BR e BR-DPI, com prognóstico mais favorável que a PBI idiopática e a fibrose intersticial centralizada nas vias aéreas. No diagnóstico diferencial, é obrigatório incluir a pneumonite de hipersensibilidade (9).

PIIS GENÉTICAS

As PIIs genéticas incluem aquelas de origem genética, como a PII familiar (herdada) e a fibrose pulmonar associada a síndromes hereditárias, polimorfismos gênicos e FPI esporádica, tais como doenças gênicas suscetíveis e genes relacionados com a progressão da doença. Selman et al. relataram diferenças genéticas entre FPI, PINE e pneumonite de hipersensibilidade e também diferenças entre a progressão de FPI lenta e rápida (17). A disqueratose congênita (DQC) é uma entidade que inclui doenças não relacionadas, como câncer retal, fibrose pulmonar e síndrome mielodis-

Quadro 3 - Nova classificação proposta para as pneumonias intersticiais idiopáticas.^a

PIIs	Diagnóstico clínico, radiológico e patológico	Padrões morfológicos associados
PIIs fibrosantes	FPI	Pneumonia intersticial usual
	Pneumonia intersticial não específica	Pneumonia intersticial não específica
PIIs agudas/subagudas	Pneumonia em organização criptogênica	Pneumonia em organização
	Pneumonia intersticial aguda	Dano alveolar difuso
PIIs associadas ao tabaco	Bronquiolite respiratória-DPI	Bronquiolite respiratória
	Pneumonia intersticial descamativa	Pneumonia intersticial descamativa
	Fibrose intersticial associada ao tabaco	Fibrose e enfisema combinados
PIIs raras	Pneumonia intersticial linfóide	Pneumonia intersticial linfóide
	Fibroelastose pleuropulmonar Idiopática	Fibroelastose pleuropulmonar
Raros padrões histológicos	Pneumonia em organização aguda fibrinosa	Pneumonia em organização aguda fibrinosa
	PIIs bronquiocêntricas	Fibrose centrolobular PIBI FICVA Metaplasia peribronquiolar
PIIs genéticas	PIIs familiar	Fibrose pulmonar
	Fibrose pulmonar associada a síndromes hereditárias FPI esporádica	

PIIs: pneumonias intersticiais idiopáticas; FPI: fibrose pulmonar idiopática; DPI: doença pulmonar intersticial; PIBI: pneumonia intersticial bronquiocêntrica idiopática; e FICVA: fibrose intersticial centralizada nas vias aéreas.

^aModificado de Travis (9).

plásica em pacientes jovens. A DQC é uma falência de medula óssea herdada e síndrome de predisposição ao câncer causada por defeitos na biologia do telômero (pigmentação de pele, dedos/unhas do pé displásicos e leucoplasia oral). Seis genes (*DKC1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2*, *NOLA2* e *NOLA3*) na via da biologia do telômero têm sido identificados como apresentando mutações em pacientes com DQC. O rápido acúmulo de dados moleculares pode ser capaz de melhorar o diagnósti-

co e os conceitos para prever o curso natural da enfermidade. Embora no momento não haja avanços no conhecimento genético das PIIs, a intenção da nova classificação é incorporar conceitos moleculares vigentes para embasar futuros avanços que possam vir a revolucionar atitudes diagnósticas e de conduta para os pacientes.

O Quadro 3 apresenta uma proposta para a classificação das PIIs.

REFERÊNCIAS

1. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *AJRCCM* 165: 227, 2002.
2. Collard HR et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 1;176(7):636-43.
3. Travis WD, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1338-47.
4. Raghu G et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824.
5. Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF), pathogenesis and treatment of usual interstitial pneumonia (UIP), and transbronchial biopsy in UIP. *Mod Pathol*. 2012 Jan;25 Suppl 1:S68-78.
6. Katzenstein AL et al. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol*. 2010 Mar;41(3):316-25.
7. Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol* 2006;19:1474-9.
8. Kawabata Y et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: A semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008; 53:707.
9. Travis WD. ATS/ERS Classification of idiopathic Interstitial Pneumonias: An Update. PPS Biennial Meeting, New York, 2011.
10. Colby TV. What has changed in the 2011 IPF statement in comparison to the 2000 IPF statement? USCAP PPS Companion Meeting, March 24, 2012.
11. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005 Oct;26(4):586-93.
12. Ryoichi Amitami et al. Idiopathic upper lobe fibrosis. *Respiration* 11(6): 693-699,1992.
13. Beasley MB et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Path Lab Med* 126: 1064, 2002.
14. Carvalho et al. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract*. 2002;198(9):577-83.
15. Churg et al. Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol*. 2004 Jan;28(1):62-8.
16. Fukuoka et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005 Jul;29(7):948-54.
17. Selman et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One*. 2007 May 30;2(5):e482.