

## Doenças mielo e linfoproliferativas Factores de risco para cardiopatia isquémica

### *Mielo and lymphoproliferative diseases*

### *Risk factors for ischemic coronary disease*

A. Oliveira\*, A. Frazão\*, P. C. Duarte\*\*

#### Resumo

*Apresenta-se o caso de um doente de 76 anos de idade que associadamente apresentava uma cardiopatia isquémica, trombocitemia essencial, doença do interstício pulmonar e gamapatia monoclonal de significado indeterminado.*

*Discute-se a interligação destas patologias e a sua impotência no desenvolvimento e agravamento da cardiopatia isquémica.*

**Palavras chave:** *cardiopatia isquémica, trombocitemia essencial, doença do interstício pulmonar, gamapatia monoclonal de significado indeterminado*

#### Abstract

*The authors present a case of a 76 year old man with angina pectoris, associated with thrombocytopenia, interstitial lung disease and monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS).*

*We comment the evolution and treatment of angina pectoris, and some considerations are made about the association of those diseases in the course of angina pectoris.*

**Key words:** *angor pectoris, idiopathic thrombocytopenia, interstitial lung disease, MGUS*

#### Introdução

Na fisiopatologia da angina de peito o dado fulcral consiste no aporte de oxigénio ao miocárdio ser inferior ao requerido. A aterosclerose das artérias coronárias é de longe o factor etiológico mais frequente. No entanto, ocasionalmente outras entidades também têm sido implicadas, como o espasmo arterial, o tromboembolismo das artérias coronárias, as vasculites e as alterações da coagulação e da viscosidade sanguínea

ou da função plaquetária, mesmo independente da aterosclerose ou da massa miocárdica<sup>1</sup>.

No caso clínico que descrevemos, para além da idade e do sexo do doente não eram evidentes outros factores de risco. No entanto a coexistência de trombocitemia essencial que implica consideráveis alterações hemostáticas<sup>2</sup>, de uma doença pulmonar crónica restritiva condicionante de hipoxemia e de uma gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) com prováveis consequências na viscosidade e coagulação sanguínea podem ter contribuído de modo importante para a génese da cardiopatia isquémica neste doente.

Também de particular interesse neste caso clínico parece-nos ser a coexistência de uma proliferação monoclonal simultânea de duas linhagens hematológicas distintas, estatisticamente muito mais raro que a ocorrência de duas neoplasias sólidas síncronas, levantando a dúvida entre uma doença numa "célula-mãe" mais ancestral ou simples coincidência.

#### Caso clínico

Doente do sexo masculino, 76 anos, comerciante reformado, natural do Alentejo, residente em Sintra, internado no nosso serviço por dor precordial em crescendo, com quinze dias de evolução. O doente apresentava antecedentes de angina de peito há cinco anos, referindo desde há alguns meses o aparecimento de tosse irritativa e cansaço. Nos quinze dias prévios ao internamento, verificou-se o aparecimento de tromboflebite na face interna da coxa direita.

Dos antecedentes pessoais há a registar a ausência de factores de risco aterosclerótico. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Exame objectivo: doente lícido, colaborante, com cianose labial e hipocratismo digital, apirético. Tensão arterial 160/90mmHg. O pulso era arritmico. A observação cardíaca revelava arritmia completa. Na observação pulmonar, eram audíveis crepitações na metade inferior de ambos os hemitórax. A observação abdominal era normal, sem hepatoesplenomegalia. Verificava-se a presença de um cordão fibroso na face interna da coxa direita. O exame neurológico sumário e a fundoscopia eram normais.

Os valores laboratoriais na altura da admissão eram: GV 4.150.000/mm<sup>3</sup>, Hgb 11,7gr/dl, Htc 34,5%, VGM 83 fl, GB 9100/mm<sup>3</sup> (N 61%, L 29%), plaquetas 1.227.000/mm<sup>3</sup>, ureia 10mmol/l, creatinina 187µmol/l, K<sup>+</sup> 6,0mEq/l, Ca<sup>2+</sup> 8,1 mg/dl. A electroforese das proteínas séricas, mostrava um pico de γ-globulina de base estreita (proteínas totais 77gr/l, -globulinas 13,8gr/l A gasimetria arterial mostrava hipoxemia e hipocapnia.

O electrocardiograma revelava uma fibrilhação auricular com frequência ventricular controlada; ondas T

\* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\* Assistente Graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 29.04.96

negativas em DII, DIII e AVF.

A radiografia do tórax mostrava um infiltrado reticulo-micronodular difuso em ambos os campos pulmonares.

Relativamente ao quadro anginoso, o doente fez durante cinco dias terapêutica com heparina em perfusão contínua, ácido acetilsalicílico e nitratos. Realizou ainda um ecocardiograma bidimensional que foi normal. Fez uma cintigrafia de perfusão com tálio 201 em repouso e com esforço, que mostrou a presença de isquemia da parede inferior.

Como durante este período se verificou um aumento progressivo da trombocitose, foi iniciada a sua investigação etiológica, excluindo as causas de trombocitose secundária que pareciam mais prováveis neste doente, dado o quadro pulmonar associado (tuberculose, neoplasia do pulmão e sarcoidose). Nesse sentido, foi realizada a seguinte avaliação: 1 - prova de Mantoux (induração de 5mm); 2 - pesquisa de BK em várias amostras de suco gástrico negativa; 3 - TAC torácica que revelou um padrão em vidro despolido bilateral, com zonas de fibrose e espessamento peribrônquico em relação com processo de fibrose pulmonar; 4 - broncoscopia: atrofia da mucosa brônquica. 5 - lavado broncoalveolar: nº. total de células  $20 \times 10^4$ /ml; macrófagos 87%; linfócitos 12%; neutrófilos 2%. 6 - pesquisa de células neoplásicas em várias amostras provenientes da aspiração de secreções brônquicas negativa; 7 - doseamento da enzima de conversão da angiotensina e da lisozima sérica normal; 8 - doseamento do cálcio urinário normal; 9 - radiografia das mãos normal.

Foi iniciada investigação de outras formas de síndrome mieloproliferativa, tendo-se realizado os seguintes exames: 1 - esfregaço de sangue periférico: anisopoiquilocitose eritrocitária e anisocitose das plaquetas. 2 - mielograma: aumento da série megacariocítica; hiposegmentação do núcleo dos megacariócitos plasmócitos em número superior ao normal (8% da celularidade total); a série eritrocítica e mielóide não apresentavam alterações. 3 - biópsia óssea: moderado aumento do número de megacariócitos, com ligeiro polimorfismo e predomínio de formas grandes, formando alguns grupos; não havia acentuação da rede de reticulina; 4 - pesquisa do cromossoma de Philadelphia (Ph1), negativa; 5 - estudos da agregação plaquetária: diminuição da agregação com o colagénio, epinefrina e ADP. 6 - doseamento da fosfatase alcalina leucocitária 200 (N: 15-100).

Os estudos efectuados permitiram-nos chegar ao diagnóstico de trombocitemia essencial, segundo os critérios do Polycythemia Vera Study Group (1986).

Em relação ao quadro pulmonar que justificava uma insuficiência respiratória parcial, foi excluída a hipóte-

se de embolia pulmonar por cintigrafia de ventilação/perfusão.

A tomografia axial computadorizada torácica foi compatível com um processo de fibrose intersticial; as provas de função respiratória efectuadas revelaram um padrão restritivo moderado, acentuada obstrução bronquiolar e uma diminuição da distensibilidade pulmonar. O doente realizou ainda broncoscopia com estudo do lavado broncoalveolar e exame citológico das secreções brônquicas, que foram inconclusivas em relação à possível etiologia do quadro pulmonar.

Foi feito estudo com gálio 67 que não demonstrou evidência de processo inflamatório em actividade.

A imuno-electroforese das proteínas séricas revelou uma gamapatia monoclonal IgG K (IgG 22,5gr/l, cadeias K 22,2gr/l), sem alterações nas outras classes de imunoglobulinas. A imuno-electroforese da urina mostrou a forte presença de proteína de Bence Jones (540mg/na urina das 24 h). A  $\beta$ -2 microglobulina estava elevada (7,7 UI/ml). O estudo radiológico do esqueleto foi normal.

Foi iniciada terapêutica com hidroxureia (1,5gr/dia), com normalização da contagem plaquetária e mielosupressão ligeira.

A situação clínica evoluiu favoravelmente sem recorrência da dor anginosa, com contagens plaquetárias dentro do normal e uma dose de hidroxureia de 1,0 gr/dia. Um ano após o início do quadro clínico, o doente foi vítima de morte súbita em ambulatório, não tendo sido realizado o exame anatomopatológico.

## Discussão

A trombocitemia essencial é uma doença mieloproliferativa crónica, caracterizada por uma elevação persistente da contagem de plaquetas no sangue periférico e por uma proliferação excessiva de megacariócitos na medula óssea<sup>2</sup>. Tal como os outros síndromes mieloproliferativos, trata-se de um distúrbio clonal, envolvendo a stem cell hematopoiética pluripotente<sup>3,4,5</sup>.

A trombocitemia essencial é, dentro dos síndromes mieloproliferativos, aquele que põe maiores dificuldades de diagnóstico, porque, ao contrário dos outros, não tem marcadores patognomónicos, sendo considerado um diagnóstico de exclusão. Para obviar, este inconveniente, o Polycythemia Study Group propôs, em 1982, seis critérios para o diagnóstico de trombocitemia essencial (Quadro 1)<sup>4</sup>.

A exclusão de trombocitose reactiva é um dos critérios mais importantes no diagnóstico de trombocitemia essencial. A trombocitose pode estar associada a várias patologias (Quadro 2)<sup>4</sup>.

No contexto clínico do nosso doente, a investigação foi orientada no sentido de excluir as causas de trom-

bocitose reactiva que nos pareciam mais prováveis (tuberculose, neoplasia do pulmão e sarcoidose).

A trombocitemia essencial é considerada um distúrbio indolente com uma expectativa de vida normal<sup>4</sup>. As suas manifestações clínicas principais caracterizam-se por fenómenos hemorrágicos e tromboembólicos, não parecendo haver qualquer relação entre estas e a contagem de plaquetas. Os locais de hemorragia reflectem um defeito na hemostasia primária e tendem a envolver as superfícies mucocutâneas. Os episódios trombóticos podem envolver quer o território venoso, quer o arterial. As oclusões arteriais tendem a ocorrer principalmente na microcirculação, embora artérias de grande calibre possam igualmente estar envolvidas, como acontece com o território coronário<sup>2,3,4,6</sup>.

A trombocitemia representa um factor de risco vascular importante, sendo provável que fenómenos tromboembólicos em doentes com trombocitemia essencial ocorram independentemente da presença de factores de risco aterosclerótico<sup>2</sup>.

Os estudos de função plaquetária têm mostrado múltiplas alterações, e são importantes, na diferenciação entre trombocitose reactiva e mieloproliferativa<sup>4</sup>. O defeito mais característico é a total ausência de agregação com a epinefrina, que parece resultar de uma perda total dos receptores alfa-adrenérgicos na superfície das plaquetas<sup>2,7</sup>. Por outro lado, diversos autores têm chamado a atenção para a hiper-agregação plaquetária "in vitro" e agregação espontânea que poderia estar relacionada com uma maior predisposição para o desenvolvimento de fenómenos tromboembólicos<sup>7</sup>. Mais recentemente, tem sido possível avaliar a activação plaquetária "in vivo" através da demonstração de níveis elevados de beta-tromboglobulina no plasma<sup>4</sup>.

Estudos recentes têm demonstrado que os fenómenos trombóticos em doentes com trombocitemia essencial podem estar relacionados com uma diminuição dos níveis plaquetários do inibidor do activador do plasminogénio (PAI-1)<sup>8</sup>. Um estado hipofibrinolítico nestes doentes pode ser um factor adicional eventualmente útil como índice preditivo de fenómenos tromboembólicos<sup>9</sup>.

O doente apresentou-se com um quadro clínico de cardiopatia isquémica (angina de peito em crescendo), apoiado pelo electrocardiograma de repouso e pela cintigrafia de perfusão com tálio 201 em repouso e com esforço. Para além disso, apresentou, uns dias antes do internamento, um episódio de trombose venosa, provavelmente já no contexto da sua trombocitemia essencial.

A ausência de factores de risco aterosclerótico para além da idade e do sexo leva-nos a considerar o importante papel da trombocitemia neste contexto clínico.

#### Quadro 1

##### Critérios Diagnósticos - Trombocitemia essencial

- 1) Número de plaquetas > 600000/mm<sup>3</sup>
- 2) Hemoglobina < 13g/dl ou massa eritrocitária normal (H< 36 ml/Kg e M< 32 ml/Kg)
- 3) Presença de ferro na medula óssea ou ausência de resposta a ensaio terapêutico com ferro
- 4) Ausência de cromossoma de Philadelphia
- 5) Fibrose medular ausente ou inferior a 1/3 da área de biópsia, sem esplenomegalia ou reacção leucoeritoblástica
- 6) Ausência de trombocitose reactiva

#### Quadro 2

##### Causas de trombocitose reactiva

- 1) Deficiência de ferro
- 2) Doenças inflamatórias crónicas
  - a) granulomatose de Wegener
  - b) doenças inflamatórias do intestino
  - c) artrite reumatóide
  - d) poliarterite nodosa
- 3) Infecções crónicas
  - a) bacteriana
  - b) fúngica
  - c) tuberculose
- 4) Fármacos
  - a) alcalóides da vinca
  - b) epinefrina
- 5) Pós-esplenectomia
- 6) Neoplasias
  - a) linfomas
  - b) carcinoma do pulmão e do cólon
- 7) Trombocitose "rebound"
  - a) pós-tratamento da PTI
  - b) pós-tratamento de anemia perniciosa
  - c) pós-tratamento com fármacos mielossuppressores
  - d) perda aguda de sangue
- 8) Síndromes mielodisplásicas
  - a) síndrome 5q-
  - b) anemia sideroblástica
- 9) anemia hemolítica

A cardiopatia isquémica é uma das principais complicações cardíacas em doentes com trombocitemia essencial, como demonstrado em vários trabalhos<sup>3,10</sup>.

O tratamento de doentes com trombocitemia essencial é muito controverso. Parece ser, no entanto, inquestionável que doentes com complicações trombóticas ou hemorrágicas deverão fazer terapêutica visando a redução da contagem plaquetária<sup>4,5</sup>.

A hidroxiureia parece ser o fármaco de eleição, dada a sua eficácia e fraca toxicidade<sup>5</sup>. O  $\alpha$ -interferão tem-se mostrado eficaz em controlar a trombocitose associada a doenças mieloproliferativas, suprimindo a megacariopoiese e diminuindo a semivida plaquetária<sup>11,12</sup>.

Neste doente, optámos por instituir terapêutica com hidroxiureia, não só pela eficácia já demonstrada como, subjectivamente, pela má experiência que os autores tiveram com o  $\alpha$ -interferão num doente também com trombocitemia essencial que, além de um quadro de mialgias e mal-estar geral, desenvolveu uma toxidermia grave que levou à interrupção da terapêutica<sup>13</sup>.

A gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) é uma entidade caracterizada pela presença de um pico de proteína monoclonal (componente M) na ausência de mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, amiloidose ou outras patologias relacionadas. A MGUS caracteriza-se por uma concentração sérica do componente M inferior a 3gr/dl, ausência ou concentração baixa de proteinúria de Bence Jones na urina, ausência de lesões ósseas líticas, hipercalemia e insuficiência renal; talvez o critério mais importante seja a estabilidade do componente M<sup>14</sup>.

Um outro aspecto importante é a percentagem e a morfologia dos plasmócitos medulares. A presença de plasmócitos sem dismorfias e numa percentagem inferior a 10% é muito sugestiva de tratar-se de uma gamapatia monoclonal benigna<sup>15</sup>. A prevalência do MGUS é de 3% em pessoas com idade superior a 70 anos<sup>16</sup>.

As gamopatias monoclonais podem aparecer associadas a outras patologias, nomeadamente doenças linfoproliferativas, leucemias, polineuropatias sensitivo-motoras de etiologia desconhecida, doenças dermatológicas cujo protótipo é o líquen mixedematoso<sup>17</sup>.

O doente do caso clínico apresenta critérios de gamapatia monoclonal de significado indeterminado (componente M 2,2gr/dl, plasmócitos medulares 8%, ausência de anemia, hipercalemia, lesões ósseas líticas).

A presença de proteinúria de Bence Jones e uma concentração alta de 2 microglobulina são dois factores de alerta em relação a uma possível evolução para uma gamapatia monoclonal maligna. Num estudo prospectivo realizado pela Mayo Clinic, foram seguidos, durante 20 anos, 241 doentes com gamapatia monoclonal benigna, tendo-se verificado que 24,5% desenvolveram mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, amiloidose ou outra doença relacionada, e apenas 19% mantiveram critérios de benignidade<sup>16</sup>.

É de salientar, neste doente, a existência de proliferação monoclonal de duas linhagens hematopoiéticas distintas (megacariocítica e linfocitária). Esta associação pode sugerir uma alteração ao nível da stem cell hematopoiética ou, então, pode tratar-se de um mero acaso que é o que nos parece mais provável<sup>18</sup>.

As doenças pulmonares do interstício são um grupo heterogéneo de entidades nosológicas tendo em comum uma inflamação crónica envolvendo todos os

componentes da parede alveolar, que pode evoluir para o aparecimento dum excesso de tecido conectivo com distorção da arquitectura pulmonar<sup>19,20</sup>.

As doenças pulmonares intersticiais podem ser classificadas etiologicamente como ocupacionais, induzidas por fármacos, associadas a doenças do conectivo, resultarem de uma doença pulmonar primária ou serem idiopáticas. Dentro das doenças pulmonares primárias, temos a sarcoidose, pneumonites de hipersensibilidade, granuloma eosinófilo do pulmão, linfangiose carcinomatosa, linfangioleiomiomatose, proteinose alveolar<sup>20</sup>. Cerca de 30-40% de todos os casos são idiopáticos, sendo a maior parte atribuídos à fibrose pulmonar idiopática ou bronquiolite obliterans<sup>20</sup>.

Clinicamente, os doentes apresentam-se com dispneia de início insidioso e de carácter progressivo, e que pode acompanhar-se de tosse irritativa e seca. Objectivamente, é frequente a existência de cianose e hipocratismo digital, e a presença de crepitações na auscultação pulmonar. A alteração radiológica mais frequente é um padrão reticulomicronodular difuso, embora o aspecto mais patognomónico que garante a existência de fibrose intersticial seja o pulmão em favo de mel<sup>19</sup>.

A alteração ventilatória predominante é um síndrome restritivo frequentemente associado a um componente obstrutivo das pequenas vias aéreas. Como resultado destas alterações, é frequente a existência de volumes pulmonares baixos, diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono, e a presença de hipoxemia e hipocapnia<sup>19</sup>.

O lavado broncoalveolar trouxe importantes achegas ao estudo das doenças pulmonares do interstício pulmonar. O interesse desta técnica assenta no facto de que os componentes celulares e não celulares presentes na superfície do alvéolo espelham os processos imunológicos e inflamatórios que se passam no interstício<sup>20</sup>.

O lavado bronco-alveolar do nosso doente apresentava uma percentagem discretamente elevada de neutrófilos para um não fumador, que é característico da fibrose pulmonar idiopática.

Neste doente, a hipótese principal era a sarcoidose, que não só poderia justificar o quadro pulmonar, mas também uma trombocitose reactiva. A investigação realizada nesse sentido e já descrita levou-nos a excluir tal hipótese, restando-nos como mais provável e atendendo ao grupo etário e ao lavado bronco-alveolar a hipótese de fibrose pulmonar idiopática. A cintigrafia com gálio 67 excluiu a existência de um processo inflamatório em actividade.

## Conclusões

1) Apesar da idade e do sexo, a trombocitemia teve,

neste doente, um papel definitivo para agravar a cardiopatia isquémica, associada à hipoxemia resultante da doença pulmonar do interstício.

2) O MGUS aparece em cerca de 3% das pessoas com mais de 70 anos. Não parece condicionar hiperviscosidade clínica ou laboratorial, embora não esteja provado que as disproteinemias mínimas não interfiram na coagulação e possam ter agravado a cardiopatia isquémica do doente.

3) A doença pulmonar do interstício não parece condicionar a trombocitose, mas pode condicionar um estímulo imunológico continuado para o aparecimento do MGUS.

4) A proliferação monoclonal de duas linhagens hematopoiéticas distintas (megacariocítica e linfocitária) parece ser um mero acaso, não se podendo excluir uma alteração ao nível da «stem cell» hematopoiética.

## Bibliografia

1. Rogers JW. Angina Pectoris. In: Wingarden/Smith/Benneth. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, WB Sanders Co 1992; 298-304.
2. Hehlmann R, Jahn M, Baumann B, Kopcke W. Essential Thrombocythemia: clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer* 1988; 61: 2487-2496.
3. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L, Maiolo A T. Thrombotic and Hemorrhagic Complications in Essential Thrombocythemia: a retrospective study of 103 patient. *Cancer* 1991; 67:2926-2930.
4. Mitus AJ, Schafer AI. Thrombocytosis and Thrombocythemia. *Hemat Oncol Clin of N Am* 1990; 4 : 157-178.
5. Tefferi A, Hoagland HC. Issues in the Diagnosis and Management of Essential Thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:651-655.
6. Lahuerta-Palacios JJ, Bornstein R, Fernandez-Deborá FJ, et al. Controlled and Uncontrolled Thrombocytosis. *Cancer* 1988; 61:1207-1212.
7. Belluci S, Janvier M, Tobelem G, et al. Essential Thrombocythemias: Clinical Evolutionary and Biological Data. *Cancer* 1986; 58:2440-2447.
8. Cancelas JA, Garcia-Avello A, Garcia-Frade LJ. High Plasma Levels of Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia are associated with Thrombosis. *Thromb-Res* 1994; 75 (5):513-520.
9. Bazzan M, Tamponi G, Gallo E, et al. Fibrinolytic Imbalance in Essential Trombocythemia: Role of Platelets. *Haemostasis* 1993; 23(1):38-44.
10. Momiyama T, Hiranaka T, Noruma F, Tominaga H, Nishioka T. Coronary Artery Bypass grafting for Left Main Trunk Coronary Artery Lesion associated with Essential Thrombocythemia. *Clin Cardiology* 1993; 16(3):691-693.
11. Giles FJ, Gray AG, Brozovic M, et al. Alpha-Interferon Therapy for Essential Thrombocythemia. *Lancet* 1988; 9:70-72.
12. Araújo AMF, Garcia JR, Pereira J FS, Freitas C. Trombocitemia Essencial Tratada com Alfa-2b Interferão: a propósito de um caso clínico. *Arquivos de Medicina* 1993; 7(4):236-238.
13. Oliveira A, Miranda MP, Duarte PC, Sarmento JN. Trombocitémia Essencial. A propósito de um caso de acidente vascular cerebral. *Acta Médica Portuguesa* 1993; 6: 461-465.
14. Kyle RA. Plasma Cell Disorders. In : Wingarden/Smith/Benneth. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, WB Sanders Co 1992; 967-978.
15. Sibilia J, Ferman J. Les Gammopathies Monoclonales "Bénignes". *Rev Prat* 1993; 43(3):289-292.
16. Kyle AR. "Benign" Monoclonal Gammopathy-After 20 to 35 Years of Follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:26-36.
17. Kyle AR. Multiple Myeloma and the Disproteinemias. In: Stein JH. *Internal Medicine*. Baltimore. Morby- Year Book. 1994: 911-918.
18. Prosper F, Borbolla Jr, Rifon J, Cuesta B, et al. Coexistence of Essential Thrombocythemia and Multiple Myeloma. *Ann Haemat* 1992;65(2):103-105.
19. Araújo AT. Doenças do Interstício Pulmonar. In: Freitas e Costa M. *Pneumologia na Prática Clínica*. Clínica de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Lisboa, 1992:637-688.
20. Schwarz MI. Evaluating Patients with Interstitial Lung Disease. *Hospital Practice* 1995; 15:13-15.