

İnterstisyel akciğer hastalıklarında biopsi seçimi ve tanı zorlukları

Dr. Leyla Memiş*

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısı cerrahi patolojide sıklıkla problem oluşturur. Birçoğu nadir görülen çok sayıdaki nedenle oluştuklarından klinikopatolojik korelasyon çok önemlidir. Yeterli klinik bilgi ile tanı aralığı oldukça daraltılabilir. Pratikte tanı, biopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konduğundan biopsi tipinin seçimi büyük önem taşır. Genelde spesifik histolojik özellikler taşıyan lezyonlarda transbronşial biopsi uygulanmalıdır. Eğer söz konusu ön tanı spesifik olmayan histolojik görünüm içeriyorsa, daha büyük bir doku örneği için açık akciğer biopsisi uygulanmalıdır. Ek olarak tanıyı zorlaştıran psödoreaksiyonlar ve non-spesifik rastlantısal değişiklikler dikkatle incelenmelidir.

Bu çalışmada bölümümüz arşivinde, 1989-1994 yılları arasında, interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan 20 vaka yeniden gözden geçirilmiş, biopsi seçimi ve ayırıcı tanı zorluğu psödoreaksiyonlar literatürle karşılaştırılarak tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalığı, transbronşial biopsi, açık akciğer biopsisi, tanı zorlukları.

GİRİŞ

Akciğer interstisyumunu tutan değişik orijine sahip hastalıkların tanısında patolojik inceleme en değerli yöntemlerden biridir.¹ Akciğer interstisyumu üç ayrı kompartmandan oluşur.² Santral kısım, hava yolları, pulmoner ve bronşial arter sistemi ile venöz sistemleri çevreler. Periferik kompartman, sekonder lobül periferini drene eden lenfatik ve venleri içerir. Üçüncü kompartman ise alveol duvarıdır.

İnterstisyel volümün %75'ini hücreler oluşturur, bunların da %35-40'ı mezankimal kökene sahiptir. Diğer grup ise inflamatuvar ve immün efektör hücreler olarak bilinir.³ Volümün %25'i ise ekstrasellüler matrikstir.

İnterstisyel hastalıkların histopatolojik incelemesi öncesinde iyi klinik veri derlemesi ve uygun biopsi seçimi son derece önemlidir. Doku patoloğun eline ya transbronşial biopsi ya da açık akciğer biopsisi şeklinde ulaşır. Transbronşial biopsiler az materyel içerdiği için gerçekten spesifik görünüme sahip lezyonlarda tercih edil-

SUMMARY

Interstitial lung diseases are commonly a problem for the surgical pathologist. The clinicopathologic correlation is more important in interstitial lung diseases, because there are very large number of causes, and many are exceedingly uncommon. The range of differential diagnosis can be narrowed considerably just by knowing the history. In practice the diagnosis is often made on histological examination of biopsy material. The selection of the type of biopsy is important. In general, a transbronchial biopsy is required when a diagnosis with specific histologic characteristics is suspected. On the other hand, the conditions in which the histologic appearances are less specific more material is often needed and an open biopsy is necessary. Pseudoreactions and nonspecific incidental changes should be carefully researched on histopathological evaluation.

In this study, 20 interstitial lung diseases from our routine biopsy archive between 1989, 1994 are reexamined and especially the difficulties in differential diagnosis are discussed comparing the literature knowledge.

Key Words: Interstitial lung diseases, transbronchial biopsy, open lung biopsy, difficulties in diagnosis.

melidir. Buna karşılık açık akciğer biopsileri ise non-spesifik görünümlü interstisyel hastalıklarında, daha çok materyel sağlayacağından değerlidir. Alınan biopsi rutin işlem için standart fikzative konmalı, ayrıca elektron mikroskopi için fikse edilmeli ve sonraki işlemler için de mümkünse frozen kesit uygulanmalıdır.¹

Her biopsi değerlendirilmesi öncesi doku örneğinin lezyon yerine denk düşüp düşmediği sorgulanmalı ve akciğerde görülen rastlantısal değişiklikler (örneğin eski bir skar dokusu) ile psödoreaksiyonlar dikkatle ayrılmalıdır.^{1,4} Patolog, doku örneğinde arşitektür kaybının derecesi ile inflamasyon tipini ağırlığını açıkça ortaya koymalıdır.

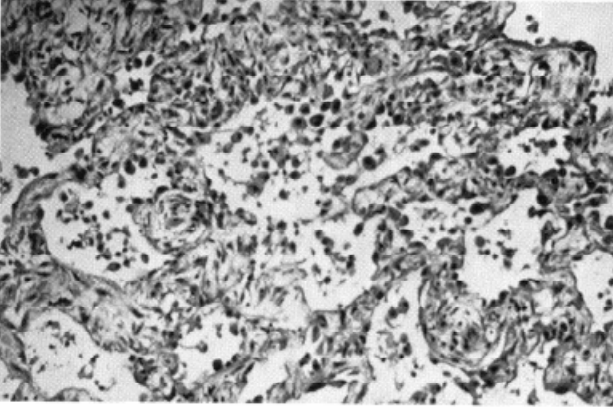
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın materyalini 1989-1994 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

Tablo-1: İnterstisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile gelen vakaların kesin tanıları ve biopsi tipleri

Kesin tanı	Vaka sayısı	Biopsi tipi
Diffüz alveolar zedelenme	1	Açık akciğer biopsisi
Sarkoidozis	2	Transbronşial biopsi
Milier TBC	2	Transbronşial biopsi
Eozinofilik granülom	1	Açık akciğer biopsisi
Eozinofilik pnömoni	1	Açık akciğer biopsisi
Usual interstisyel pnömoni	5	Açık akciğer biopsisi + Transbronşial biopsi
Deskuamativ interstisyel pnömoni	1	Açık akciğer biopsisi
Lenfositik interstisyel pnömoni	1	Açık akciğer biopsisi
Bronşiolitis OB.Organize pnömoni	2	Açık akciğer biopsisi
Kapillaritis+Hemoraji alveoler	1	Postmortem iğne biopsisi
Nekrotizan Vaskülit - Nekrotizan Granülomatozis	1	Açık akciğer biopsisi
Malign epitelyal tümör (Adeno CA ve Bronkioloalv. CA)	2	Açık akciğer biopsisi + Transbronşial biopsi
Toplam	20	



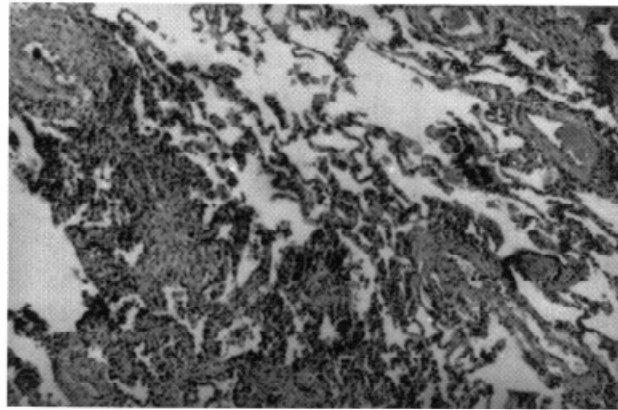
Resim 1: Diffüz alveolar zedelenmede ödemli, mononükleer hücrelerle infiltrate kalınlaşmış interstisyum ve belirgin tip II epitel metaplazisi, HE x 200.

İnterstisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile gelen vakalar oluşturmaktadır. Amaç, bölümümüz arşivindeki interstisyel hastalıkları yeniden sınıflamak, tanı zorluğuna yol açan psödoreaksiyonları tanımlamak ve bu arada özellikle transbronşial biopsi ile açık akciğer biopsisinin hangi antitelerde ne kadar yeri olduğunu tartışmaktır.

Çalışmaya alınan 20 vaka yeni kesitlerle, amaçlar doğrultusunda ve güncel yaklaşımların ışığı altında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 vakanın dağılımı ve biopsi tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablodan da izlendiği gibi 20 vakanın sadece bir tanesi Akut İnterstisyel Hastalık (diffüz alveolar zedelenme) şeklindedir. Postoperatif akciğer bulguları gelişen vaka, tanı konulmadan kaybedilmiş ve postmortem yapılan akciğer kenar biopsileri ile tablo or-

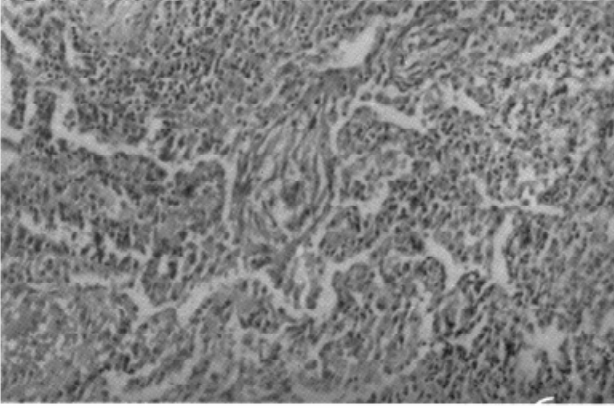


Resim 2: Usual interstisyel pnömönide düzensiz interstisyel skarlaşma ve minimal inflamatuvar infiltrasyon, HE x 100.

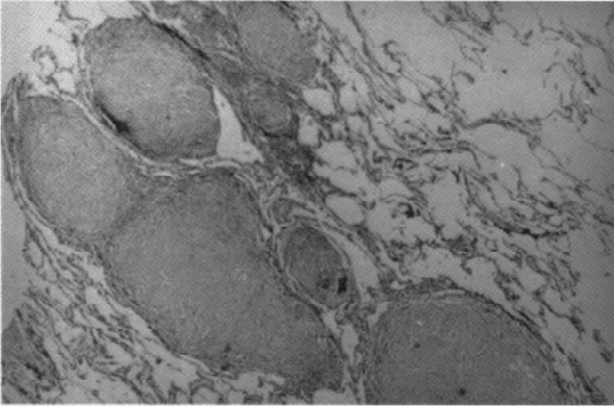
taya konmuştur. Kesitlerde izlenen interstisyel kalınlaşma, tip II epitel metaplazisi ve intraalveoler organizasyon onarım fazına girmiş olayı yansıtmaktadır (Resim 1).

Kronik interstisyel pnömoniler 10 vaka ile en büyük grubu oluşturmaktadır. Bunların altısı Usual interstisyel pnömoni (Resim 2), ikisi Bronşiolitis Obliterans-Organize pnömoni (Resim 3), biri Deskuamativ İnterstisyel pnömoni ve biri de Lenfositik interstisyel pnömoni şeklindedir. Usual İnterstisyel pnömoni tanısı alan vakaların idyopatik İnterstisyel pnömoni olarak da adlandırıldığı izlenmiştir. Bu vakalarda tablo genelde son dönem akciğer görünümünü yansıtmaktadır.

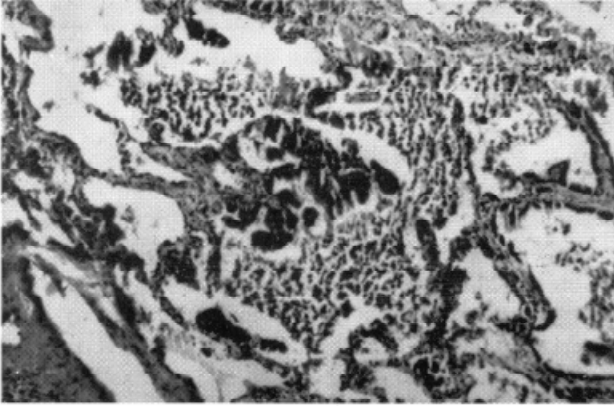
Kapillaritis ve alveoler hemoraji bir vakada izlenmiş olup, hastada aynı zamanda Kresantik Glomerülonefrit saptanmıştır. Vaka bütün olarak klinik verileri ile birlikte Wegener Granülomatozisi şeklinde değerlendirilmiştir. Kapillaritis ve hemoraji nadir olarak Wegener vakalarının



Resim 3: Bronşiolitis obliterans organize pnömonide interstisyel inflamasyon ve distal hava boşluklarını dolduran granülasyon dokusu, HE x 100.



Resim 4: Interstisyumda granülatöz odakların izlendiği miller tbc HE x 40.



Resim 5: Bronkioloalveolar karsinom odağı çevresinde yaygın psödo DIP tipi reaksiyon, HE x 200.

akciğer bulgusu olmaktadır. Buna karşılık bir başka Wegener Granüloatozisi vakasında ise akciğerde nekrotizan granülomlar ve nekrotizan vaskülitlerle klasik morfoloji izlenmiştir. İkinci vakada dokunun açık akciğer biopsisi şeklinde olması lezyonların uzun incelemelerden sonra tanımlanmasını kolaylaştırmıştır.

Tablo-II: İnterstisyel akciğer hastalıklarında transbronşial biopsinin uygun olduğu antiteler

- İdyopatik pulmoner hemosiderozis
- Eozinofilik granülom
- Sarkoidozis
- Pulmoner alveoler proteinozis
- Lenfanjiomyomatozis
- Spesifik görünümlü enfeksiyonlar
- Karsinomatoz infiltrasyonlar

Transbronşial biopsiler ile tanısı konulan 2 sarkoidozis ve 2 miller tüberküloz vakasında ise granülatöz tablonun ayrıntısı yanısıra detaylı klinik ve laboratuvar bulgular yardımcı olmuştur (Resim 4).

Eozinofilik infiltrasyonun hakim olduğu vaka sayısı iki olup, açık akciğer biopsileri ile doku örnekleme yapılmıştır. Vakalardan biri Eozinofilik pnömoni, diğeri ise Eozinofilik Granülom olarak tanı almıştır.

Radyolojik olarak interstisyel akciğer hastalığı görünümü oluşturan ve tanı konulamadığı için cerrahi örnekleme yapılan 2 vakadan biri transbronşial biopsi ile Adenokarsinom, diğeri ise açık akciğer biopsisi ile Bronkioloalveoler karsinom tanısı almıştır. Bronkioloalveoler karsinom vakası yaygın psödodeskuamativ interstisyel pnömoni görünümü ile dikkat çekmiştir (Resim 5).

TARTIŞMA

Genelde, interstisyel akciğer hastalıkları akut ve kronik olarak başlıca iki gruba ayrılır. Akut olaylarda etken, travma, enfeksiyon, alerji, toksik zedelenme veya hemodinamik olabilir.¹ Nedeni ne olursa olsun patolojik tablo alveolo-kapiller membran zedelenmesi ile karakterizedir. Genel kanı saf interstisyel hastalığın olmadığı ve endotel hücreleri ile hava yollarının olaya hemen daima katıldığı yönündedir.⁴ Bu yüzden alveoler boşluk patolojisi birçok vakada tablonun bir komponentini oluşturur. Hyalin membran oluşumu, tip I epitel nekrozu, tip II epitel proliferasyonu, interstisyel alanda ödem, mononükleer infiltrasyon, akut interstisyel hastalığın devrelerine göre değişen morfolojilerdir.^{6,7} Klinikte yetişkinlerin solunum sıkıntısı olarak bilinen bu patoloji, diffüz alveoler zedelenme şeklinde isimlendirilir.¹ Bizim vaka grubumuzda tek örnekle izlediğimiz antite, yeterli klinik bilgi ve kendine özgü morfolojik tablosu ile interstisyel akciğer hastalıkları içinde tanı zorluğu çıkarmayan patolojilerden birini oluşturmaktadır.

Kronik interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında transbronşial biopsi ise belli başlı birkaç antitede değer taşır (Tablo II).⁴ Bu antitelerden İdyopatik pulmoner hemosiderozisde belirgin hemosiderin pigmenti ile dolu makrofajların varlığı tanısaldır. Hafif interstisyel kalınlaşma ve fibrozite görülebilir. Kronik sigara içicilerinde de benzer tablonun görülebileceği akıld tutulmalıdır.¹ Bu ki-

Tablo-III: Açık akciğer biopsisine gerek duyulan lezyonlardaki egemen histopatolojiler

- İnterstisyel pnömoni tipi reaksiyon
- Eozinofilik infiltrasyon
- Dev hücre ve granülom oluşumu
- Kapillaritis - Hemoraji

şilerde demir (+) granüllerin daha küçük ve ince olması, yanısıra karbon pigmentinin birlikteliği ayırıcı tanıda yardımcı olur.

İkinci antite olan Eozinofilik granülom, periferik ekstansiyon gösteren fibrotik merkeze sahip, granümatöz odaklarla karakterlidir.^{8,9,10} Ana hücresi olan proliferatif histiositlerde elektron mikroskobu ile tenis raketi şeklinde-Birbeck granülleri saptanır.¹¹ Bazı hava yolu epitel hücreleri de bu granülleri içerir. Bu yüzden bronkoalveoler lavajda saptanmaları ile kesin tanı konmaz.

Sarkoidoziste non-kazeifiye granülomların lenfatik yollar ve bronşial duvarlar boyunca yerleşmesi transbronşial biopsiye uygun zemin hazırlar.¹ Dev hücreleri içindeki inklüzyonlar ve genellikle küçük, üniform epitelioid hücre toplulukları tanıyı büyük ölçüde kesinleştirir. Ancak seyrekte olsa izlenen fibrinoid nekrozun tüberküloz ile karışması açısından dikkate alınması gerekebilir.¹ Granümatöz lezyonların son devrelerinde gelişen fibrozis sonucu terminal alveoler ünite epitel yıkımı ve metaplastik epitel gelişimleri görülebilir. Nitekim vaka grubumuzdaki sarkoidoz tanısı alan hastalardan birinin ilk biopsi tanısı bronkioloalveoler karsinom şeklindedir. Bu yüzden özellikle küçük doku örneklerinde akciğerdeki rejenerasyon bulgularını hatırlamak yararlı olur.

Pulmoner alveoler proteinozis, alveoler boşluklarda PAS (+) lipoproteinöz materyel, kolesterol yarıkları, az sayıda histiosit ve sellüler fragmanlardan oluşur.⁴ Aynı materyel bronkoalveoler lavajın elektron mikroskopik incelenmesinde de izlenebilir. Bu tanıyı koyarken, akut silikozis, ağır pulmoner ödem ve bazı enfeksiyonlarda (Pnömosistis karini, virus) yanıtıcı benzerlikler olabileceği hatırlanmalıdır.¹

Lenfanjiomyomatozis, genellikle 3. -4. dekada genç kadınlarda izlenen immatür düz kas proliferasyonudur.¹² Tübero sklerozisle birlikte olabilir. Pulmoner interstisyumda özel boyanan fuziform hücre proliferasyonu vardır. İmmatür kasın, fibröz dokudan ve honey combed (end stage) akciğerde izlenen metaplastik düz kas dokusundan ayırımı önemlidir.¹ Klinikte amfizem kistleri izlenir. Lenfanjiomyomatozisle beraber, sarkoidozis ve eozinofilik granülom interstisyel hastalıklar içinde kontrakte akciğerden çok, büyük ve hava volümü artmış akciğerlerle karakterli üç antitedir.^{2,3,10}

Eğer yeteri boyutta bir doku örneği elimizde ise spesifik görünümüne bazı enfeksiyonları (viral enfeksiyonlar gibi) ve özel boya yöntemlerinin yardımı ile mantar ve pa-

Tablo-IV: Kronik interstisyel pnömonide Liebow sınıflaması

- Usual interstisyel pnömoni (UIP)
- Deskuamativ interstisyel pnömoni (DIP)
- Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP)
- Dev hücreli interstisyel pnömoni (Giant Cell) (GIP)
- Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)

razitleri tanımlayabiliriz.⁶

Transbronşial biopsilerde interstisyel görünüm oluşturan karsinomatoz infiltrasyonlara da tanı koyabiliriz. Diffüz pulmoner arteriyel metastaz, lenfanjitik karsinoma, bronkioloalveoler karsinom, lenfoma grubu tümörler bu kategoriyi oluşturur.^{1,2,3,4} İlk kez, İntravasküler bronkoalveoler tümör olarak adlandırılan, bugün 'Epitelioid hemangioendotelyoma' olarak isimlendirdiğimiz düşük grade'li sklerozan anjiosarkom da interstisyel reaksiyon oluşturmaz.¹

Tanı için mutlak 'Açık akciğer biopsisine' gerek duyulan lezyonlarda ise içerdikleri egemen histopatolojiyi birkaç kategoriye ayırabiliriz (Tablo III).

Bu kategorilerden kronik interstisyel pnömonilerin sınıflamasında Liebow beş ayrı tip tarif etmiştir (Tablo IV).

Usual interstisyel pnömoni (İdyopatik interstisyel fibrozis) akut devrede bol fibroblastik doku, geç dönemlerde ise belirgin skarlaşma ile dikkat çeker. Skarlar yama tarzındadır, üniformite göstermez. İnflamasyon mononükleer hücrelerden oluşur, hafif derecededir. Düz kas proliferasyonu, goblet hücre metaplastisi, tip II epitel proliferasyonu gibi sekonder fenomenlere sık rastlanır.^{3,13} Mukus gölleri oluşabilir. Honey combed akciğer, son dönem bulgusudur. Ayırıcı tanıda: yıldızlı bronkiolosentrik skar varsa eozinofilik granülom, lenfoid hiperplazi varsa kollajen-vasküler hastalıklar, organize pnömoni alanları varsa bronşiolitis obliteranslı organize pnömoni, granülom varsa kronik ekstremsk allerjik alveolit akla gelmelidir.¹ Kendi vakalarımızın çoğu geç dönem bulguları taşımakta olup, yukarıda tariflenen özgün bulgulardan yoksundu. Bu yüzden de etyolojiye ilişkin yorumlar yapılamamıştır.

Deskuamativ interstisyel pnömoninin genelde Usual interstisyel pnömoninin erken, sellüler fazı olduğu kanısı hakimdir.² Ancak bu antite daha genç hastalarda izlenir, lezyonlar ise daha üniform ve diffüzdür. Eksudasyon azdır, alveoler boşluklarda makrofajlar izlenir. İnterstisyel alanda inflamatuvar hücre azdır. Zamanla eksudasyonun artması ile interstisyel organizasyon oluşur ve tablo non-spesifik hal kazanır. Psödo DIP olarak adlandırılan yalancı deskuamativ reaksiyonlar birçok akciğer hastalığında izlenen fokal değişikliklerdir. Ayırıcı tanıda psödo DIP tablosunun oluştuğu, eozinofilik granülom, enfeksiyonlar, toz ve ilaç reaksiyonları akla getirilmelidir. Nitekim vaka grubu içindeki eozinofilik granülom ve bronkioloalveoler karsinomda diffüz, usual interstisyel pnömonide ise fokal

olmak üzere intraalveoler deskuamasyon saptanmıştır. Dokuların tümünün örneklenmesi hata oranını düşürecek tir.

Lenfositik interstisyel pnömoni, diffüz tipte lenfoid hiperplazidir.^{2,14} Bilindiği gibi, nodüler formdaki lenfoid hiperplaziler psödolenfoma olarak adlandırılmaktadır. Her iki form da premalign lezyonlar olup, lenfoma gelişme riski %50'ye değin uzanabilmektedir.¹⁴ Antite, kollajen-vasküler hastalıklar, immün yetmezlik durumları (AIDS) ve disgammaglobulinemi de sıkça izlenir. Histopatolojide kan damarları ve bronşları çevreleyen, plevral yüzeye uzanan polimorfik infiltrasyon mevcuttur. İmmünolojik marker'larla poliklonalite izlenir. Eğer lezyon monoklonal ise, infiltrasyon monomorfizm gösteriyor, bronkovasküler duvarda nekroz oluştuyorsa malignite büyük oranda söz konusudur.^{1,14}

Dev hücreli pnömoni öncelikle kobalt pnömokonyozisini akla getirmelidir. Her ne kadar reaksiyon ağır metallerle özgü gibi gözükse de geniş doku örnekleri ile analitik inceleme gerekli olabilir.^{1,4}

Bronşiolitis obliterans organize pnömoni Epler ve arkadaşları tarafından tanımlanan bir subakut interstisyel akciğer hastalığıdır.¹⁵ Olay interstisyel inflamasyona eşlik eden, terminal-respiratuvar bronşiolleri ve distal hava boşluklarını dolduran granülasyon dokusu ile karakterizedir. Organizasyon odaklar tarzındadır. Ancak bu tür odakların, fokal organize pnömoni örneğinde olduğu gibi birçok iyileşme sürecinde gözlenmesi non-spesifik bul-

gu olduğunun en kesin kanıtıdır. Transplante akciğerde de görülebilir.¹⁶ Gene de steroide iyi cevap vermesi ve daha iyi prognoz beklentisi nedeniyle BOOP'nin özellikle UIP'den iyi ayrılması gerektiği vurgulanmıştır.^{15,17}

Açık akciğer biopsisi ile tanı konulan ve eozinofilik infiltrasyonla karakterli başlıca patolojiler, eozinofilik pnömoni, eozinofilik granülom, Wegener granümatozisi, ilaç reaksiyonları, kollajen-vasküler hastalıklar, şeklinde sıralanabilir.^{1,6,7} Kollajen-vasküler hastalıklar ve Wegener granümatozisinde Kapillarit tabloya eklenir. Bu antite-lerin seyrek görülmeleri tanılarındaki en büyük zorluğu oluşturur. Ayrıntılı klinik bilgi akla gelmelerini kolaylaştırır.

Dev hücre ve granülomun eşlik ettiği antiteler belkide patoloğun gözünün en çok alışkın olduğu tablolardır. Ancak tanı zaman zaman beklenmedik ölçüde zorlaşabilir. Milier tbc, sarkoidozis, berilliozis, nonenfeksiyöz nekrotizan granülomlar, ekstresek allerjik alveolit gibi granümatöz süreçlerde ek laboratuvar incelemeler ve hasta hikayesi gerekebilir.¹⁸ En önemlisi de daha önce değindiğimiz gibi lezyonların yaşlanması ile spesifik yapının ortadan kalkmasıdır.⁷ Gene de granülom saptanması patoloğun için sevindirici bir bulgudur ve granülomun boyutu, dev hücre içerikleri, nekroz varlığı, periferik akciğer bulguları değerlendirilerek sonuca varmaya çalışılır.

Sonuç olarak, interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında yaşanan zorlukları aşabilmek için, doğru biopsi seçimi, yeterli klinikopatolojik korelasyon ve psödoreaksiyonları farkedecek ayrıntılı patolojik gözlem şarttır.

KAYNAKLAR

- Colby, TV., Lombard, C., Yousem, SA., Kitaichi, M.: Atlas of pulmonary surgical pathology. Philadelphia, W.B. Saunders Com. 1991, 227-306.
- Hogg, J.C.: Chronic interstitial lung disease of unknown cause. A new clasificaion based on pathogenesis. *AJR*. 1991; 156: 225-233.
- Henderson, D.W.: The morphogenesis and classification of diffuse interstitial lung diseases. A clinicopathologic approach, based on tissue reaction patterns. *Aust NZ. J. Med*. 1984; 14: 735-748.
- Murray, N., Nadel, JA.: Textbook of respiratory medicine. Vol. I Philadelphia-London W.B. Saunders Com. 1988, 1445-1461.
- Rosai, J.: Ackerman's surgical pathology. 7 th. ed. Vol. I, St. Louis-Toronto. C.V. Mosby Com. 1989, 281.
- Spencer, H., Liebow, AA.: Pathology of the lung. 4. ed. Vol. 2. Philadelphia-Toronto. Pergamon Press. 1985, 755-837
- Kumar, V., Cotran, RS., Robbins, SL.: Basic pathology. Philadelphia. W.B. Saunders Com. 1992, 398-406.
- Colby, TV., Lombard, C.: Histiocytosis X in the lung. *Human Pathology*. 1983; 14: 847-856.
- Zinkham, WH.: Multifocal eosinophilic granuloma. *The American Journal of medicine*. 1976; 60: 457-463.
- Friedman, P.J., Liebow, AA., Sokoloff, J.: Eosinophilic granuloma of lung. *Medicine*. 1981; 60: 385-396.
- Lieberman, PH., Jones, CR., Filippa, DA.: Langerhan's Cell (Eosinophilic) granulomatosis. *The Journal of Inv. Dermatology*. 1980; 75: 71-72.
- Corrin, B., Liebow, AA., Friedman, P.J.: Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *AM. J. Pathol*. 1975; 79: 348-382.
- Kawanami, O., Ferrans, V.J., Crystal, RG.: Structure of alveolar epithelial cells in patients with fibrotic lung disorders. *lab. Inv*. 1982; 46(1): 39-53.
- Kradin, RL., Mark, E.: Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Human Pathology*. 1983; 14 (10): 857-867.
- Epler, G., Colby, TV., McLoud, TC., Carrington, CB., Geansler, EA.: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *The New England Journal of Medicine*. 1985; 17: 152-158.
- Yousem, SA., Duncan, SR., Griffith, BP.: Interstitial and air-space granulation tissue reactions in lung transplant recipients. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1992; 16 (9): 877-884.
- Guerry-Force, ML., Müller, NL., Wright, JL., Wiggs, B., Coppin, C., Pare, PD., Hogg, JC.: A comparison of bronchiolitis Obliterans with organising pneumonia, Usual interstitial pneumonia and Small airways disease. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1987; 135: 705-712.
- Fishman, AP.: Pulmonary diseases and disorders. Sec. ed. Vol. I. Mc. Graw-Hill Book com. 1988; 755-772. 711-738.