

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE PNEUMOLOGIE
GRUPUL DE LUCRU PENTRU PNEUMOPATII INTERSTIȚIALE DIFUZE
ȘI SARCOIDOZĂ

GHID
DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT
AL PNEUMOPATIILOR INTERSTIȚIALE
DIFUZE

București
2015

COLECTIVUL DE AUTORI

Coordonatori:

- **Irina Strâmbu**, Șef de Lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, medic primar pneumolog, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" București, doctor în științe medicale
- **Voicu Tudorache**, Profesor universitar, șef Disciplina de Pneumologie -Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, șef Clinica Pneumoftiziologie II Spitalul de Boli Infecțioase "Victor Babeș" Timișoara, doctor în științe medicale

Autori:

- **Ionela Belaconi**, Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, medic primar pneumolog Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" București, doctor în științe medicale
- **Ovidiu Burlacu**, Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, medic primar chirurgie toracică Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, doctor în științe medicale
- **Elena Dantes**, Șef de Lucrări Universitatea "Ovidius" Constanța, medic primar pneumolog, Spitalul de Pneumoftiziologie Palazu, Constanța, doctor în științe medicale
- **Ariadna Petronela Fildan**, Medic primar pneumolog, Spitalul de Pneumoftiziologie Palazu, Constanța, doctor în științe medicale
- **Ovidiu Fira-Mlădinescu**, Conferențiar universitar, disciplina de Pneumologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, medic specialist Pneumologie și Medicină Internă, coordonator Laborator Explorări Funcționale, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Dr. Victor Babeș" Timișoara, doctor în științe medicale
- **Diana Ioniță**, Medic primar pneumolog Spitalul Universitar de Urgență Elias București, șeful serviciului de explorări funcționale speciale, doctor în științe medicale
- **Anca Mureșan**, Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, medic primar anatomo-patolog, doctor în științe medicale
- **Alexandru Nicodin**, Profesor universitar Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, medic primar chirurgie toracică Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, doctor în științe medicale
- **Cristian Oancea**, Șef de Lucrări UMF "Victor Babeș", Timișoara, medic primar pneumolog, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Dr. Victor Babeș", Timișoara, Coordonatorul Centrului de Recuperare Medicală Respiratorie, doctor în științe medicale
- **Marius Raica**, Profesor universitar, Rectorul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, medic primar anatomo-patolog, doctor în științe medicale
- **Claudia Toma**, Șef de Lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, medic primar pneumolog, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" București, doctor în științe medicale
- **Daniel Trăilă**, Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, medic specialist pneumolog, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Dr. Victor Babeș" Timișoara

CUPRINS

Cuvânt înainte. <i>Prof. Ioan Paul Stoicescu</i>	5
Introducere. <i>Irina Strâmbu</i>	7
Prescurtări folosite în text	9
Partea I. Generalități	11
- Definiție	11
- Terminologie	11
- Clasificare	12
- Epidemiologie	15
- Diagnosticul PID (principii generale)	17
o Manifestări clinice	18
o Examen clinic obiectiv	19
o Investigații:	20
• Radiologie	20
• Explorarea funcțională respiratorie	21
• Bronhoscopie și lavaj bronho-alveolar	22
• Investigații biochimice	24
• Tomografia computerizată cu înaltă rezoluție	25
o Biopsia pulmonară în pneumopatiile interstițiale difuze ...	33
o Aspecte histopatologice în pneumopatiile interstițiale difuze ..	36
o Diagnostic diferențial al PID	42
o Algoritm de diagnostic al PID	44
- Evoluție – Stadializare – Prognostic	45
- Monitorizarea evoluției clinice a PID	53
Partea a II-a. Entități specifice din cadrul PID	58
- Fibroza pulmonară idiopatică (FPI)	58
- Alte pneumopatii idiopatice	65
o Pneumopatia interstițială nespecifică (NSIP)	65
o Pneumopatia interstițială descuamativă (DIP)	69
o Pneumonita în organizare (OP)	71
o Bronșiolita respiratorie asociată pneumopatiei interstițiale difuze (RB-ILD)	73
- Sarcoidoza	76
- Pneumonita de hipersensibilitate	83
- PID indusă medicamentos	89
- Afectarea pulmonară în bolile de colagen	93

- Vasculitele ANCA asociate	100
- Proteinoza alveolară	113
- Limfangioleiomiomatoza	117
- Histiocitoza cu celule Langerhans	121
- Pneumonita interstițială limfocitară	124
- Pneumoniile eozinofilice	127
- Hemosideroza pulmonară idiopatică	133
- Pneumopatia interstițială difuză nedefinită (PIDN)	136
Partea a III-a. Mijloace complementare de tratament	140
- Oxigenoterapia	140
- Tratamentul complicațiilor și comorbidităților	143
- Reabilitarea pulmonară în pneumopatiile interstițiale difuze	147
- Transplantul pulmonar în managementul PID	150

Cuvânt înainte

Elaborarea unui ghid destinat pneumopatiilor interstițiale difuze este, în afară de o necesitate esențială practicii medicale, un gest de implicare într-un proces deosebit de dificil care necesită un efort remarcabil pentru echipa care și-a asumat această sarcină.

Cele peste 200 de situații care pot genera afectarea interstițiului pulmonar, care de multe ori au manifestări greu de diferențiat, făcând extrem de delicat demersul diagnosticului etiologic, pot sugera necesitatea reglementării unor practici multidisciplinare capabile să orienteze către o categorie etiologică și implicit către o atitudine terapeutică adecvată.

În ultimii ani, pe plan mondial, au existat preocupări în sensul stabilirii unor criterii cât mai adecvate și aplicabile în practica medicală care să facă posibilă o abordare unitară a afecțiunilor interstițiului pulmonar.

Echipa care s-a implicat în elaborarea acestui ghid al pneumopatiilor interstițiale difuze pentru România este garanția calității remarcabile a acestei lucrări, care a pus la dispoziția specialiștilor ultimele achiziții, care nu sunt puține, și care schimbă în mare măsură concepțiile privind această patologie, concepții care erau la modă cu aproximativ 20 de ani în urmă.

Doamna Dr. Irina Strâmbu, medic primar pneumolog, șef de lucrări la Catedra de Pneumologie a U.M.F Carol Davila din București, coordonatorul grupului de lucru constituit din personalități de excepție, este recunoscută pentru capacitatea de inventivitate, inițiativă, scrupulozitate și organizatorică, ceea ce s-a tradus prin realizarea acestei lucrări valoroase.

Progresul înregistrat în perfecționarea mijloacelor de investigație dar și în domeniul posibilităților terapeutice au făcut posibilă o schimbare evidentă de atitudine. Această schimbare era necesar să fie cunoscută și de specialiștii români și să se adopte principiile moderne și în condițiile specifice din țara noastră.

Așa cum se menționează în lucrarea de față, care depășește așteptările privind documentarea și structurarea materialului bibliografic, în România nu există nici o lucrare științifică destinată cunoașterii importanței acestui fenomen în cadrul patologiei respiratorii. Și dacă luăm în considerare numai acest aspect putem să apreciem importanța deosebită pe care o reprezintă apariția acestei lucrări în literatura medicală din țara noastră.

Destinat abordării științifice de ultimă oră a afectării interstițiului pulmonar, afectare cu consecințe ireversibile în multe cazuri, „Ghidul pneumopatiilor interstițiale” este un instrument de mare utilitate pentru

specialiștii care sunt implicați în diagnosticul, tratamentul și monitorizarea acestor pacienți.

Pentru Registrul Național de Pneumopatii Interstițiale Difuze și Sarcoidoză care a făcut deja primii pași în implementare, „Ghidul de Pneumopatii Interstițiale Difuze” va constitui un manual extrem de util în procesul destinat realizării acestui proiect.

Felicitările pentru autori nu sunt suficiente, trebuie să le mulțumim, împreună medici și pacienți, pentru efortul deloc neglijabil pe care l-au depus la elaborarea acestei remarcabile lucrări.

Prof. Dr. Ioan Paul Stoicescu

*Președinte al Comisiei de Pneumologie
a Academiei de Științe Medicale*

Introducere

Pneumopatiile interstițiale difuze reprezintă un grup de peste 200 de afecțiuni respiratorii cu caracteristici clinice și cu impact asupra funcției pulmonare similare, multe dintre ele evoluând către fibroză pulmonară invalidantă. Aceste maladii devin importante nu datorită prevalenței în populație, care este relativ redusă, ci datorită potențialului invalidant sever, fiind adesea cauză de deces prin insuficiență respiratorie.

Diagnosticul este dificil, atât de clasă, din cauza similitudinilor cu alte grupe de patologie, cât mai ales cel al fiecărei entități specifice inclusă în grup. Pneumopatiile interstițiale seamănă între ele, nu există markeri patognomonici de diagnostic, iar prognosticul și tratamentul lor poate fi esențial diferit, ceea ce ridică și mai mult necesitatea unui diagnostic cât mai precis. Pentru diagnostic sunt necesare investigații complexe, unele invazive, dar mai ales integrarea tuturor informațiilor într-o discuție multidisciplinară care să includă pneumologul, radiologul și anatomo-patologul, posibil și alte specialități (medicina muncii, reumatologie, chirurgie toracică, reabilitare). Astfel, un diagnostic corect și complet devine un demers colectiv, potrivit centrelor dedicate, cu acces la investigații și cu un grup de experți dedicați.

Pe plan internațional s-au făcut în ultimul deceniu progrese semnificative în înțelegerea mecanismelor și identificarea țintelor terapeutice, în special pentru fibroza pulmonară idiopatică. Au fost dezvoltate registre naționale și regionale, se fac colecții de material biologic pentru studii genetice, se desfășoară studii clinice ample pentru testarea de noi molecule.

În România datele de epidemiologie a acestor boli sunt practic absente. În domeniul PID, pe lângă dificultățile inerente acestui grup de boli, pneumologia românească suferă și de pe urma nerecunoașterii precoce a cazurilor, a terminologiei neuniforme folosite în descrierea lor, a lipsei investigațiilor complexe, dar și a lipsei de comunicare între specialiști, toate în defavoarea pacientului. Cazurile de PID sunt de regulă diagnosticate în stadii tardive, după perioade lungi în care au fost considerate maladii cardiace, sau diagnosticul de “fibroză” a fost considerat suficient.

Grupul de Lucru pentru Pneumopatii Interstițiale Difuze și Sarcoidoză al Societății Române de Pneumologie, înființat în 2011, și-a propus să îmbunătățească diagnosticul și îngrijirea acestei categorii de pacienți, prin mai multe obiective specifice: înregistrarea cazurilor într-o bază de date comună (Registrul de pneumopatii interstițiale și sarcoidoză – REGIS), promovarea cunoașterii în domeniu prin cursuri, simpozioane și conferințe, uniformizarea

terminologiei românești, uniformizarea abordării acestor cazuri printr-un algoritm adaptat realităților naționale, promovarea către autoritățile sanitare a unui Program național pentru pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică, care să le permită accesul la terapii moderne, crearea de centre de excelență și de echipe dedicate pentru diagnosticul și recomandările de tratament în pneumopatiile interstițiale.

Prezentul document este rezultatul eforturilor membrilor Grupului de Lucru îndreptate către obiectivul de a oferi un ghid pragmatic, cu o terminologie unitară, în limba română, care să se constituie atât într-un instrument educativ cât și într-un instrument de lucru în practica curentă a pneumologilor.

Conținutul ghidului se bazează pe ultimele cunoștințe din plan mondial în privința bolilor interstițiale, care au fost sintetizate și sublimite de autori în texte succinte cu viza practică.

Această primă ediție a Ghidului nu își propune să fie un document imuabil, o dogmă, drept care va avea nevoie de verificarea în viața reală a practicii pneumologice. Pentru aceasta, feed-back-ul colegilor noștri va fi extrem de valoros pentru viitoare ediții care să răspundă mai bine situației reale și obiectivelor mai sus menționate.

Menționăm că toate imaginile folosite în lucrare au fost alese din colecțiile personale ale autorilor.

Irina Strâmbu

Coordonator al Ghidului

Inițiator al Grupului de Lucru

pentru Pneumopatii Interstițiale Difuze și Sarcoidoză al SRP

Prescurtări folosite în text

AAV:	vasculite ANCA asociate
ACS:	angiotensinconvertază serică
AR:	artrita reumatoidă
BPT:	biopsie pulmonară transbronșică
COP:	pneumonita criptogenică în organizare
CPT:	capacitate pulmonară totală
CVF:	capacitate vitală forțată
DIP:	pneumopatia interstițială descuamativă
DLCO:	factorul de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară
FPI:	fibroza pulmonară idiopatică
HCL:	histiocitoza cu celule Langerhans
HRCT:	tomografie computerizată cu înaltă rezoluție
HTP:	hipertensiune pulmonară
IPH:	hemosideroză pulmonară idiopatică
kCO:	constanta de transfer (raportul între DLCO și volumul alveolar)
LAM:	limfangioleiomiomatoză
LBA:	lavaj bronho-alveolar
LES:	lupus eritematos sistemic
LIP:	pneumonită lipoidică
NSIP:	pneumonita interstițială nespecifică
OLD:	oxigenoterapie de lungă durată
OP:	pneumonita în organizare
PE:	pneumonie eozinofilică
PH:	pneumonită de hipersensibilitate (alveolita alergică extrinsecă)
PID:	pneumopatii interstițiale difuze
PIDN:	pneumopatie interstițială difuză nedefinită
PII:	pneumopatii interstițiale idiopatice
PImax:	presiunea inspiratorie maximă
PRP:	program de reabilitare pulmonară
RB-ILD:	pneumopatia interstițială asociată bronșiolitei
RB:	bronșiolită respiratorie
RGE:	reflux gastro-esofagian
RMN:	rezonanță magnetică nucleară
SaO ₂ :	saturația hemoglobinei în oxigen
UCTD:	boală de collagen nespecificată
UIP:	tipul histologic “usual interstițial pneumonia”, caracteristic FPI
VATS:	chirurgie toracică video-asistată
VEMS:	volumul expirator maxim în prima secundă
VR:	volum rezidual
6MWT:	test de mers 6 minute

Partea I

GENERALITĂȚI

Definiție

Pneumopatiile interstițiale difuze reprezintă un grup de cca 200 maladii diferite ce au în comun afectarea difuză a parenchimului pulmonar, adesea inflamatorie. Aceasta implică alterări ale interstițiului pulmonar, ale versantului epitelial sau capilar al alveolelor, sau pot implica toate structurile peretelui alveolar (de unde și numele uneori folosit ca sinonim de alveolite).

Deși au cauze diferite, PID pot avea manifestări clinice, radiologice și funcționale similare. Ele se pot deosebi prin aspectele imagistice complexe, uneori caracteristice (identificabile prin tomografie computerizată de înaltă rezoluție - HRCT), prin citologia lavajului bronhiolo-alveolar și prin modificările histopatologice specifice diverselor maladii ce fac parte din acest grup.

TERMINOLOGIE

Irina Strâmbu

În practica curentă termenii ce desemnează afectarea interstițială pulmonară sunt folosiți în diferite moduri. Această variabilitate poate conduce, alături de raritatea cazurilor și de dificultatea precizării unui diagnostic, la confuzii serioase în încadrarea unui pacient într-o boală și în comunicarea între specialiști. Propunem o unificare a terminologiei folosite în limba română, care să corespundă celei în limba engleză, ca și entităților pe care termenii le desemnează.

- Pneumopatie (și nu pneumonie). Deși în limba engleză termenul uzual folosit este “pneumonia” (și nu “Pneumopathy” sau “pneumonitis”), în limba română termenul “pneumonie” este consacrat pentru boala acută de origine infecțioasă și trebuie păstrat ca atare.
- Pneumopatie idiopatică (PII): PID din categoria pneumopatiilor idiopatice (de cauză necunoscută); nu se aplică PID la care mijloacele de investigație nu au reușit să precizeze o entitate specifică. Pentru acestea se va folosi termenul PID nedefinită (PIDN).
- Fibroza pulmonară idiopatică (FPI): Pneumopatia interstițială difuză idiopatică ce corespunde criteriilor imagistice și/sau histopatologice de diagnostic ale FPI definite de ATS/ERS statement (în engleză: IPF – idiopathic pulmonary fibrosis).

- UIP (usual interstitial pneumonia): definește un anumit tip *histologic* sau o descriere imagistică (HRCT) ce corespunde FPI. UIP nu este numele unei boli, nu este sinonim cu FPI și nu se poate folosi în locul FPI când se vorbește de boală în general, ci doar când se vorbește despre aspectul histopatologic sau aspectul imagistic HRCT sugestiv
- NSIP (non-specific interstitial pneumonia) definește: 1. Una din PII, care prin opoziție cu FPI este mai ales inflamatorie și are răspuns la tratament corticoid, 2. Un aspect imagistic HRCT dominat de aspect de sticlă mată și care poate fi întâlnit în mai multe entități (NSIP, colagenoză cu determinare pulmonară, pneumonita de hipersensibilitate etc).
- Pneumopatia interstițială difuză nedefinită (PIDN): cazurile de pneumopatii interstițiale difuze la care mijloacele de investigație nu au reușit să precizeze un diagnostic final din clasificarea de mai sus.
- Alveolita alergică extrinsecă sau pneumonita de hipersensibilitate: termeni sinonimi folosiți pentru desemnarea PID determinată de expunerea la pneumalergeni. Actualul Ghid propune folosirea termenului de pneumonita de hipersensibilitate (PH).

Dicționar român - englez

Pneumopatie interstițială difuză (PID)	Interstitial lung disease (ILD)
Pneumopatie idiopatică	Idiopathic interstitial pneumonia (IIP)
Fibroză pulmonară idiopatică (FPI)	Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)
UIP	UIP (usual interstitial pneumonia)
PID nedefinită (PIDN)	Undefined interstitial pneumonia
Pneumonita de hipersensibilitate (PH)	Hypersensitivity pneumonia

Clasificare

Petronela Fildan, Irina Strâmbu

Clasificarea pneumopatiilor interstițiale difuze, ca și terminologia diferitelor entități incluse în acest grup, a cunoscut numeroase modificări în ultimele două decenii, datorită cunoștințelor acumulate în ritm tot mai alert.

Termenul de “fibroză pulmonară” (echivalentul termenului englezesc “cryptogenic pulmonary fibrosis” folosit singur nu reprezintă de fapt un diagnostic final sau o entitate de sine stătătoare, drept care folosirea acestui termen ar trebui evitată.

În prezent, cea mai utilizată clasificare a PID este cea conform Consensului Internațional adoptat de către American Thoracic Society/European Respiratory Society în 2013 (fig. 1)¹, care combină paternul

histopatologic cu datele clinice și imagistice în vederea formulării unui diagnostic final. Prin această nouă abordare multidisciplinară, biopsia pulmonară nu mai este considerată “gold standard” pentru diagnostic, ci ca fiind o parte integrantă a diagnosticului^{2,3}, acesta stabilindu-se în cadrul discuțiilor multidisciplinare prin participarea specialiștilor pneumolog, radiolog, anatomopatolog, reumatolog, chirurg toracic. Acest tip de abordare dinamică, multidisciplinară, nu reduce importanța biopsiei pulmonare în stabilirea diagnosticului, ci, dimpotrivă, definește circumstanțele în care biopsia aduce informații în plus față de imagistică, dar și pe cele în care biopsia nu mai este necesară pentru diagnostic^{1,2}. (Fig. 1)

În afara entităților listate mai sus, în practica curentă, în ciuda demersurilor diagnostice corecte, o proporție ce variază între 10 și 25% din pneumopatiile interstițiale difuze rămân neîncadrate, potrivitându-li-se termenul

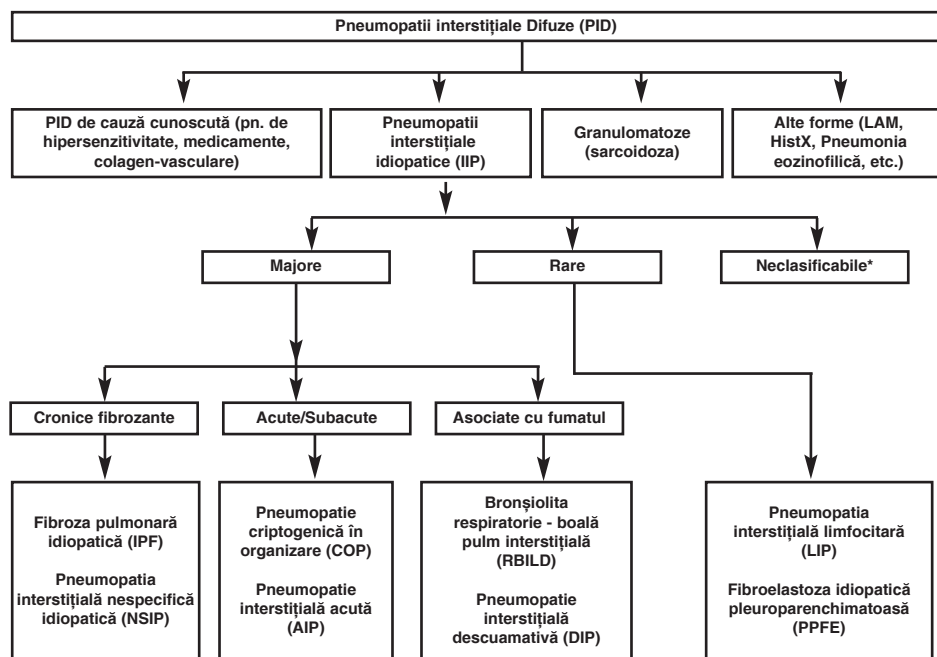


Figura 1. Clasificarea ATS/ERS a pneumopatiilor interstițiale difuze, după Travis et al, 2013¹

* cauze de pneumopatii idiopatice neclasificabile includ: (1) date clinice, radiologice sau morfopatologice inadecvate și (2) discordanțe majore între rezultatele examenului clinic, imagistic și morfopatologic, care pot apărea în următoarele situații: (a) terapii anterioare care pot interfera cu rezultatele investigațiilor radiologice sau morfopatologice (ex: biopsia după terapie steroidiană în DIP arată doar pneumonie interstițială nespecifică reziduală); (b) entități noi sau variante neobișnuite ale tipurilor deja recunoscute în clasificarea ATS/ERS (ex: variantă de pneumonie în organizare cu fibroză supraadăugată); (c) tipuri diferite de paternuri radiologice și/sau morfopatologice care pot fi întâlnite la pacienți cu pneumopatii interstițiale idiopatice.

de Pneumopatie interstițială difuză nedefinită (PIDN). Motivele pentru care aceste cazuri nu ajung la o încadrare clară sunt multiple: limitele metodelor de diagnostic, variabilitatea mare a cazurilor cu multiple forme atipice, severitatea cazurilor care limitează investigațiile invazive. O clasificare complementară celei de mai sus este clasificarea PII în funcție de comportamentul clinic al bolii (tabel 1), această abordare fiind utilă mai ales în cazurile de PII neclasificabile sau în anumite cazuri de NSIP care pot fi asociate cu toate cele 5 patenuri de manifestare clinică¹.

Tabelul 1. Clasificarea PII în funcție de manifestarea clinică¹

Manifestare clinică	Scopul tratamentului	Strategia de monitorizare
Boală reversibilă & auto-limitantă (ex RB-ILD)	Îndepărtarea cauzei potențiale	Observare pe termen scurt (3-6 luni) pentru a confirma regresia bolii
Boală reversibilă cu risc de progresie (ex unele NSIP, DIP, COP)	Răspuns inițial & evaluarea terapiei	Observare pe perioadă scurtă pe termen lung pentru a confirma răspunsul Rx. Observare pe termen lung pentru a asigura menținerea răspunsului
Boală stabilă cu afectare reziduală	Menținerea statusului	Observarea pe termen lung pentru evaluarea evoluției bolii
Boală progresivă, ireversibilă cu potențial pentru stabilizare (ex unele NSIP fibrozante)	Prevenirea progresiei	Observarea pe termen lung pentru evaluarea evoluției bolii
Boală progresivă, ireversibilă sub tratament (ex FPI, unele NSIP fibrozante)	Încetinirea progresiei	Observarea pe termen lung pentru evaluarea evoluției bolii și a indicației de transplant sau paleație

Bibliografie

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, *et al.* An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733–748.
2. Costabel U, duBois RM, Egan JJ (eds) Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Prog Respir Res.* Basel, Karger 2007, vol 36, pp 2-10.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE, Kondoh Y, Myers J, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, *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, 183:788–824

EPIDEMIOLOGIE

Irina Strâmbu

Incidența și prevalența PID sunt dificil de estimat, datorită prevalenței în general scăzute, dificultăților de diagnostic, terminologiei neuniforme folosite, confuziei cu alte maladii. Cele mai relevante date de epidemiologie provin din registrele de PID, fără a avea garanția că acestea includ toate cazurile dintr-o regiune.

Registrul dezvoltat din 1988 în Bernalillo Conty, New Mexico, a identificat o prevalență a PID de 81 la 100.000 pentru bărbați și de 67 la 100.000 pentru femei și o incidență de 32 la 100.000 la bărbați și 26 la 100.000 la femei¹. Registrul a permis aprecierea prevalenței și incidenței diverselor cauze de PID (tabelul 2). În alte regiuni ale lumii s-au estimat valori ale prevalenței de 4,1 la 100.000 în registrul japonez din Hokkaido², 7–12 la 100.000 în Cehia³ și 16–18 la 100.000 într-un studiu finlandez⁴. Un studiu retrospectiv realizat în Spania în 23 de centre a găsit o prevalență a PID de 7,6 la 100.000⁵, iar în Grecia prevalența a fost estimată la 17,3 la 100.000 de locuitori⁶. Prevalența FPI a fost estimată în Statele Unite la 14 la 100.000 de persoane, cu o incidență de 6,8 la 100.000 de persoane pe an, folosindu-se criterii înguste de diagnostic⁷.

Analiza principalelor registre europene a permis, mai degrabă, aprecierea proporției diferitelor cauze ale PID, decât a unor date precise de incidență și prevalență (tabelul 3)⁸. Din punct de vedere al datelor epidemiologice, registrele europene oferă date incomplete, deoarece s-au bazat doar pe interogarea medicilor specialiști în boli respiratorii și nu toți au răspuns. În afară de primul studiu italian, celelalte au fost prospective. Criteriile de clasificare nu au fost identice, deși toți au folosit codificarea de diagnostic ICD-9. Registrul din New Mexico este diferit prin proporția scăzută de sarcoidoză, dar metodologia registrelor europene a inclus și cazurile de sarcoidoză de stadiul I.

Proporția de cazuri la care diagnosticul a fost susținut prin biopsie pulmonară chirurgicală este foarte diferită între diversele raportări. Astfel, registrul din New Mexico avea doar aproximativ 7% din cazuri cu biopsii chirurgicale, în timp ce registrul belgian⁹ avea 18%, iar cel italian, 20,5%¹⁰. În studiul din Cehia erau 38% de cazuri cu biopsie, iar în cel finlandez, 31%.

În România, datele de incidență, prevalență și costuri ale PID lipsesc cu desăvârșire; până în prezent nu s-au făcut studii în această direcție (tabel 2, tabel 3).

Tabelul 2. Prevalența și incidența diferitelor cauze de pneumopatii interstițiale difuze¹

Boala	Prevalența/100.000		Incidența/100.000	
	bărbați	femei	bărbați	femei
FPI	20,2	13,2	10,7	7,4
Fibroză postinflamatorie	10,1	14,3	3,9	4,1
Sarcoidoză	8,3	8,8	0,9	3,6
Colagenoze	7,1	11,6	2,1	3
Medicamentoase/iradiere	1,2	2,2	1,8	1,1
Ocupaționale	20,8	0,6	6,2	0,8

Tabelul 3. Comparația distribuției pneumopatiilor interstițiale difuze în diferite registre (după 8)

Boala	Belgia*		Germania*		Italia	New Mexico*	
	Prevalență	Incidență	Incidență	Prevalență#	Prevalență*	Prevalență	Incidență
Nr. total	362	264	234	4169	1138	257	202
Sarcoidoză	112 (31)	69 (26)	83 (31,5)	2199 (53)	344 (30)	30 (12)	16 (7,8)
FPI	62 (17)	50 (19)	76 (32)	805 (19)	417 (37)	58 (23)	63 (31)
BOOP	10 (2,3)	9 (3,4)	16 (6,8)	26 (0,6)	57 (5)	0	1 (0,5)
Pneumonie eozinofilică	9 (2,5)	7 (2,7)	0	42 (1)	27 (2,3)	3 (1,2)	1 (0,5)
Colagenoze	27 (7,5)	19 (7,2)	5 (2,1)	125 (3)	33 (13)	18 (8,9)	
Vasculite	5 (1,4)	4 (1,5)	2 (0,8)	62 (1,5)	25 (2,2)	2 (0,8)	7 (3,5)
Hipersensibilitate	47 (13)	32 (12)	25 (11)	162 (3,9)	50 (4,3)	0	3 (1,5)
Medicamente/iradiere	12 (3,3)	12 (5)	6 (2,6)	87 (2,1)	21 (1,8)	6 (1,9)	7 (3,5)
Histiocitoză X	13 (3,6)	7 (2,7)	0	34 (0,8)	73 (7,2)	2 (0,8)	0
Pneumoconioze	19 (5)	18(6,8)	6 (2,6)	417 (10)		36 (14)	21 (10)
Fibroză (nedefinit)	33 (9,1)	27 (10)	12 (5,1)			83 (32)	61 (30)
Altele	13 (3,6)	10 (3,8)	0	210 (5)	124 (11)	5 (1,9)	4 (1,9)

Cifrele sunt prezentate ca n (%), *prospectiv, #retrospectiv, FPI: fibroza pulmonară idiopatică.

Bibliografie

1. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Oct;150(4):967-72.
2. Munakata M, Asakawa M, Hamma Y, Kawakami Y. Present status of idiopathic interstitial pneumonia—from epidemiology to etiology, Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1994 Dec;32 Suppl:187-92.
3. Kolek V. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*. 1994;137:49-50.
4. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax*. 2002 Apr;57(4):338-42.
5. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, Montero C, Sueiro A, Disdier C, Vendrell M; Spanish Group on Interstitial Lung Diseases, SEPAR. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004 Mar;21(1):64-70.
6. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, Latsi P, Polychronopoulos V, Birba G, Ch L, Bouros D; Hellenic Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med*. 2009 Aug;103(8):1122-9. Epub 2009 Apr 3.
7. Ganesh Raghu, Derek Weycker, John Edelsberg, Williamson Z Bradford, Gerry Oster. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. October 1, 2006 vol. 174 no. 7 810-816.
8. MJ Thomeer, U Costabel, G Rizzato, V Poletti, M Demedts. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 114s–118s.
9. Roelandt M, Demedts M, Callebaut W, Coolen D, Slabbynck H, Bockaert J, Kips J, Brie J, Ulburghs M, De Boeck K, et al. Epidemiology of interstitial lung disease (ILD) in Flanders: registration by pneumologists in 1992-1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. *Acta Clin Belg*. 1995;50(5):260-8.
10. Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005 Dec;22 Suppl 1:S4-8.

DIAGNOSTICUL PID (PRINCIPII GENERALE)

Irina Strâmbu

Diagnosticul PID poate fi împărțit formal în două etape:

1. diagnosticul “sindromului interstițial”, cu caractere clinice, radiologice și funcționale comune. În această etapă se poate stabili că pacientul suferă de o pneumopatie interstițială difuză, și include diferențierea “sindromului interstițial” de alte maladii cu care se poate confunda (insuficiență cardiacă, BPOC, tuberculoză, infecții, carcinomatoză pulmonară etc);

2. diagnosticul etiologic, în care datele anamnestice, imagistice, de lavaj și histologice stabilesc care este entitatea specifică de care suferă pacientul.

Nici unul din elementele clinice sau paraclinice nu este patognomonic pentru una din PID, diagnosticul trebuie întotdeauna construit pe un ansamblu concordant de semne și simptome.

Diferitele elemente folosite în diagnostic fac parte din aria de competență a mai multor specialități medicale, de aceea diagnosticul optim se face într-o echipă multidisciplinară, care poate include: pneumolog, radiolog, anatomo-patolog, dar și reumatolog, chirurg toracic, specialist în boli profesionale etc.

Manifestări clinice

- **Dispneea de efort** este simptomul caracteristic al PID. De obicei ea este relatată de pacient ca dispnee de efort accentuată progresiv în timp de câteva luni (2-6 luni de obicei); în repaus pacientul nu prezintă dispnee.
- **Tusea seacă** este prezentă inconstant; poate fi declanșată în mod caracteristic de inspirul profund (prin întinderea interstițiului pulmonar inflammat și excitarea receptorilor j vagali).
- Febra/subfebrilitatea sunt prezente inconstant.
- **Manifestări extrapulmonare:** pot fi nespecifice, cum sunt adesea poliartralgiiile fără deformări articulare), sau pot fi caracteristice unei anumite PID, ceea ce le face utile pentru diagnosticul etiologic.
 - a. Modificări articulare:
 - Poliartralgii: nespecifice (se pot întâlni în FPI, colagenoze, sarcoidoză)
 - Inflamație și deformări articulare (de obicei în artrita reumatoidă)
 - b. Manifestări musculare
 - Scăderea forței musculare în centuri (polimiozită, boală mixtă de țesut conjunctiv)
 - c. Eritem nodos: apariția de papule nedureroase nepruriginoase roșii-violacei pe gambe sau în vecinătatea articulațiilor mari, cu rezoluție spontană în cca 6 săptămâni
 - Se pot întâlni inconstant în sarcoidoză (mai ales de tip I sau în sindromul Löfgren) sau în tuberculoză primară
 - d. Adenopatii periferice (prezintă avantajul accesibilității pentru biopsie și examen histologic):
 - Se pot întâlni în sarcoidoză cu determinări ganglionare periferice
 - De făcut diagnosticul diferențial (histologic, prin biopsie ganglionară) cu alte adenopatii periferice: tuberculoză ganglionară, adenopatii maligne
 - e. Modificări cutanate

- Eritem în fluture, purpură: posibil în LES, vasculite
 - Sindrom Raynaud: sclerodermie, vasculite
 - Modificări cutanate caracteristice sclerodermiei: sclerodactilie, modificarea patului capilar unghial, necroze cutanate
 - Sarcoide cutanate: papule mici violacee nepruriginoase (fig. 2)
 - Peteșii (posibil în vasculite, colagenoze)
- f. Manifestări în sfera ORL:
- Inflamație rinosinusală, amigdaliană: boala Wegener
- g. Manifestări oculare: iridociclită
- Sarcoidoză
- h. Manifestări neurologice
- Paretezii periferice, tulburări de echilibru– sarcoidoză
- i. Manifestări cardiace: tulburări de ritm (sarcoidoză)



Figura 2. Sarcoide cutanate

Examen clinic obiectiv

Examenul clinic obiectiv poate fi adesea sărac. El trebuie să identifice modificările extrapulmonare (vezi mai sus) și să precizeze modificările stetacustice pulmonare.

1. Examenul obiectiv al toracelui

- Poate fi normal la unii pacienți
- Ampliațiile bazelor toracelui pot fi reduse (în paralel cu severitatea sindromului restrictiv și scăderea complianței pulmonare)

- Sonoritatea pulmonară este de cele mai multe ori normală (hipersonoritatea nu este o caracteristică a PID)
- Auscultător:
 - se pot percepe **crepitante bazale bilaterale** uscate (comparate cu sunetul desfacerii “velcro” sau cu scârțâitul pașilor pe zăpadă în timp de ger): caracteristice FPI și prezente la majoritatea cazurilor, inconstant prezente în alte entități
 - Raluri de tip sibilant se pot percepe în sindromul astmatiform din Sdr. Churg-Strauss
- 2. Degetele hipocratice (modificare a falangei distale prin bombarea unghiei în “sticlă de ceasornic”) sunt sugestive de FPI. Se întâlnesc și la pacienții cu cancer pulmonar (ca fenomen paraneoplazic) sau la pacienții cu alte maladii respiratorii cronice însoțite de insuficiență respiratorie cronică (ex: bronșiectazii)
- 3. Cianoza periferică prezentă în repaus reprezintă de obicei un semn de boală avansată, când se instalează insuficiența respiratorie hipoxemică manifestă

Investigații

1. **Radiologie**

Examenul radiologic standard are doar valoare de “semnal” pentru afectarea interstițială pulmonară, rareori are specificitate pentru o anumită boală.

- “Sindrom interstițial” radiologic:
 - Distribuție difuză bilaterală a modificărilor
 - Coexistență a mai multor elemente:
 - Opacități reticulare fine
 - Opacități reticulo-nodulare
 - Opacități micronodulare/aspect miliar
 - Opacități exsudative alveolare
 - Opacități retractile
- Aspecte particulare:
 - Adenopatii hilare bilaterale și mediastinale (sarcoidoză)
 - Procese de condensare (COP)
 - Pneumotorax (LAM, HX)
 - Noduli > 1 cm, eventual excavați (artrita reumatoidă, granulomatoză Wegener)
 - Pleurezie (LES, artrita reumatoidă)

2. Explorarea funcțională respiratorie

Investigația funcțională pulmonară este indispensabilă atât pentru diagnosticul PID cât și pentru monitorizarea bolii și stabilirea prognosticului.

- Spirometrie:
 - Poate fi normală
 - Cel mai frecvent: disfuncție ventilatorie restrictivă (VEMS/CV normal, CV scăzut)
 - CVF: utilă pentru monitorizare
 - Se poate întâlni orice tip de disfuncție ventilatorie, inclusiv obstructivă sau mixtă (sarcoidoză)
- Pletismografie:
 - CRF și VR scăzute (restricție “adevărată”)
 - CPT scăzută
- Elasticitate pulmonară: semne de recul elastic crescut
 - Complianță pulmonară scăzută
 - P_{lmax} crescut
 - Semne indirecte de recul elastic crescut (raport VEMS/CV crescut, curbă flux-volum “ascuțită” – fig. 3)
- Difuziunea alveolo-capilară:
 - Scăderea factorului de transfer gazos (DLCO)
 - Precoce (mai devreme decât scăderea CV)
 - Factor de prognostic și de monitorizare a evoluției
 - Scăderea constantei de transfer gazos (kCO, raport între DLCO și volumul alveolar): semnifică alterarea difuziunii prin inflamație alveolo-capilară și nu doar prin mecanism restrictiv
- Gazometrie arterială
 - Hipoxemie: inițial apare doar la efort, în stadii avansate prezentă și în repaus
 - Hipercapnie: stadii terminale
- Test de mers 6 minute: util pentru cuantificarea desaturării la efort și a reducerii toleranței la efort. Datorită determinismului multifactorial al testului de mers, el nu dă informații precise despre cauza respiratorie a dispneei. Majoritatea pacienților cu PID au o desaturare semnificativă la testul de mers. Utilitatea testului de mers este în principal pentru evaluarea evoluției în timp a aceluiași pacient, comparativ cu evaluarea inițială, ca și pentru evaluarea rezultatelor programelor de reabilitare.

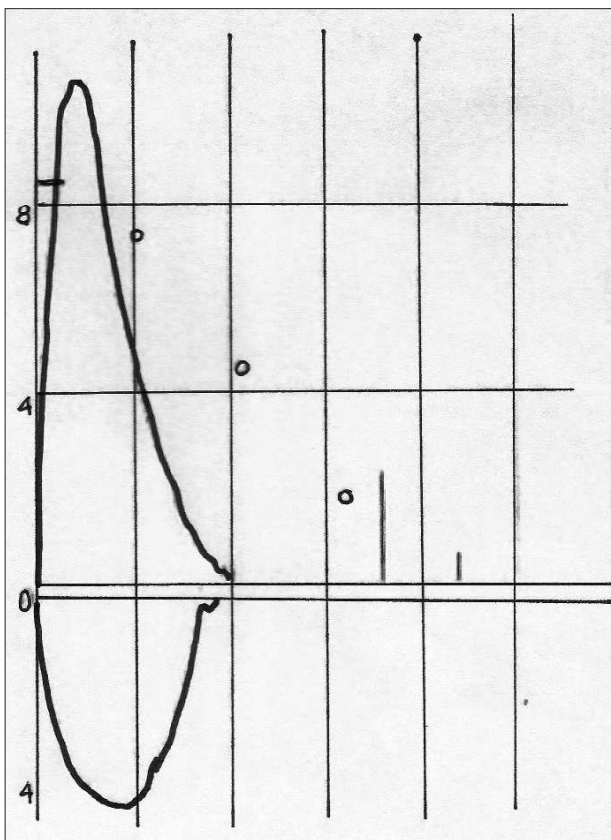


Figura 3. Curba flux-volum la un pacient cu fibroză pulmonară

3. **Bronhoscopie și lavaj bronho-alveolar**

De regulă, aspecte macroscopice normale. Excepție: sarcoidoză: compresii extrinseci generate de adenopatiile hilare, granulații sifide pe mucoasă, angiectazii mucoase.

Lavaj bronho-alveolar. Este o procedură bronhoscopică minim invazivă care permite recoltarea și analizarea componentelor celulare din profunzimea parenchimului pulmonar.

- Lavajul bronho-alveolar poate aduce informații relevante despre procesele patologice din parenchimul pulmonar.
- **Calitatea LBA.** Pentru siguranța că materialul obținut reprezintă situația din alveole au fost stabilite o serie de criterii de calitate:
 - Volum instilat 100-200 ml
 - Volum recuperat 70% volum instilat
 - Vitalitate celulară 95 - 98%
 - Nr. total de celule $(10-20) \times 10^6$ /volum total recuperat

- Nr. celule bronșice > 5%

Un lichid LBA este considerat *nereprezentativ* dacă prezintă unul din următoarele criterii:

- volum recuperat < 20 ml
- numărul total de celule este 1% epitelii scuamoase
- prezența unui număr > 5% epitelii bronșice
- prezența unor cantități mari de debriuri celulare
- morfologie celulară alterată

Celularitatea normală în lichidul de LBA (vezi tabelul 4)

Tabelul 4. Celularitatea normală a lichidului LBA

Citologie		Imunocitologie	
Nr total de celule	<13 x 10 ⁶	Limfocit T CD3	63-83%
Macrofage	>84%	Limfocit T CD4	40-70%
Limfocite	<15%	Limfocit T CD8	20-40%
Neutrofile	<3%	Raport CD4/CD8	1,1-3,5
Eozinofile	<0.5%	Limfocit B CD20	<4%
Mastocite	<0.5%	Celule NK CD57	2-14%
Plasmocite	0%	Celule Langerhans CD1	<3% din nr. total de celule

- Creșterea semnificativă a numărului de celule/mmc reprezintă o alveolită. Creșterea procentuală a unui tip celular poate defini un tip de alveolită:
 - o Limfocitară (sarcoidoză, alveolită alergică extrinsecă, alveolită medicamentoasă, proteinoză, colagenoze etc)
 - o Neutrofilică (FPI, ARDS, colagenoze, granulomatoza Wegener, infecții, sarcoidoză tip IV etc)
 - o Eozinofilică (pneumonie eozinofilică, sdr. Churg-Strauss, astm bronșic, FPI, aspergiloză invazivă, alveolită medicamentoasă etc)
 - o Mixtă – creșterea simultană a mai multor tipuri celulare (FPI, colagenoze)
- Utilitate:
 - o Diagnostic diferențial de alte entități
 - Infecții (tuberculoză, pneumocistoză, aspergiloză)
 - Neoplazii (carcinomatoză pulmonară)
 - o Diagnosticul pozitiv al PID, dacă se identifică aspecte specifice. Utilitate maximă în: sarcoidoză, pneumonita de hipersensibilitate, proteinoză alveolară, sindroame hemoragice alveolare, pneumonie eozinofilică. Specificitate redusă în: PID idiopatice, PID din colagenoze

- Sarcoidoză: alveolita limfocitară cu raport CD4/CD8 > 5
- Pneumonita de hipersensibilitate: alveolita limfocitară (>50%), CD4/CD8<1.3, CD57>17%
- Proteinoză alveolară: aspect macroscopic lactescent al lichidului de lavaj, corpusculi PAS pozitivi (lipoproteine), detritus celular
- Pneumonia eozinofilică: alveolita eozinofilică
- FPI: alveolita neutrofilică
- Sindrom hemoragic alveolar: prezența în abundență de siderofage (macrofage alveolare încărcate cu fier).

4. *Investigații biochimice*

Pot fi utile pentru orientarea diagnosticului:

- Hemograma: posibil pancitopenie ușoară în sarcoidoză (cu afectare splenică), anemie (vasculite, LES)
- Creatinina serică: identificarea afectării renale într-o boală de sistem (LES, vasculite etc)
- Calcemia și calciuria: posibil crescute în sarcoidoză
- Markeri biochimici sugestivi pentru o anumită maladie:
 - o Angiotensinconvertaza serică (ACS): valori crescute în sarcoidoză; utilă pentru monitorizarea evoluției bolii
 - o Receptorul solubil IL2: valori crescute în sarcoidoză; valorile foarte mari reprezintă un factor de prognostic pentru sarcoidoza recidivantă și cea extrapulmonară
 - o Anticorpii anticitoplasmă neutrofilică (cANCA și pANCA): valori crescute în vasculite ANCA pozitive
 - o Anticorpi anti ADN dublu catenar: LES
 - o Anticorpi antiCCP: caracteristici artritei reumatoide
 - o Anticorpi SCL 70: caracteristici sclerodermiei
 - o Anticorpi anti Jo-1: dermato/polimiozită
 - o Ac anti La (SS-B) : sindrom Sjogren, LES
 - o Ac anti-Ro (SS-A): sdr. Sjogren, LES
 - o Ac anti MB glomerulara: sdr. Goodpasture
 - o Ac anti Sm LES
 - o Ac antinucleari screening LES, artrita reumatoidă, altele
 - o Complexe imune circulante activitate boli autoimune
 - o Factor reumatoid artrita reumatoidă, nespecific în colagenoze

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ CU ÎNALTĂ REZOLUȚIE (HRCT)

Ionela Belaconi

În comparație cu radiografia toracică, tomografia computerizată cu cupă fină este mai sensibilă și mai specifică pentru diagnosticul sindromului interstițial pulmonar.

Tomografia computerizată cu cupă fină (high resolution computed tomography - HRCT) este indispensabilă în explorarea sindroamelor interstițiale. Acesta reprezintă o achiziție de imagini cu o grosime a cupelor tomografice de 1 mm sau mai mici, realizabilă cu echipamente moderne. Cu cât este mai mică distanța între cupe cu atât este mai mare rezoluția. De asemenea, se utilizează algoritmi de reconstrucție a imaginii care cresc acuratețea imaginii.

O tomografie computerizată efectuată în condiții standard, cu secțiuni de 3 sau 5 mm, poate fi o sursă de confuzie, nedecelând modificările caracteristice PID. De asemenea, examenul cu substanță de contrast poate aduce elemente de confuzie în vizualizarea interstițiului pulmonar, păstrându-și valoarea doar pentru decelarea corectă a adenopatiilor hilare și mediastinale.

HRCT decelează structuri anatomice ale parenchimului pulmonar, în mod particular elemente ale *lobulului pulmonar secundar*. Acesta reprezintă cea mai mică structură pulmonară, înconjurată de un sept de țesut conjunctiv. În condiții normale nu poate fi identificat pe radiografia toracică standard. Are o formă poliedrică, 1-2.5 cm în diametru, în centru având arteriola și bronhiola centrolobulară, la periferie cu vene și limfatice în septul interlobular (figura 4). Lobulii pulmonari secundari sunt mai bine exprimați în regiunile subpleurale și de-a lungul scizurilor ¹.

Interstițiul pulmonar poate fi împărțit în trei compartimente: interstițiul peribronhovascular sau axial, interstițiul centrolobular (al lobulului pulmonar secundar) și interstițiul periferic (ce include septurile interlobulare, vezi figura 4 lobul pulmonar secundar). Există o relație strânsă între interstițiul pulmonar și căile aeriene, astfel că orice boală pulmonară afectează într-o oarecare măsură și interstițiul. Acesta răspunde la leziuni prin îngroșare.

Aspecte HRCT specifice sindromului interstițial

Aspectul HRCT poate, pe de o parte, diferenția o PID de alte maladii cu aspect radiologic similar, și pe de altă parte oferind date utile pentru diagnosticul etiologic al PID. Astfel, atât *tipurile* de leziuni cât și *topografia* lor pot fi sugestive pentru o anumită pneumopatie interstițială.

Tipuri lezionale: linear, nodular, alveolar și chistic.

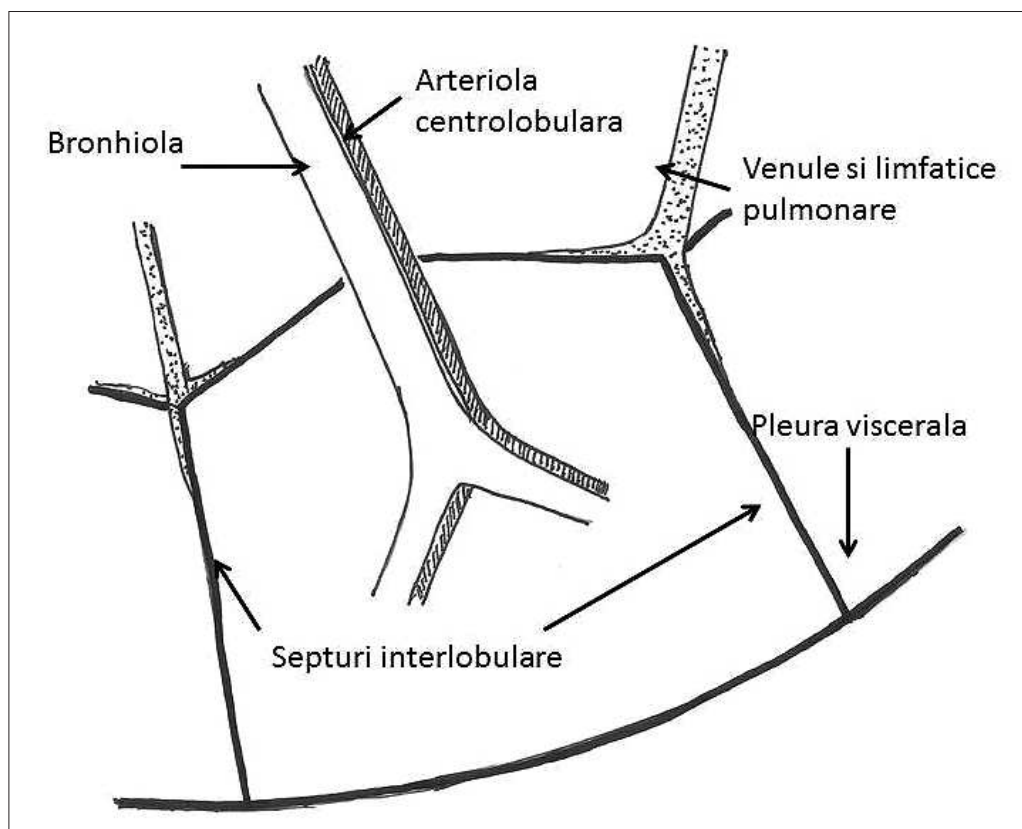


Figura 4. Lobulul pulmonar secundar normal – schemă



Figura 5. Pattern liniar: opacități liniare, neregulate, care în unele locuri au aspect de rețea, predominant cu dispoziție subpleurală (pacient cu fibroză pulmonară idiopatică)

1. **Patternul linear** (figura 5). HRCT: opacități liniare date de îngroșări ale septurilor interlobulare (echivalentul tomografic al liniilor Kerley B)².

- opacități liniare perpendiculare pe pleură sau
- structuri poliedrice, ca o rețea (aspect reticular).

Acestea pot fi datorate apariției de fluid în interstițiu, infiltrație celulară sau fibroză. În fibroza pulmonară opacitățile reticulare se asociază cu bronșiectazii de tracțiune sau cu formare de imagini chistice tipice în „fagure de miere”.

Alteori opacitățile reticulare se pot asocia cu imagini în „sticlă mată” ce pot sugera fie inflamație sau fibroză subiacentă (posibil prin leziuni sub limita de rezoluție a imaginii). De asemenea pot fi nete sau cu neregularități nodulare. Pot apărea practic în toate pneumopatiile interstițiale difuze: FPI, NSIP, boli de colagen, sarcoidoza, azbestoza etc.

2. **Patternul nodular** se definește prin prezența a multiple opacități rotunde, mici, discrete, cu diametrul sub 1 cm. Substratul morfologic: infiltrat celular și/sau țesut fibros sferic în interstițiu³.

Nodulii pot fi clasificați după mărimea lor, după aspect (structură și contur) și după localizare (dispoziție craniocaudală și în cadrul structurilor pulmonare).

- Nodulii pulmonari pot avea *dimensiuni* diferite, se consideră micronoduli opacitățile sub 7 mm.
- După *structură* nodulii pulmonari pot avea densități diferite: de tip sticlă mată, densități medii, tisulare și densități osoase. Densități de tip sticlă mată pot apărea în pneumonita de hipersensibilitate, densități medii în carcinomatoză, iar densități osoase în microlitiaza alveolară pulmonară. Nodulii pulmonari pot avea margini bine delimitate (de obicei interstițiali, în metastazele hematogene) sau imprecis delimitate (de obicei în alveole sau căile aeriene, întâlnite în boli inflamatorii sau unele infecții).
- *Distribuția* craniocaudală este utilă în diagnosticul etiologic:
 - o Predominanță în regiunile superioare pulmonare: sarcoidoză, pneumoconioze (cu excepția azbestozei), histiocitoză cu celule Langerhans.
 - o Distribuție difuză pulmonară: tuberculoza miliară, limfangita carcinomatoasă, pneumonita de hipersensibilitate (figura 6).
 - o Distribuție perilimfatică, caracterizată printr-o predominanță de-a lungul limfaticelor, adică de-a lungul pleurei, a septurilor interlobulare și peribronhovasculare: sarcoidoză, limfangita carcinomatoasă (figura 7).

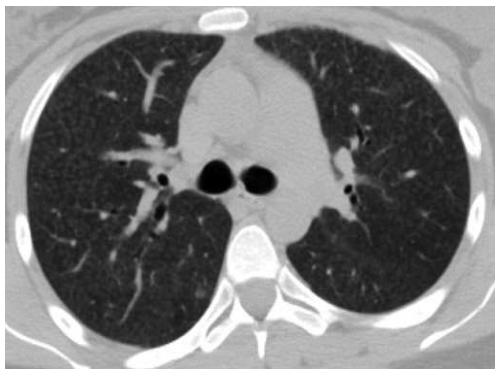


Figura 6. Pattern nodular – HRCT evidențiază multiple opacități nodulare bilaterale cu distribuție difuză pulmonară (pacientă de 28 de ani cu pneumonită de hipersensibilitate)



Figura 7. Pattern nodular – HRCT evidențiază multiple opacități nodulare în regiunile superioare pulmonare (pacient de 45 ani cu sarcoidoză tip radiologic II)

- o Opacitățile nodulare centrolobulare apar pe HRCT tipic la distanță de câțiva milimetri de marginea pleurei, în legătură strânsă cu structurile centrolobulare, la distanță similară între nodulii adiacenți. Aceștia pot avea o distribuție difuză pulmonară sau pot fi localizați. Nodulii centrolobulari apar în bronșiolita respiratorie, pneumonita de hipersensibilitate. Se pot asocia cu afectarea căilor aeriene, acest aspect purtând denumirea de „tree-in-bud” (*copac înmugurit*), ce poate fi întâlnit în tuberculoza, bronșiolita etc (figura 8).

3. Patternul alveolar

Creșteri ale densității structurii alveolare apar imagistic fie ca **sticlă mată** (opacități difuze care nu obstruează vascularizația subiacentă) sau **condensări** (atunci când vascularizația nu mai este vizibilă).

Patternul de sticlă mată este frecvent întâlnit în practica curentă și semnifică fie umplerea parțială a alveolelor, fie îngroșarea interstițiului, dată de

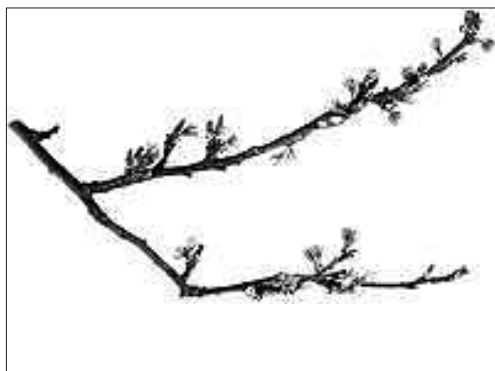


Figura 8. Pattern nodular cu distribuție în “tree in bud” (*copac înmugurit*). A. HRCT: multiple opacități nodulare cu dispoziție centrolobulară centrate în jurul unei bronhii la nivelul lobilor superiori bilateral (pacientă de 27 ani cu tuberculoză pulmonară forma micronodulară). B. Reprezentarea “copac înmugurit” similară cu imaginea HRCT

fluide, celule sau fibroză. Este un pattern nespecific și reprezintă frecvent anomalii sub limita de rezoluție a radiografiei standard (figura 9).

Condensarea reprezintă o creștere a densității parenchimului pulmonar care nu mai permite vizualizarea vaselor de sânge⁴. De obicei reprezintă o acumulare de exsudat sau material în alveole ca în COP, dar, uneori, poate fi rezultatul unei fibroze pulmonare severe, ca de exemplu întâlnită în sarcoidoză (fig 10, 11, 12).



Figura 9. Pattern de sticlă mată: opacități difuze bilaterale, prin care se mai pot decela structurile vasculare subiacente (pacient de 56 ani cu pneumonită de hipersensibilitate).

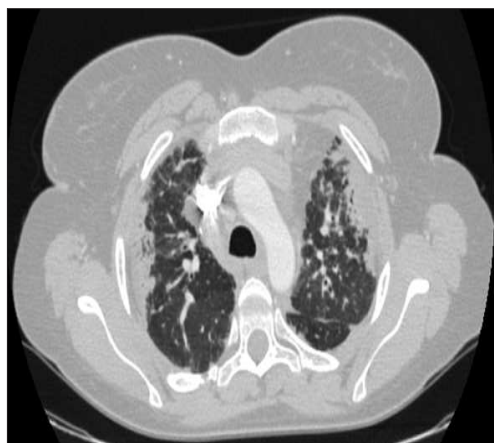


Figura 10. Pattern de condensări: opacități bilaterale cu predominanță subpleurală, de intensitate crescută, prin care nu se mai pot decela structurile vasculare subiacente (pacientă de 46 de ani cu fibroză neclasificată)



Figura 11. Condensări – HRCT evidențiază zone de condensări cu bronhogramă aerică (pacientă de 48 ani cu pneumonie în organizare criptogenică (COP)).



Figura 12. Pattern de sticlă mată și condensări – HRCT evidențiază multiple opacități în sticlă mată și condensări bilaterale (pacient de 20 ani cu pneumonie acută eozinofilică).

Aspectul caracteristic proteinozei alveolare asociază zone de sticlă mată cu zone de opacități reticulare date de îngroșări ale septurilor interlobulare, care alternează cu zone de plămân aparent indemne, aspect care poartă denumirea de „**crazy paving**” sau „pavaj nebun” (Fig. 13).

4. **Patternul chistic**

În PID pot apărea imagini de hipertransparență sub formă de chisturi. Acestea reprezintă pe HRCT spații pline cu aer, relativ rotunde sau de formă neregulată, cu pereți subțiri. Chisturile pot apărea:

- în boli pulmonare cu formare de **chisturi**: limfangioleiomiomatosa, histiocitoza cu celule Langerhans, pneumonie interstițială limfoidă (fig 14),
- în stadiile finale ale unor boli pulmonare interstițiale cu evoluție spre fibroză sau în FPI unde poartă denumirea de aspect în „fagure de miere”. În leziunile în „fagure de miere” chisturile sunt grupate în ciorchine sau în linie, cu topografie caracteristică subpleurală (fig. 15).

Leziunile de fibroză pulmonară se asociază și cu **bronșiectazii de**

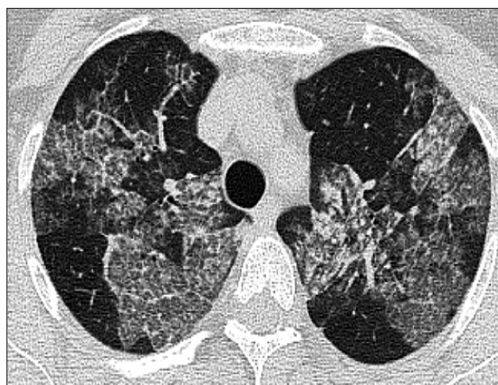


Figura 13. Pattern de tip “crazy paving”: zone de sticlă mată bilateral cu îngroșări în rețea a interstițiului alternând cu zone de parenchim normal (pacientă de 44 ani cu proteinoză alveolară).

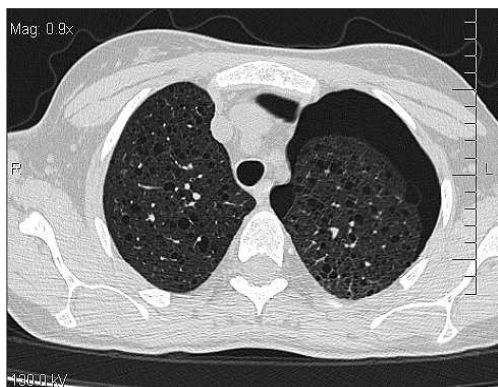


Figura 14. Pattern chistic: multiple hipertransparențe de dimensiuni variabile de la câțiva milimetri la 1-2 cm, cu perete subțire. Se asociază un pneumotorax (pacientă de 35 ani cu limfangioleiomiomatoză).



Figura 15. Aspect în „fagure de miere”: multiple hipertransparențe chistice grupate, cu perete propriu, situate în regiunile inferioare și subpleurale (pacientă cu FPI în stadiul terminal).

tracțiune, care apar datorită distorsionării bronhiilor de către tracțiunea exercitată asupra lor în zonele de fibroză pulmonară.

Imaginile chistice trebuie diferențiate de imaginile de hipertransparență din emfizemul pulmonar, imagini neregulate ca formă, fără pereți proprii (fig. 16). De asemenea pot apărea tomografic zone de hipertransparență difuză pulmonară, care pot fi date fie de o scădere a vascularizației în această zonă sau de o scădere a ventilației cu air trapping consecutiv și vasoconstricție locală reflexă (**aspect mozaicat**). Acesta poate apărea în trombembolism pulmonar iar scăderea ventilației în boli cu bronșiolită obliterantă care produce air trapping pe imaginile în expir.

Alte aspecte care pot fi decelate imagistic în bolile pulmonare interstițiale sunt: anomalii **pleurale** (îngroșări pleurale, revărsate pleurale), **adenopatii hilare și mediastinale** (fig 17).

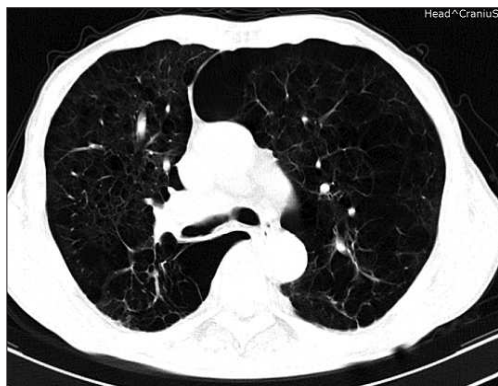


Figura 16. Zone multiple de hipertransparență de formă și dimensiuni variabile, fără pereți proprii, imagini sugestive de emfizem pulmonar la un pacient de 57 ani.

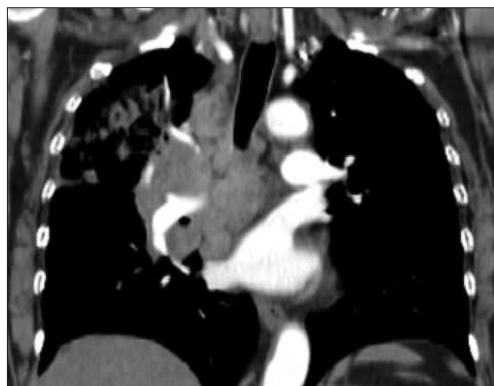


Figura 17. Reconstrucție HRCT în plan coronal. Adenopatii hilare și mediastinale la o pacientă de 59 ani cu sarcoidoză. De remarcat că datorită adenopatiilor semnificative apare atelectazia parțială de lob superior drept.

Aspecte tomografice caracteristice ale bolilor interstițiale pulmonare specifice

Decelarea unor anumite patternuri poate fi înalt sugestivă pentru un anumit diagnostic.

Fibroza pulmonară idiopatică are un aspect tomografic caracteristic cu afectare pulmonară de tip liniar și reticular, predominant subpleural (și de-a lungul scizurilor) și în baze, cu formare de chisturi în fagure de miere, predominant bazal, putând asocia în timp bronșiectazii de tracțiune la acest nivel, practic *fără* asociere de sticlă mată sau afectare peribronhovasculară. La repetarea tomografiilor în timp se decelează progresia leziunilor pulmonare.

În **pneumopatia interstițială nespecifică (NSIP)** caracteristică este apariția opacităților în sticlă mată. Dispoziția este de regulă periferică și la nivelul lobilor inferiori. Se descrie în NSIP un aspect caracteristic de „cruțare” a spațiului imediat subpleural. Mai poate asocia condensări, bronșiectazii de tracțiune, opacități nodulare.

În opoziție cu fibroza pulmonară idiopatică, în **pneumonita interstițială descuamativă (DIP)** leziunile sunt de tip sticlă mată, frecvent reversibile.

Pneumonia criptogenică în organizare se caracterizează prin condensări pulmonare, frecvent la nivelul lobilor inferiori.

În **sarcoidoză** se întâlnește prezența de adenopatii hilare și mediastinale bilaterale și o afectare pulmonară interstițială de tip nodular cu distribuție peribronhovasculară, centrală, sau sticlă mată, cu predominanță în regiunile pulmonare superioare. Aspectul HRCT în sarcoidoză permite împărțirea în mai multe tipuri radiologice.

- Tipul I – adenopatii hilare și mediastinale
- Tipul II - adenopatii asociate cu modificări interstițiale pulmonare
- Tipul III – numai modificări interstițiale pulmonare
- Tipul IV - fibroză pulmonară ireversibilă

Pneumonita de hipersensibilitate prezintă în forma acută și subacută zone de sticlă mată și micronoduli imprecis delimitați cu distribuție difuză, predominant bazală și peribronhovasculară. În PH cronică se pot adăuga elemente fibrotice, cu benzi fibroase, bronșiectazii de tracțiune și aspect de fagure de miere subpleural.

Pneumoconiozele (cu excepția azbestozei) au o distribuție predominant la nivelul lobilor superiori, cel mai probabil deoarece clearance-ul limfatic în regiunile superioare este mai slab⁵. În azbestoză pot apărea plăci pleurale, calcificate sau nu, dar cel mai temut este asocierea cu apariția mezoteliomului pleural.

Bolile chistice ca **limfangioleiomiomatoza** și **histiocitoza cu celule Langerhans** au, de asemenea, un aspect caracteristic. Limfangioleiomiomatoză: chisturi pulmonare cu pereți subțiri, diseminate bilateral, cu frecvente pneumotoraxuri secundare, frecvent asociat cu chilotorax. Și în histiocitoză cu celule Langerhans apar chisturi, diferența este că în aceasta chisturile predomină în regiunile superioare și se asociază cu noduli.

Nu sunt necesare manevre invazive de diagnostic dacă clinica și aspectul tomografic sunt tipice în fibroza pulmonară idiopatică și limfangioleiomiomatoză². De asemenea clinica și imagistica corelate cu rezultatele sugestive ale lavajului bronhioloalveolar pun diagnosticul în histiocitoza cu celule Langerhans, pneumonita de hipersensibilitate, proteinoza alveolară.

Bibliografie

1. Fraser RS, Colman N, Muller NL, Pare PD. Synopsis of Diseases of the Chest, Third Edition 2005, ISBN 0-7216-0445-5
2. Schwartz M, King T. Interstitial lung disease. Fifth edition, 2011
3. Elicker BM, Webb WR. Fundamentals of High-Resolution Lung CT – Common Findings, Common Patterns, Common Diseases, and Differentiated Diagnosis, 2013, LWW
4. Costabel U, du Bois RM, Egan JJ. Diffuse Parenchymal Lung Disease. 2007
5. Maffessanti M, Dalpiaz G. Diffuse lung diseases: clinical features, pathology, HRCT, 2006.

BIOPSIA PULMONARĂ ÎN PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE DIFUZE

Alexandru Nicodin, Ovidiu Burlacu

Rolul chirurgului toracic în stabilirea diagnosticului afecțiunilor pulmonare se referă la practicarea și obținerea biopsiilor pulmonare prin metode chirurgicale. Deși metoda de elecție este încă cea chirurgicală, a fost încercată și biopsia pulmonară transbronșică, iar în ultimii ani criobiopsia transbronșică¹.

Biopsia pulmonară transbronșică (BPT) este utilă în identificarea entităților ce afectează structurile centrale ale lobulului pulmonar: boli granulomatoase, tumori maligne, boli alveolare difuze de orice etiologie, proteinoză alveolară, pneumonie eozinofilică. BPT este uneori utilă și în diagnosticul amiloidozei și vasculitelor pulmonare¹.

BPT are valoare limitată în stabilirea diagnosticului cert al pneumopatiilor interstițiale în special datorită dimensiunilor reduse ale probelor prelevate. Deși specișenele obținute prin BPT pot demonstra caractere histologice specifice, sensibilitatea și specificitatea acestei abordări diagnostice rămân necunoscute².

BPT se poate complica cu pneumotorax, în mai puțin de 5% din cazuri.

Criobiopsia transbronșică este o tehnică nouă care permite obținerea de probe de parenchim pulmonar de calitate comparabilă cu cele obținute prin biopsia chirurgicală. Validitatea acestei tehnici în diagnosticul pneumopatiilor interstițiale difuze este curent evaluată în studii clinice prospective².

Biopsia pulmonară chirurgicală reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul histopatologic al pneumopatiilor interstițiale idiopatice, fiind recomandată în particular cazurilor suspecte cu caractere clinice și radiologice atipice³. Chirurgul toracic intervine de regulă în vederea obținerii unui specimen pulmonar adecvat, care să permită o bună definire a aspectelor histopatologice ale leziunii pulmonare.

Procedura operatorie se adresează pacienților la care diagnosticul nu a putut fi precizat prin mijloace mai puțin invazive (HRCT sau biopsia transbronșică) și la care se estimează că biopsia chirurgicală poate aduce elemente suplimentare de diagnostic.

Contraindicațiile operatorii se referă la cazurile cu stare generală gravă, cu vârste avansate, sau cu disfuncție ventilatorie severă (DLCO < 40% din prezis). Acestea sunt de fapt cazurile care nu tolerează o intervenție chirurgicală în anestezie generală.

Din păcate, mulți pacienți se prezintă în fazele avansate ale bolii, când intervenția chirurgicală nu mai este posibilă, sau când riscurile operatorii sunt prea mari în comparație cu beneficiile aduse de operație.

Pentru a stabili corect indicația operatorie, este bine să răspundem la 3 întrebări esențiale:

1. *Este biopsia chirurgicală cu adevărat necesară pentru stabilirea diagnosticului?*

Se consideră că diagnosticul PID este posibil prin examinări neinvazive și HRCT în 50-75% din cazuri. Examinarea combinată clinică, radiologică și transbronșică ar avea o specificitate de 90-97%, dar o sensibilitate de doar 70%. Din aceste cifre rezultă necesitatea biopsiei chirurgicale la aproximativ o treime de pacienți³.

2. *Un diagnostic histologic precis obținut prin biopsie chirurgicală va duce la schimbarea terapiei?*

Studiile efectuate încă din 1998 au arătat că modificarea terapiei medicamentoase după obținerea rezultatului histopatologic se produce în 50-60% din cazuri⁴.

3. *Terapia nou instituită pe baza biopsiei va schimba soarta pacientului?*

Răspunsul la această întrebare este cel mai dificil, deoarece loturile de pacienți studiate nu sunt foarte mari și nici omogene. În general, pacienții imunocompetenți și la care biopsia chirurgicală se efectuează într-o manieră electivă beneficiază de această intervenție. Biopsiile de urgență, sau la pacienți imunocompromiși sunt caracterizate de rate înalte de morbiditate și mortalitate, iar rezultatele finale nu sunt încurajatoare.

Când este indicată intervenția chirurgicală? La pacienți cu funcție ventilatorie acceptabilă și la care nu s-au constituit leziuni fibroase extensive.

Biopsia pulmonară poate fi nerelevantă pentru diagnostic, din mai multe motive:

- Prelevări chirurgicale insuficiente (eșantionare insuficientă)
- Prelevare chirurgicală din țesut fibros constituit, fără specificitate
- Forme mixte de boală
- Anatomo-patolog neavizat.

Prin urmare, este necesar ca pneumologul și chirurgul să comunice înainte de prelevarea bioptică, pentru a stabili de comun acord cele mai relevante situri pentru biopsiere. Riscurile și disconfortul biopsiei chirurgicale sunt destul de mari pentru pacient, ele se justifică dacă prelevarea bioptică are un aport relevant la diagnostic

Alegerea locului de recoltare și a numărului de piese de rezecție.

Există tendința de a se biopsia lingula sau lobul mediu, datorită accesibilității chirurgicale. Mai mulți autori au subliniat de-a lungul vremii că leziunile pulmonare la acest nivel pot induce în eroare³. Recent însă, aceste ipoteze au fost infirmate. Se pare că nu există diferențe între diferitele segmente pulmonare⁴. Alegerea locului de biopsie trebuie ghidat în funcție de HRCT. Se recomandă recoltarea a 2-3 probe din regiuni diferite, considerându-le suficiente.

Trebuie subliniată importanța calității materialului recoltat. Utilizarea excesivă a electrocauterului, sau strivirea în pense pot altera materialul biptic.

Calitatea și mărimea pieselor sunt semnificativ superioare celor obținute bronhoscopic și deci șansele unui rezultat histopatologic complet sunt mai mari.

Incidente intraoperatorii, complicații postoperatorii. Riscul de deces intraoperator este foarte mic, situat între 0-2%, iar rata de conversie (transformarea intervenției toracoscopice în toracotomie) se situează între 0-5% din cazuri. Conversia la toracotomie este necesară în anumite cazuri de biopsie VATS. Aderențele pleurale extensive sunt principala cauză.

Cele mai frecvente complicații postoperatorii sunt pierderile aeriene prelungite (1-8%), respectiv sângerarea intratoracică, ce impune reexplorare chirurgicală la 1-2% dintre cazuri. Spre deosebire de deceniul trecut, în prezent nu există diferențe semnificative în rata complicațiilor după intervenții deschise, respectiv VATS, dar se constată totuși mai multe complicații în chirurgia deschisă.

Morbiditatea și mortalitatea după aceste intervenții variază în funcție de extensia bolii pulmonare și de starea generală a pacientului. Morbiditatea și mortalitatea tehnicilor VATS este semnificativ mai mare în pneumopatiile interstițiale difuze, decât în alte afecțiuni chirurgicale.

Factorii de risc includ oxigenoterapia cronică anterioară și hipertensiunea pulmonară.

Morbiditatea după biopsia VATS se situează în general între 0-25%, dar, după unele studii, peste 60% dintre pacienți prezintă complicații postoperatorii, ce includ infecția și atelectazia pulmonară, precum și pneumotoraxul^{5,6}.

Rata mortalității postoperatorii este și ea variabilă. În grupul biopsiei deschise se situează între 0-21%, iar în grupul VATS între 2-4.5%. Diferențele mari de mortalitate se explică prin prezența în aceste loturi a pacienților imunocompromiși. La aceștia, mortalitatea postoperatorie poate atinge chiar și 50% (mai ales prin insuficiența respiratorie ce necesită ventilație mecanică)^{5,6}.

Bibliografie

1. 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;183:788–824.
2. Alexander Babiak et al. Transbronchial Cryobiopsy: A New Tool for Lung Biopsies *Respiration*. 2009;78(2):203-8.
3. Fishbein MC. Diagnosis: to biopsy or not to biopsy: assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:520S–525S.
4. Glaspole IN, Wells AU, du Bois RM. Lung biopsy in diffuse parenchymal lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:225–232.
5. Hunninghake GW et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193–196.
6. Riitta Kaarteenaho. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, 2013, 14:43.

ASPECTE HISTOPATOLOGICE ÎN PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE DIFUZE

Anca Mureșan, Marius Raica

A) Spectrul pneumopatiilor interstițiale idiopatiche¹⁻⁴

Pneumonia interstițială uzuală (UIP)

UIP se caracterizează histologic printr-o heterogenitate care combină fibroză, proliferare fibroblastică și modificări microchistice “în fagure de miere” (figura 18).

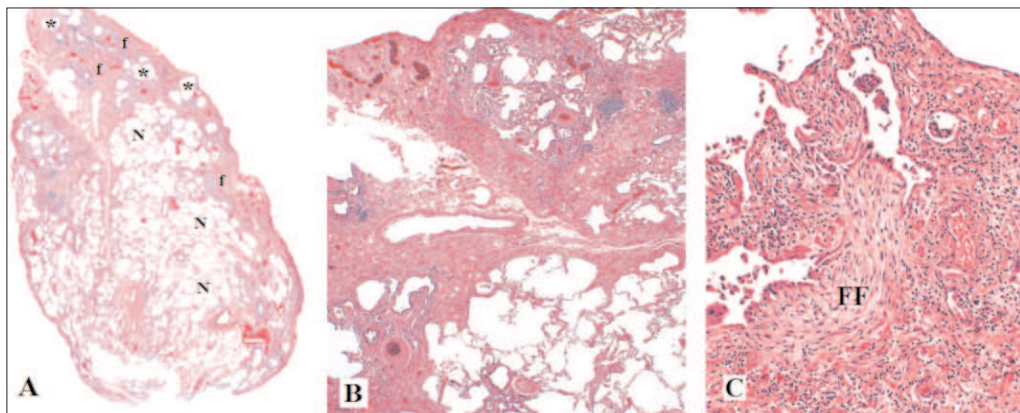


Figura 18. Pneumonia interstițială uzuală (UIP)

(A) Aspect heterogen, cu arii de fibroză (f) și modificări chistice (*) alături de parenchim normal (N).

(B), (C) Focare fibroblastice (FF): fibroblaști și miofibroblaști subepiteliali proliferativi.

În cadrul aceleiași biopsii zonele afectate alternează cu regiuni normale. Această heterogenitate caracteristică UIP reflectă stadii diferite de fibroză, leziuni active și altele mai vechi. Cele mai afectate sunt regiunile pulmonare periferice (subpleural) și bazale (fibroză interstițială asociată cu o inflamație ușoară/moderată constituită din limfocite, plasmocite, histiocite și uneori, hiperplazia pneumocitelor de tip 2).

Fibroza este reprezentată de fibre groase de collagen acelar, eozinofilic dens. Pot fi prezente focare fibromixoide, hipertrofia musculaturii netede, reacții de tip pneumonie interstițială descuamativă-like în jurul bronșiolelor, modificări vasculare cum sunt fibroplazia intimei și hipertrofia mediei. Membranele hialine nu sunt niciodată prezente în UIP, cu excepția cazului în care există un eveniment acut suprapus.

Identificarea aspectului histopatologic de UIP este fundamental pentru diagnosticul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI) (tabelul 5). UIP este întâlnită frecvent și în alte PID incluzând bolile de țesut conjunctiv, pneumonita de

Tabelul 5. Criterii histopatologice pentru pneumonia interstițială uzuală (UIP)

UIP (toate cele 4 criterii)	UIP probabil	UIP posibil(toate cele 3 criterii)	Non UIP (oricare dintre cele 6 criterii)
1. Fibroză marcată/ dezorganizare arhitecturală, ± fagure de miere cu distribuție predominant subpleurală/ paraseptală 2. Prezența afectării focale a parenchimului pulmonar prin fibroză 3. Prezența focarelor fibroblastice 4. Absența aspectelor non-diagnostice pentru UIP sugerând un diagnostic alternativ (coloana 4)	1. Fibroză marcată/ dezorganizare arhitecturală, ± fagure de miere 2. Absența, sau a afectării focale, sau a focarelor fibroblastice, dar nu absența ambelor 3. Absența aspectelor non-diagnostice pentru UIP sugerând un diagnostic alternativ (coloana 4) SAU 4. Doar modificări de tip fagure de miere†	1. Afectare difuză sau focală a parenchimului pulmonar prin fibroză, cu sau fără inflamație interstițială 2. Absența altui criteriu pentru UIP (coloana 1) 3. Absența aspectelor non- diagnostice pentru UIP sugerând un diagnostic alternativ (coloana 4)	1. Membrane hialine* 2. Pneumonie în organizare*† 3. Granuloame‡ 4. Infiltrat inflamator celular marcat la distanță de zonele cu fagure de miere 5. Modificări predominant la nivelul căilor aerene 6. Alte aspecte sugestive pentru un diagnostic alternativ

* Se poate asocia cu exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice

† Granuloame izolate sau ocazionale și/sau componente minime de pneumonie în organizare pot coexista rar cu aspectul de UIP

‡ Această situație reprezintă boală fibrotică în stadiu avansat în care au fost prelevate segmente modificate chistic. Aceste arii pot fi evitate bioptic prin evaluare HRCT preoperatorie.

hipersensibilitate, toxicitatea medicamentoasă și azbestoza (prin mecanisme inflamatorii cronice ce induc modificări structurale pulmonare severe). Semnificația clinică (prognostică) a UIP în cadrul acestor entități diferă însă semnificativ comparativ cu FPI. Astfel, în aceste situații aspectul histopatologic trebuie considerat UIP-like, pentru a diferenția aspectul UIP-idiopatic devoltat prin mecanismele patogenice specifice FPI.

Pneumopatia interstițială nespecifică (NSIP)

Aspectul histologic al NSIP (figura 19) este omogen cu leziuni care au aproximativ aceeași vechime, fiind în contrast cu UIP, în care biopsia pulmonară arată aspecte heterogene de collagen dens și focare fibroblastice active și vechi. În NSIP focarele fibroblastice sunt absente.

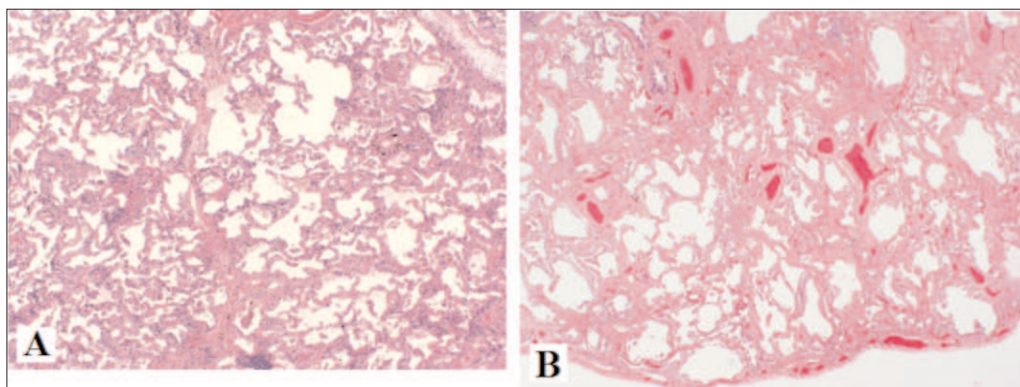


Figura 19. Pneumonia interstițială nespecifică (NSIP)

(A) NSIP celular: infiltrat celular interstițial mononuclear fără dezorganizare arhitecturală sau fibroză. (B) NSIP fibrozant: afectare difuză a parenchimului pulmonar printr-un proces caracterizat de fibroză interstițială și distorsiune ușoară a căilor aeriene, fără modificări chistice.

NSIP este o boală pulmonară inflamatorie caracterizată prin îngroșarea pereților alveolari determinată de inflamație sau fibroză. Subtipurile *histologice* de NSIP sunt cel *celular* (inflamație cronică interstițială cu arhitectură pulmonară păstrată) și *fibrozant* (fibroză interstițială uniformă). NSIP de tip celular reprezintă o boală inflamatorie cronică interstițială cu limfocite și rare plasmocite. NSIP fibrozantă rezultă prin acumularea unei cantități excesive de collagen în interstițiu.

Pneumonita în organizare (OP)

Reprezintă un răspuns inflamator nespecific al plămânului la o mare varietate de injurii (boala vasculară de collagen, infecții, boala intestinală inflamatorie, radioterapie, substanțe toxice și după transplantul de organe). Histopatologic, se caracterizează prin prezența unui țesut de granulație în ductele alveolare și alveole, asociată cu un infiltrat inflamator mononuclear și

macrofage cu citoplasma spumoasă. În bronșiiolele respiratorii pot fi prezenți polipi inflamatori (alcătuiți din țesut de granulație inflamator nespecific).

Boala alveolară difuză (DAD)

Reprezintă o pneumonie interstițială rapid progresivă. Histologic evoluează în trei faze: (1) în faza acută exudativă, care caracterizează primele 6 zile, apare edem, formarea de membrane hialine și infiltrat inflamator acut; (2) faza subacută proliferativă se caracterizează prin proliferare fibroblastică interstițială și la nivelul căilor aeriene, asociată cu hiperplazia pneumocitelor de tip 2; această fază durează din ziua a 4-a până în ziua a 10-a; (3) faza finală este cea de fibroză cronică cu depozite de collagen, după cca 8 zile de boală; arteriolele de calibru mediu și mic pot conține trombi intraluminali.

Boala pulmonară interstițială legată de fumat (bronșiolita respiratorie și pneumonita interstițială descuamativă)

Atât bronșiolita respiratorie (RB) cât și cea asociată bolii pulmonare interstițiale (RB-ILD) prezintă microscopic aceleași leziuni caracterizate prin prezența macrofagelor pigmentate în bronșiiolele respiratorii. Deși interstițiul este îngroșat prin fibroză și infiltrat inflamator, se păstrează arhitectura pereților alveolari. Aspectul în fagure de miere este minim sau absent.

Boala pulmonară interstițială asociată bronșiolitelor respiratorii (RB-ILD)

Microscopic: macrofage ce înglobează pigment fin granular, situate în lumenul bronșioloel distale și în jurul alveolelor; discretă inflamație cronică și fibroză.

Pneumonita interstițială descuamativă (DIP)

Microscopic: macrofage pulmonare în alveole, hiperplazia pneumocitelor de tip 2 cu discretă fibroză interstițială; proces difuz.

Pneumonita interstițială limfoidă (LIP)

Reprezintă o variantă a hiperplaziei limfoide pulmonare difuze care afectează primordial interstițiul pulmonar. Histologic se caracterizează prin infiltrat limfoid masiv interstițial alcătuit din limfocite, plasmocite, histiocite; în regiunile peribronșiolare inflamate apar foliculi limfoizi reactivi; pot fi prezente granuloame nenecrotizante, iar în stadiile avansate apărea fibroza interstițială și aspecte de tip fagure de miere; infiltratul inflamator poate afecta și spațiile aeriene.

B) Afectarea interstițială asociată bolilor de țesut conjunctiv²⁻⁴

Cuprinde o diversitate histopatologică semnificativă (tabelul 6). Spre deosebire de entitățile idiopatice, prezintă frecvent hiperplazie limfoidă și

infiltrat inflamator proeminent. Sunt dificil de încadrat într-un pattern singular datorită afectării mixte, *interstițiale*, *alveolare* (pneumonie eozinofilică, hemoragie, proteinoză) și *extraparenchimotoase* (pleurală, vasculară, a căilor aeriene).

Tabelul 6. Spectrul afectării interstițiale în bolile de țesut conjunctiv

Entități histopatologice	Scs	PR	Sjögren	BMTC	PM/DM	LES
UIP	+	+++	+	+	+	+
NSIP	+++	++	++	++	+++	++
OP	+	++	-	+	+++	+
LIP	-	+	++	-	-	+
DAD	+	+	+	-	++	++
DIP	+	+	-	-	-	-

ScS - scleroză sistemică; PR - poliartrită reumatoidă; BMTC - boala mixtă de țesut conjunctiv; PM/DM - polimiozită/dermatomiozită; LES - lupus eritematos sistemic; +/- indică prevalența relativă

C) Entități cu histologie caracteristică (sarcoidoza, proteinoza alveolară, pneumonita de hipersensibilitate)²⁻⁴

Sarcoidoza. Leziunea caracteristică este granulomul epitelioid ne-cazeificat format din celule epiteloide, celule gigante și limfocite dispuse într-o rețea de reticulină. În aproximativ 20% din cazuri granuloamele prezintă necroză centrală fibrinoidă. Sunt localizate în țesutul conjunctiv peribronhiolar, în spațiile perilobulare și subpleurale, de-a lungul traseelor limfatice și vasculare. Granuloamele pot fi înconjurate de o lamă variabilă de collagen eozinofilic dens cu infiltrat limfocitar discret. Frecvent există afectare/invazie vasculară sau a căilor respiratorii. Uneori granuloamele pot conflua formând noduli de dimensiuni mari.

Proteinoza alveolară se caracterizează prin acumularea în exces de surfactant (material fosfolipoproteic) în spațiile alveolare. În microscopia optică se identifică numeroase detritusuri celulare și corpusculi acelulari PAS-pozitivi (colorația periodic acid Schiff). În citologia diferențială, se observă o creștere a numărului de limfocite, ce exprimă markeri de activare (HLA-DR, IL-2), cu o ușoară creștere a raportului limfocitelor T CD4/CD8; frecvent, apar și plasmocite. Este o afecțiune intra-alveolară, structurile interstițiale fiind normale, fără infiltrație inflamatorie.

Pneumonita de hipersensibilitate

Forma acută se caracterizează prin infiltrat alveolar și interstițial format din limfocite, mastocite, neutrofile și macrofage. În stadiile inițiale procesul implică bronșiololele respiratorii, ulterior afectarea pulmonară fiind difuză. Majoritatea celulelor inflamatorii sunt limfocite CD8+. Frecvent sunt prezente granuloame fără necroză centrală și celule gigante multinucleate. Se pot întâlni de asemenea arii de pneumonită în organizare sau bronșiolită obliterantă.

Forma subacută se caracterizează prin granuloame necazeificate similare cu cele din sarcoidoză, dar mai puțin organizate.

Pacienții cu *forme cronice* prezintă grade variabile de afectare interstițială cu patternuri sugestive pentru pneumonită în organizare (OP), pneumopatie interstițială nespecifică (NSIP) sau pneumonie interstițială uzuală (UIP). Pacienții cu leziuni de OP sau NSIP celular au istoric de episoade acute, în timp ce pacienții cu leziuni de tip UIP au o evoluție insidioasă.

D) Entități cu histologie unică/specifică (limfangioleiomiomatoza, histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans)²⁻⁴***Limfangioleiomiomatoza (LAM)***

La nivel pulmonar, LAM se caracterizează prin invazia parenchimului de către un tip anormal de celule musculare netede (celule LAM). Organizarea și progresia acestora sub formă de noduli de-a lungul căilor respiratorii și a vaselor pulmonare conduc la dezvoltarea de chiste (prin eliberare de enzime proteolitice) și la congestie venoasă, hemoragie pulmonară și hemosideroză (prin ocluzie vasculară).

Leziunile caracteristice sunt chistele și proliferarea multifocală nodulară a mușchiului neted imatur. Diagnosticul morfopatologic se bazează pe morfologia celulară caracteristică LAM și pe imunoreactivitatea pozitivă pentru actina de mușchi neted și anticorpi HMB-45.

Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans

Leziunea caracteristică este reprezentată de celule Langerhans activate organizate granulomatos. Aspectul microscopic constă în noduli bronhiolocentrici compuși din celule Langerhans, eozinofile, neutrofile, limfocite, fibroblaști și macrofage ce pot conține pigment antracotic. Nodulii pot prezenta necroză și pot excava. Eozinofilele dispuse la periferia nodulilor variază ca număr fiind ocazional tipul celular predominant. Progresia histologică este asociată cu proliferare fibroblastică centrală cu depunere de colagen. Cicatricile stelate observate bronhiolocentric nu conțin celule Langerhans și sunt considerate etapa finală fibroasă.

Celulele Langerhans trebuie confirmate imunohistochimic (pozitiv pentru CD1a) sau prin identificarea granulelor Birbeck la microscopie electronică.

E) **Reacții medicamentoase²⁻⁴**. Spectrul modificărilor asociate cu toxicitatea medicamentoasă la nivel pulmonar cuprinde toate aspectele patologice ale afectării pulmonare difuze (tabelul 7).

Tabelul 7. PID post-medicamentoase

Edem
Hemoragie
Proteinoză alveolară
Hiperplazie limfoidă
Leziune alveolară difuză (DAD)
Pneumonie interstițială uzuală (UIP)
Pneumonie interstițială nespecifică (NSIP)
Pneumonie interstițială limfoidă (LIP)
Pneumonie în organizare (OP)
Pneumonie eozinofilică
Emfizem
Bronșiolită
Boală pulmonară vasculară/hipertensiune

Bibliografie

1. 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;183:788–824.
2. M. Maffessanti, G. Doplaz: Diffuse lung diseases: clinical features pathology, HRCT, Springer verlag, 2006, ISBN – 13 0978-88-470- -0429-0.
3. JF Tomashefski JR, P. T. Cagle, CF Farver, A. DE. Fraire: Pulmonary Pathology, vol. I, Nonneoplastic lung disease, third edition, 2008, pag. 695-722, ISBN: 978-0-387-72139-2.
4. P. Gattuso, V. Reddy, O. David, D Spitz, M Haber: Differential diagnosis in surgical pathology, second edition, 2012, Elsevier, pag. 226-240, ISBN: 978-1[-4160-4580-9.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL PID

Irina Strâmbu

Pneumopatiile interstițiale difuze pot fi confundate cu alte maladii caracterizate prin dispnee cronică sau prin modificări radiologice pulmonare bilaterale. Deși nu există o statistică a confuziilor de diagnostic cu PID, confuziile cele mai frecvente pot fi cele de mai jos. Pentru oricare dintre ele, cel mai solid argument de diagnostic diferențial este HRCT.

1. Cu BPOC:
 - Factori de confuzie: dispnee cronică accentuată progresiv; modificările pe radiografia standard ale PID pot fi discrete și nespecifice și să preteze la confuzii, evoluție favorabilă sub tratament cortizonic.
 - Diagnostic diferențial: istoric de fumat, BPOC se caracterizează prin disfuncție ventilatorie obstructivă, cu raport VEMS/CV scăzut, situație atipică pentru PID.
2. Cu insuficiența cardiacă:
 - factor de confuzie: dispneea de efort, frecvența mare în populație a maladiilor cardiace ce induc dispnee
 - diagnostic diferențial: radiologic – cardiomegalie, fără modificări interstițiale; funcțional – spirometrie normală; asociere de dispnee de decubit, hipertensiune, modificări ECG, edeme periferice etc; ProBNP crescut; modificări echocardiografice compatibile.
3. Cu tuberculoza pulmonară:
 - Factori de confuzie: modificări radiologice posibil bilaterale, cu noduli confluenți, infiltrate, asociere de fibroză localizată, tuse cronică.
 - Diferențiere: examene sputa bK microscopie și cultură, evidențierea bK în LBA. Tratamentul antituberculos “de probă” nu este recomandabil, deoarece poate induce întârzieri de luni de zile a diagnosticului unei PID sau a altei boli grave (ex: cancer).
4. Cu pneumocistoza
 - Factori de confuzie: dispnee severă, modificări radiologice infiltrative difuz bilateral
 - Diferențiere: serologie HIV pozitivă, evidențierea Pn. Jirovecii în LBA (colorație specială Gomori Grocott)
5. Cu carcinomatoza pulmonară:
 - Factori de confuzie: evoluție progresivă, dispnee, modificări radiologice difuze bilaterale, de obicei de tip micronodular difuz sau reticulomicronodular difuz.
 - Diferențiere: evidențierea celulelor carcinomatoase în LBA, identificarea tumorii primare
6. Cu sindromul de detresa respiratorie acută (SDRA):
 - Factori de confuzie: dispnee severă, opacități exsudative bilaterale, hipoxemie severă. Confuzia principală se poate face cu o exacerbare acută a FPI.
 - Diferențiere: anamneză – absența unui istoric sugestiv de PID, identificarea unui factor declanșator al SDRA (sepsis, șoc), LBA: alveolită neutrofilică.

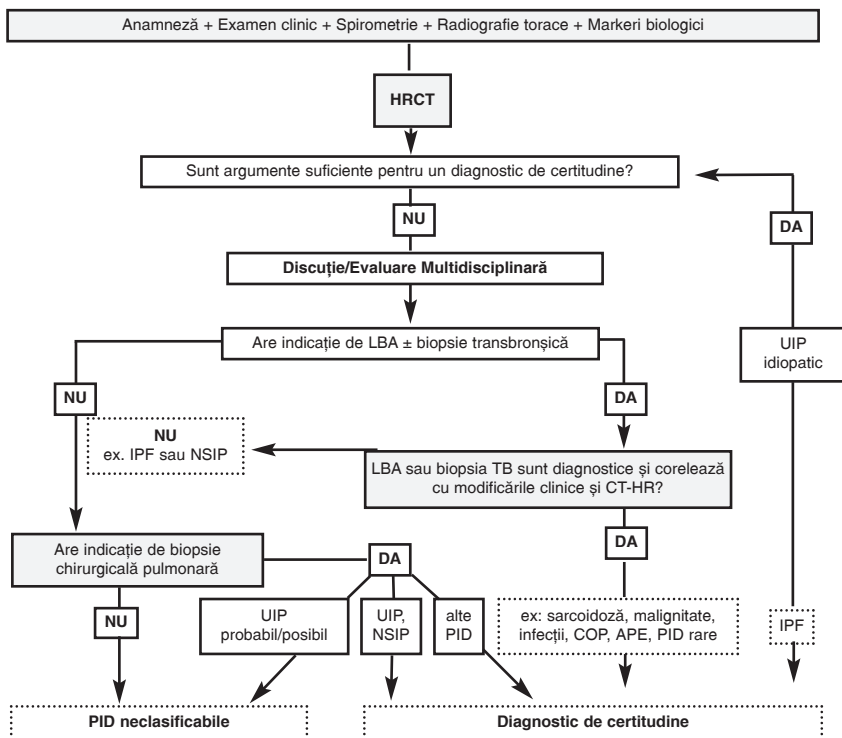
7. Cu silicoza

- Factori de confuzie: modificări radiologice de tip reticular sau reticulonodular difuz bilateral, disfuncție ventilatorie restrictivă
- Diferențiere: istoric de expunere la pulberi anorganice, stabilitate în timp a modificărilor radiologice, DLCO scăzut prin mecanism restrictiv (paralel cu CV, cu kCO normală).

ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL PID

Elena Danteș

Este foarte dificil de formulat un algoritm unitar de diagnostic al PID, care să acopere marea variabilitate a maladiilor și a situațiilor întâlnite în practică. În figura 20 se regăsește o adaptare făcută de colectivul de autori după ghidul ATS.



Modificat după ghidurile ATS, BMJ

Figura 20. Algoritm de diagnostic PID

EVOLUȚIE-STADIALIZARE-PROGNOSTIC

Prof. dr. V Tudorache

Evoluția naturală a oricărei forme de PID este rezultatul combinării inextricabile a două aspecte, care vor decide în final prognosticul, și anume:

- evoluția proprie a entității particulare de PID (capabilă să afecteze parenchimul și/sau circulația pulmonară, pleura, musculatura respiratorie etc);
- evenimentele infecțioase sau iatrogene (ex. fibroza post-metrotrexat, miopatia postcortizonică), trombo-embolice, microinhalațiile iterative provocate de refluxul gastro-esofagian etc.

Prognosticul, indiferent de varietatea de PID, se va formula luând în considerare combinarea rezultatelor oferite de evaluarea periodică a datelor provenite din:

- A. examenul histopatologic (HP),
- B. examenul imagistic: computer-tomografie de înaltă rezoluție (HRCT),
- C. examenul funcției respiratorii,
- D. evaluarea statusului clinic,
- E. factorul terapeutic,
- F. biomarkeri.

Totuși, în comentariile care urmează se va lua ca referință **FPI** și relaționarea sa cu celelalte entități de PID. Astfel, prognosticul FPI este sever, bolnavii având o durată medie de supraviețuire de 2-3 ani; din acest punct de vedere este la concurență cu cele mai severe forme de cancer (situându-se pe locul 3 după cancerul pulmonar și cel de pancreas). ^{1,3,4}

A) **Factorul histopatologic**

Prezența patternului UIP (fibroză accentuată heterogenă, focare fibroblastice, aspect de "fagure de miere") este factorul care se însoțește de cea mai crescută mortalitate. Această concluzie se bazează pe studii extrem de riguroase care au analizat biopsii pulmonare multiple (3-5), recoltate din fiecare din cei 3 lobi pe dreapta sau din lobii superior și inferior pe stânga. Aspectul UIP a fost denumit concordant dacă a fost găsit în toate eșantioanele și discordant dacă a fost prezent cel puțin în unul. Diferențele clinic-evolutive au demonstrat că pacienții cu UIP concordant au cea mai scurtă durată de supraviețuire, cei cu aspect NSIP (3 tipuri: celular, fibrotic sau mixt) cea mai îndelungată supraviețuire, iar cei cu UIP discordant, se situează intermediar. Riscul de mortalitate este de 24 de ori mai mare la pacienții cu UIP concordant, de 16 ori la cei cu UIP discordant, comparativ cu pacienții cu pattern NSIP^{3,5,6,7,8} (vezi tabelul 8).

B) *Factorul imagistic*

Ponderea HRCT în determinarea traseului evolutiv este foarte semnificativă.

a) *Modelul UIP* la HRCT poate fi de tip cert, probabil sau nedeterminat, în funcție de prezența/extinderea modificărilor aspectelor de "fagure de miere" localizate subpleural/bazal bilateral, a bronșiectaziilor de tracțiune, existența traveelor reticulare, aspectului de "sticlă mată" etc. În tabelul 8 se arată cum se reflectă rezultatele metodei de diagnostic asupra ratei de supraviețuire.^{9,10}

Tabelul 8. Supraviețuirea medie în funcție de metoda de diagnostic

Categoria de diagnostic	Media (95% IC) de pacienți	Număr (%) supraviețuire (ani)	Decese (n)
Diagnostic Histologic			
UIP histologic	3.98 (2.71 la 5.81)	73 (76)	34
NSIP histologic	> 9 ani (NA)	23 (24)	2
Diagnostic HRCT			
HRCT cert/probabil UIP	2.08 (1.30 la 3.98)	27 (28)	17
HRCT nedeterminat	5.76 (4.03 la NA)	25 (26)	9
HRCT cert/probabil NSIP	5.81 (5.81 la NA)	44 (46)	17
Pattern histologic și aspect HRCT			
UIP histologic și HRCT cert/probabil UIP	2.08 (1.30 la 3.98)	27 (28)	17
UIP histologic și HRCT nedeterminat sau			
Cert/probabil NSIP	5.76 (4.03 la NA)	46 (48)	17
NSIP histologic și HRCT cert/probabil NSIP	>9 ani (NA)	18 (19)	2
NSIP histologic și HRCT nedeterminat	>6.6 ani (NA)	5 (5)	0

UIP – pneumonie interstițială uzuală, NSIP – pneumonie interstițială nespecifică

HRCT – tomografie computerizată cu rezoluție înaltă, NA – neaplicabil.

Așadar, pacienții cu diagnostic histologic de UIP, dar fără aspect probabil sau cert la HRCT de UIP, evoluează mai bine decât cei cu ambele examene confirmând UIP, durata de supraviețuire fiind în prima situație de 5,7 ani, comparativ cu 2,08 ani în a doua situație. Cei care au un diagnostic histologic de NSIP depășesc 9 ani.⁵

Din cauza acurateții pe care o are HRCT în predicția supraviețuirii atunci când aspectul este tipic de UIP, iar pe de altă parte din cauza invazivității în

obținerea pe cale chirurgicală a mai multor eșantioane (minimum 3, din lobi diferiți) pentru examenul histopatologic, este acceptat ca să se recurgă la biopsie pulmonară chirurgicală doar la pacienții fără aspect de UIP la HRCT, tocmai pentru a diferenția între aspectul histologic de UIP și NSIP.

b) *Scorul de fibroză la HRCT (gradat de la 0 – 5)*. Măsura extinderii modificărilor radiologice (scorul de fibroză) a fost demonstrată că prezice supraviețuirea. Scorurile înalte de fibroză ("fagure de miere", cu sau fără îngroșări septale, interesând 50 -75% sau mai mult, din lob) la HRCT sunt predictorii independenți de creștere a mortalității (HR= 2,71), mai ales dacă ele sunt prezente de la start (baseline).^{11,12}

C) **Factorul funcțional** (la bolnavii cu FPI)

- CVP: o valoare inițială joasă (< 55% din prezis), precum și scăderea CVP cu mai mult de 10% în decurs de 3-6 luni, se asociază cu creșterea mortalității;
- DLCO: valoarea inițială (< 35% din prezis) sau scăderea DLCO cu mai mult de 15% în decurs de 3-6 luni se asociază cu creșterea mortalității;
- 6MWT (testul de mers 6 minute):
 - ✓ *valoare bazală* < 250 m se corelează cu creșterea de 2 ori a mortalității ($p = 0,01$);
 - ✓ *scăderea distanței de mers* la 6 luni cu > 50 m ar crește mortalitatea de 3 ori ($p = 0,001$);
 - ✓ $SaO_2 \leq 88\%$ la 6MWDT reprezintă un factor de mortalitate crescută;
 - ✓ *frecvența cardiacă*: întârzierea revenirii frecvenței cardiace la 1 minut după terminarea testului; dacă are $\Delta \leq 13$ bătăi/min se corelează puternic cu creșterea mortalității ($p = 0,0007$).
- modificarea cu mai mult de 15 mmHg a $P(A-a)O_2$ este un marker de reducere a supraviețuirii;
- *presiunea sistolică în artera pulmonară* > 50 mmHg estimată la ecografie cardiacă, se traduce printr-o rată de supraviețuire de 45% la 1 an, comparativ cu o valoare < 50 mmHg, care se însoțesc de o rată de supraviețuire de 83% după 1 an. Totuși, se va avea în vedere că rezultatele obținute prin ecografie nu se corelează bine cu datele cateterismului cardiac drept.^{2,3}

Examenelor enumerate mai sus necesită o repetare la fiecare 3-6 luni.

D) **Factorul clinic**

Consensul ATS/ERS/JRS/ALAT (2013) propune următoarele caracteristici ce se asociază cu un risc crescut de mortalitate la bolnavii cu FPI (Tabelul 9)

Tabelul 9. Factori asociați riscului crescut de mortalitate la pacienții cu FPI

Factori bazali (la momentul diagnosticului)	Factori longitudinali
Gradul dispneei; DLCO<40% prezis; Desaturație<88% în timpul 6MWT; Extinderea aspectului "fagure de miere" la HRCT*; Hipertensiune pulmonară; Creșterea proporției de limfocite în LBA (20-25%)**	Creșterea gradului de dispnee; Descreșterea FVC cu >10 % valoare absolută; Descreșterea DLCO cu >15% valoare absolută; Înrautățirea scorului de fibroză la HRCT.

* 6MWT- testul de mers 6 minute; **LBA - lavaj bronhiolo-alveolar

La aceștia se mai pot adăuga anumite fenotipuri clinice de FPI:

- a) pacienții cu progresiune rapidă ("rapid progressors"), adică cei la care simptomatologia a apărut în < 6 luni înaintea diagnosticului),
- b) cei care asociază emfizem predominant în lobii superiori și fibroză ("fagure de miere") bazal,
- c) cei ce dezvoltă rapid HTP,
- d) cei cu exacerbări/spitalizări frecvente;
- e) prezența sindromului telomerazic.^{5,12}

Modul cum se intrică durata până la momentul diagnostic cu varietatea fenotipică și cu frecvența survenirii exacerbărilor va decide traseul evolutiv al bolii, care este redat în figura 21. Se crede că boala ar avea o îndelungată evoluție asimptomatică înainte de a fi diagnosticată, media duratei până la diagnostic fiind de aproximativ 2 ani; mortalitatea se corelează direct cu întârzierea stabilirii diagnosticului.^{5,12,13}

S-au propus și indici compoziți de predicție a supraviețuirii. Unul din cei mai agreeți este **scorul GAP** (acronim de la **G**ender, **A**ge și **P**hysiology) care ia în calcul elemente clinico-funcționale¹⁴ (tabelul 10).

Bazat pe datele oferite de explorarea funcției pulmonare în repaus și a patternului sau extinderii leziunilor radiologice au fost propuse stadii definite prin termeni precum "ușor", "moderat", "sever", "recent", "avansat", "stadiu

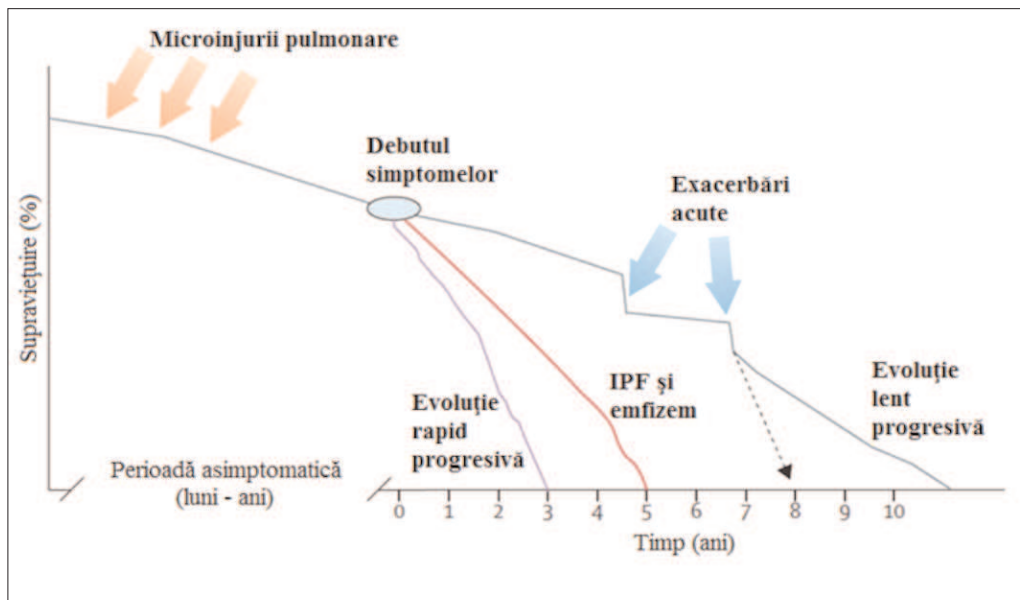


Figura 21. Progresia clinică a FPI

Tabelul 10. Scorul GAP: mod de calcul și mortalitatea asociată

Componente		Punctaj			
		0	1	2	3
Sex (G ender)		Femeie	Bărbat	--	--
Vârstă (A ge)		≤ 60	61-65	>65	--
Funcția respiratorie (P hysiology)	FVC (%)	>75	50-75	<50	--
	DLco (%)	>55	36-55	<55	Bolnav incapabil de efectuare

Scorul GAP	Mortalitate		
	1 an	2 ani	3 ani
0-3	6%	11%	16%
4-5	16%	30%	42%
6-8	39%	62%	77%

terminal”; din cauza variabilității evolutive a acestei boli, nu există studii care să demonstreze o corelare a acestor clasificări cu mortalitatea.

Complicațiile & comorbiditățile (refluxul gastro-esofagian, hipertensiunea pulmonară, apneea în somn, boala coronariană, obezitatea, diabetul zaharat) se asociază cu scăderea duratei de supraviețuire.

Descoperirea unei PID în context de colagenoză ridică neclarități de patogeneză: este doar o asociere independentă, este un alt tip de fibroză idiopatică, sau o dezvoltare a fibrozei secundară mecanismelor patologice ale colagenozei. Oricum, *ca o caracteristică generală, prognosticul PID dezvoltat în context de colagenoze este în general mai bun decât cel din fibroză pulmonară idiopatică, cu excepția modelului de UIP ce se poate constitui în cadrul poliartritei cronice evolutive.* Astfel, un studiu de anvergură (2209 FPI și 324 conectivite cu fibroză pulmonară) desfășurat în perioada 2000-2009, a oferit următoarele rezultate^{15,16,17,18,19,20,21} (tabel 11).

Tabelul 11. Rata de supraviețuire în funcție de maladie

Entitatea patologică	HR	Media supraviețuirii (ani)
FPI	1	3,1
Artrită reumatoidă	0,75	6,6
Sclerodermie	0,55	8,8
Alte conectivite: lupus, dermatomiozită, polimiozită, boala mixtă a țesutului conjunctiv (Sdr. Sharp)	0,86	5,6

E) Factorul terapeutic.

Indiferent de agentul farmacologic administrat (cortizon, agenți citotoxici, antifibrotici, anti-TNF, antioxidanți, etc) până în momentul de față durata medie de supraviețuire a FPI este de 3 ani. Transplantul pulmonar ameliorează ușor supraviețuirea (la 5 ani 54%, versus 30-50% pentru cei netransplantați, tratați conservator).²²

Pentru pacienții care vor fi referiți transplantului pulmonar, din anul 2005 s-a implementat un sistem de scorizare, denumit **LAS** (Lung Allocation Score – scorul de alocare a plămânului donat) care include vârsta, gradul de severitate al bolii (volumul de oxigen suplimentar necesar, absența sau nevoia de suport ventilator continuu), parametrii rezervei fiziologice (IMC, CVF, presiunea în artera pulmonară, testul de mers timp de 6 minute, creatinina serică), prezența de comorbidități (diabet zaharat, insuficiență cardiacă NYHA III sau IV). Severitatea bolii reprezintă un factor predictiv de complicații postoperatorii mai important decât vârsta. LAS prezice mortalitatea pe termen scurt (până la 1 an după transplant). LAS stratifică pacienții în quartile, astfel că pacienții situați în

quartila IV (punctaj LAS > 52) înregistrează o mortalitate net mai mare decât cei din quartila I/II.²³

F) *Biomarkerii*

Deși nu sunt încă validați, există un corpus crescător de date care au arătat că anumite proteine secretate de celulele epiteliale și macrofage (reperabile în LBA) s-ar corela cu un declin accelerat al funcției pulmonare și/sau scăderea supraviețuirii: prezența sindromului telomerazic, KL-6 (Krebs von den Lungen), CCL18 (chemokine ligand 18), MMP1/MMP7 (matrix-metalloproteaze-1/7), MUC 5B etc.^{2,3}

Referitor la **sarcoidoză**, aceasta este o boală care în 2/3 din cazuri se remite spontan, și doar 20-30% din cazuri se vor croniciza. Comparativ cu alte PID, prognosticul sarcoidozei pare a fi cel mai bun^{4,17,19} (tabelul 12)

Tabelul 12. Supraviețuirea la 5 ani în funcție de diagnostic

Entitatea patologică	Supraviețuirea la 5 ani de la diagnostic
FPI	30-50%
Colagenoze	60-70%
Pneumonita de hipersensibilitate	80-84%
PID (forme NSIP)	85%
Sarcoidoza	90-95%

Factorii de prognostic negativ pentru bolnavii suferind de sarcoidoză sunt: clinici [debutul după 40 de ani, simptomatologie ce datează de peste 6 luni în momentul diagnosticului, afectarea a mai mult de 3 organe, localizări extrapulmonare (splenomegalia, neurosarcoidoza, afectarea miocardică, uveita cronică, lupus pernio, absența eritemului nodos), rasa neagră], radiologici (stadiul III și IV, chisturile osoase), funcționali (scăderea volumelor pulmonare sau a difuziunii alveolo-capilare sub 60%, prezența HTP), biologici (neutrofilia sau/și eozinofilia în LBA, valori persistent înalte a angiotensin convertazei, hipercalcemia).

Anumiți factori sugerează o evoluție de bun augur: formele acute, cu sindrom Löfgren, cele aflate în stadiul I radiologic.^{4,24}

Bibliografie

1. Olson AL et al., Mortality from pulmonary fibrosis increased in United State from 1992-2003., Am J Respir Crit Care Med., 2007
2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An american thoracic society – pocket publication - 2013

3. Travis WD, Costabel U., Hansell DM., et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias., *AJRCCM.*, vol.188., pp.733-748., 2013.,
4. Morgenthau A. S, Padilla M.L., Spectrum of Fibrosing Diffuse Parenchymal Lung Disease., *Mount Sinai Journal of Medicine* 76:2–23, 2009
5. Adkins JM, Collard HR., Idiopathic pulmonary fibrosis., *Semin Respir Crit Care Med.*, 2012; 33: 433-439
6. Thomeer MJ, et al., Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment. *Respir Med.*, 2004, 98: 567-573.
7. Demedts M, et al., High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.*, 2005, 353:2229-2242
8. King TE, Jr., et al., Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo controlled trial. *Lancet* 2009, 374:222-228
9. Flaherty KR et al., Histopathologic Variability in Usual and Nonspecific Interstitial Pneumonias *Am J Respir Crit Care Med* Vol 164. pp 1722–1727, 2001
10. Flaherty KR et al., Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications., *Thorax* 2003;58:143–148.
11. Zee D. Daniil et al., A Histologic Pattern of Nonspecific Interstitial Pneumonia Is Associated with a Better Prognosis Than Usual Interstitial Pneumonia in Patients with Cryptogenic Fibrosing Alveolitis., *AJRCCM* , 1999
12. Kazerooni et al. CT of Idiopathic Pulmonary Fibrosis ; *AJR* 1997
13. Dempsey O.J et al., Idiopathic pulmonary fibrosis: an update., *Q J Med* 2006; 99:643–654
14. PILOT PRIMER 2013., Reprinted from *The Lancet*, Volume number 378, Talmadge e. King, Annie Pardo, Moises Selman, Idiopathic Pulmonary fibrosis, Pages 1949-1961,
15. Ley B et al., A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis., *Ann Intern Med.*, 2012., 156: 684-691.
16. Park JH, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705–711.
17. Cottin V, Poumon et connectivites, *La Revue de médecine interne* 32S (2011) S241–S244
18. Navaratnam V et al., Does the presence of connective tissue disease modify survival in patients with pulmonary fibrosis ?, *Respiratory Medicine.*, 2011, 105 (12): 1925-1930.
19. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in france. *Arthritis Rheum* 2009;60:1831–9.
20. Berezne A, Cottin V, Allanore Y, Couderc LJ, et al. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related PH associated with ILD. *Chest* 2011;140(4):1016–24.
21. Condliffe R, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:151–7.
22. Goh NS, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248–54.
23. Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, et al. Lung allocation score predicts survival in lung transplantation patients with pulmonary fibrosis. 2009 Dec; 88 (6): 1757-64.
24. George JT, Arnaoutakis GJ, Shah AS., Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis., *Arch Surg.*, 2011; 146 (10): 1204-1209
25. Ioniță D, Cîlț C, Ulmeanu R., Sarcoidoza,- sub redacția Stoicescu I P., edit. Curtea Veche., 2012.

MONITORIZAREA EVOLUȚIEI CLINICE A PID

Ovidiu Fira-Mlădinescu

Din cauza variabilității marcate a evoluției naturale a PID, monitorizarea sistematică a pacienților cu ajutorul unor instrumente cât mai sensibile și mai puțin invazive este necesară pentru:

- a identifica subiecții la care boala progresează și a se lua măsurile care se impun,
- a surprinde la timp nevoia de suplimentare a oxigenului,
- a depista cât mai precoce apariția unor eventuale complicații sau comorbidități.

1. Monitorizarea progresiei bolii

- Oricare dintre elementele de mai jos sugerează progresia bolii în condițiile absenței altor cauze identificabile:

a. agravarea simptomatologiei;

- Dispneea fiind o variabilă subiectivă este încurajată folosirea unor instrumente de cuantificare cât mai obiectivă a progresiei acesteia.

b. declinul parametrilor funcționali;

- În majoritatea cazurilor în PID se întâlnește o disfuncție ventilatorie restrictivă și scăderea DLCO. Totuși, în stadiile inițiale ale bolii volumele pulmonare și/sau DLCO pot fi normale. De asemenea, în sarcoidoză și histiocitoza X sunt prezente semne de obstrucție a căilor aerifere la peste un sfert dintre pacienți. Mai mult, nu de puține ori există o disociație între parametrii ventilatori și transferul gazos pulmonar, situație care ne permite emiterea unor ipoteze legate de mecanismele fiziopatologice potențial responsabile de tabloul funcțional: asocierea leziunilor de emfizem, prezența HTP sau a leziunilor de vasculită, limitarea musculară a respirației în colagenoze. Datorită tablourilor funcționale complexe monitorizarea doar a unor parametrii poate fi de multe ori înșelătoare¹. **Este recomandată măsurarea în dinamică atât a capacității vitale forțate (CVF), cât și a DLCO².**

c. agravarea fibrozei evaluată HRCT;

- Există dovezi că aspectul de tip „sticlă mată” la computer-tomografia de înaltă rezoluție (HRCT) reprezintă un indicator al activității procesului inflamator, în special în alveolita fibrozantă,

alveolita alergică extrinsecă și pneumonia interstițială descuamativă. Încă este nedovedit că acest pattern îl precede pe cel fibroreticular, respectiv de „fagure de miere”, deși acest lucru este foarte probabil. Nu toate modificările HRCT de tip „sticlă mată” indică o inflamație celulară, fibroza intralobulară fină putând fi nedistinctibilă pe un HRCT de un infiltrat celular. Totuși doar prezența modificărilor reticulare sau de tip „fagure de miere” pe HRCT se corelează bine cu dovezile histologice ale prezenței fibrozei. Ca atare, un scor de fibroză pe HRCT mai mare se asociază cu o mortalitate crescută, în timp ce scorul aspectului de tip „sticlă mată” și modificările în dinamică ale ambelor scoruri pe o perioadă de 6-12 luni nu sunt predictive ale supraviețuirii³.

d. exacerbarile acute;

- înrăutățirea simptomatologiei în ultimele 30 zile care nu are drept cauză o infecție pulmonară, embolismul pulmonar, insuficiența cardiacă.
- Dintre elementele de mai sus, testarea funcțională pulmonară oferă cea mai standardizată abordare pentru o cuantificare obiectivă a progresiei bolii. Reducerea valorii absolute a CVF cu cel puțin 10%, respectiv a DLCO cu 15% au valoare prognostică negativă. Totuși, și scăderile mai mici dar susținute de aproximativ 5-10% pentru CVF și 10-15% pentru DLCO pot semnifica progresia bolii⁴.
- Vizitele de monitorizare ale progresiei bolii sunt programate de regulă la intervale de 3-6 luni, dar o abordare flexibilă cu un prag mai scăzut pentru o repetare precoce în cazul modificărilor susținute ale simptomelor, tabloului funcțional și/sau aspectului imagistic este recomandată.
- În cazul sarcoidozei pulmonare, vizitele de urmărire ar trebui programate la intervale de 3-6 luni doar pentru cei din stadiul II, III sau IV radiologic, în timp ce pentru pacienții aflați în stadiul I reevaluările la 6-12 luni sunt suficiente. Mai mult, toți pacienții trebuie monitorizați pentru un minim de 3 ani după întreruperea terapiei, cu mențiunea că monitorizarea pacienților cu remisiune indusă de corticoterapie ar trebuie să fie mai vigila, deoarece s-a raportat o mare rată de recădere în acest context, variind de la 15 la 70%.

- Biomarkerii serici, deși par promițători pentru evaluarea riscului în PID (vezi tabel 13) nu sunt încă disponibili de rutină în practica clinică și de aceea lipsesc dovezile pentru posibila utilizare a lor ca instrumente de monitorizare.
 - În sarcoidoză concentrația serică a ACE reflectă amploarea extinderii și activității masei granulomatoase. Determinarea ACS are specificitate ridicată, dar sensibilitatea redusă, fiind mai utilă în monitorizarea activității bolii decât a afectării pulmonare, dinamica valorilor ACS fiind concordantă cu evoluția globală, în special cu cea radiologică.

Tabelul 13. Biomarkeri pentru fibroza pulmonară idiopatică⁵

<i>Biomarkeri de diagnostic</i>	– KL-6 (proteina Krebs von den Lungen 6) – SP-A and SP-D (proteinele surfactantului A și D) – YKL-40 (proteină de tip chitinază) – MMP-1 and MMP-7 (metoloproteinazele matriciale 1 și 7) – CXCL13 (ligandul chemokinic de tip CXC 13)
<i>Biomarkeri de susceptibilitate pentru boală</i>	– Genele complexului telomerazic – Lungimea telomerilor – MUC5B (mucina 5B) – TOLLIP (proteine de interacțiune de tip Toll) – SPPL2C (peptidul de semnalizare de tip peptidazic 2C)
<i>Biomarkeri de prognostic</i>	– KL-6 (proteina Krebs von den Lungen 6) – CCL-18 (ligandul chemokinic de tip CC 18) – YKL-40 (proteină de tip chitinază) – Fibrocitele circulante – CD28 (molecula de diferențiere 28) – CD28 (molecula de diferențiere 28)/ICOS(costimulatorul inductibil al LT)/Lck (proteina tirozin-kinazică specifică limfocitelor/ITK (kinaza IL2-inductibilă a LT) – MMP-77 (metoloproteinaza matricială 7)/ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară 1)/IL-8 (interleukina 8)/VCAM-1(moleculă de adeziune a celulelor vasculare)/S100A12 (proteină de legare a calciului) – MUC5B (mucina de tip 5B) – Genele asociate aparatului ciliar – Anticorpilor orientați împotriva periplakininei – Anticorpilor orientați împotriva HSP-70 (proteina de stres termic 70) – LOXL2 (lizil de tip oxidază) – CXCL13 (ligandul chemokinic de tip CXC 13) – TLR-3 (receptorul de tip Toll 3)

2. Monitorizarea pentru instituirea oxigenoterapiei de lungă durată (OLD)

- Saturația sângelui cu oxigen trebuie măsurată la fiecare vizită de monitorizare programată la intervale de 3-6 luni prin pulsoximetrie atât în repaus cât și la efort, indiferent de simptomatologie.
- O serie de parametrii mășurați în cursul testului de mers de 6 minute pot avea valoare prognostică pentru PID. Cel mai important aspect este acela că o desaturare sub 88% indică necesitatea suplimentării oxigenului la pacienții cu intoleranță semnificativă la efort⁶.

3. Monitorizarea pentru depistarea complicațiilor și comorbidităților

- Comorbiditățile precum hipertensiunea pulmonară, tromboembolismul pulmonar, cancerul pulmonar, boala coronariană pot influența supraviețuirea, dar rolul screening-ului de rutină pentru a le documenta încă din stadii incipiente nu a fost încă evaluat.
- La pacienții cu progresie a bolii se impune identificarea instalării unei eventuale hipertensiuni pulmonare.
 - Este indicată folosirea cateterismului cardiac drept pentru a confirma prezența hipertensiunii pulmonare, echocardiografia nefiind un instrument acurat de estimare a hemodinamicii pulmonare la pacienții cu patologie fibrozantă pulmonară⁷.
 - Valorile peptidului natriuretic din creier se pot corela cu prezența nivelelor moderat-severe de hipertensiune pulmonare, cu mențiunea că acesta nu este încă validat ca instrument de screening⁸.
- La pacienții tineri în special de sex feminin cu fibroză pulmonară izolată, trebuie monitorizați biomarkerii imunologici pentru o eventuală boală de collagen, deoarece uneori afectarea pulmonară poate precede cu ani manifestările sistemice ale bolii.
- În cazul agravării acute a simptomatologiei respiratorii, posibilitatea exacerbarii este susținută doar de excluderea diagnosticelor alternative cum ar fi tromboembolismul pulmonar, pneumotoraxul, infecțiile respiratorii sau leziunile pulmonare de aspirație.
- Monitorizarea complicațiilor asociate terapiei farmacologice trebuie adaptată în funcție de profilul efectelor secundare al regimurilor terapeutice indicate.

Pacienții cu PID trebuie monitorizați din punct de vedere al evoluției bolii, nevoii de suplimentare a oxigenului, respectiv al identificării apariției eventualelor complicații la intervale de 3-6 luni, sau chiar mai scurte dacă acest lucru este indicat de evoluția clinică.

Determinarea CVF și a DLCO, precum și testul de mers de 6 minute sunt ușor de făcut în practica clinică, rezultatele sunt obținute imediat și implică doar un efort minim din partea pacientului, de aceea reprezintă măsurătorile folosite cu predilecție în monitorizarea evoluției acestor pacienți.

În plus, ori de câte ori contextul clinic este sugestiv pentru apariția eventualelor complicații se impune și efectuarea unor investigații suplimentare cum ar fi: computer-tomografia pulmonară, pletismografia pulmonară, gazometria arterială, echocardiografia doppler, cateterismul cardiac drept etc.

Bibliografie

1. British Thoracic Society. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54(supl 1):S1-S30.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, (...), Schünemann HJ. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788–824.
3. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, (...), Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:1063-1072.
4. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, (...), du Bois RM, Wells AU. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35
5. Schiza S, Mermigkis G, Margaritopoulos GA, (...), Antoniou KM. Idiopathic pulmonary fibrosis and sleep disorders: no longer strangers in the night. *Eur Respir Rev* 2015; 24:327-339
6. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statements: guidelines for six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117.
7. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, (...), Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:615-612.
8. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, (...), Behr J. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:744-750.

Partea a II-a

ENTITĂȚI SPECIFICE DIN CADRUL PID

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ (FPI)

Irina Strâmbu

Definiție: boală de cauză necunoscută, ce afectează mai ales vârstnicii, cu afectare exclusiv pulmonară, cu evoluție lentă către fibroză invalidantă a parenchimului pulmonar și distorsionare ireversibilă a arhitecturii pulmonare¹.

Epidemiologie: FPI afectează pacienții peste 45 de ani, dar marea majoritate a cazurilor se întâlnesc după vârsta de 65 de ani, FPI fiind adesea considerată un posibil proces anormal de îmbătrânire. Prevalența bolii este redusă și practic imposibil de estimat, datorită îngrijirii pacienților în centre mari dedicate, unde raportarea la o populație arondată este imposibilă, precum și probabil subdiagnosticării bolii.

Manifestări clinice: dispnee de efort accentuată progresiv, fără dispnee de repaus, tuse seacă accentuată de inspir, inconstant degete hipocratice, cianoză. Foarte rar, nespecific, pot apărea poliartralgiile tranzitorii. Fără manifestări extrapulmonare.

Examen clinic obiectiv: raluri crepitante uscate (în “velcro”) bazal bilateral, prezente la majoritatea pacienților. Hipersonoritate pulmonară și diminuarea MV la pacienții ce asociază FPI cu emfizemul.

Radiografie pulmonară: poate fi normală în stadii incipiente, poate prezenta opacități reticulare fine mai ales bazale; posibil microchiste aeriene bazal bilateral (3-10 mm).

Investigații biochimice: fără specificitate, pot fi perfect normale. FPI nu se însoțește de afectare renală.

HRCT: este considerată investigația cardinală pentru diagnosticul FPI.

Aspectul HRCT include mai multe caracteristici ale FPI: opacități de tip reticular, retractile, cu distribuție predominantă în lobii inferiori și subpleurală; dezvoltarea de bronșiolectazii de tracțiune și de microchiste (“fagure de miere”) subpleurale. Sunt considerate necaracteristice pentru FPI: predominanța zonelor “în sticlă mată”, procesele de condensare, opacitățile nodulare; afectarea lobilor superiori. (fig. 22).

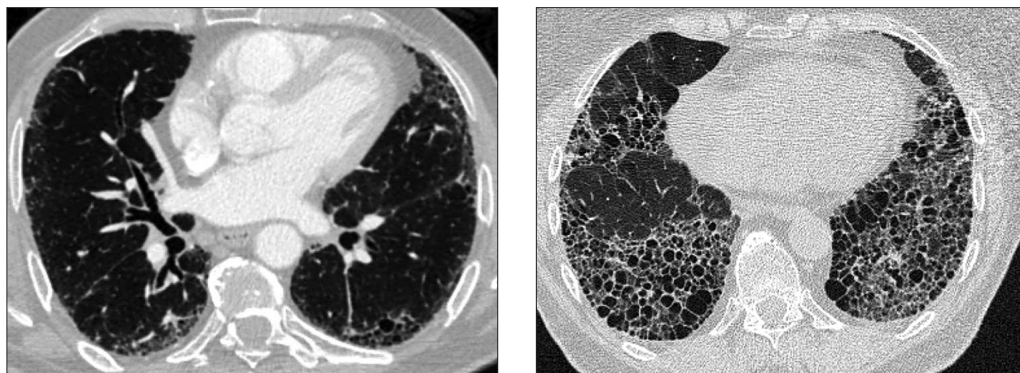


Figura 22. Aspect HRCT de FPI: distribuție bazală și subpleurală, aspect de fagure de miere și bronșiolectazii de tracțiune, fără zone de sticlă mată

Aspectul imagistic tipic de FPI este descris ca **pattern UIP** (terminologie preluată de la tipul histologic caracteristic FPI, usual interstițial pneumonia). Prezența tuturor caracteristicilor pattern-ului UIP pune diagnosticul de FPI chiar în absența unei biopsii pulmonare relevante. În tabelul 14 sunt descrise caracteristicile HRCT ale FPI cert (UIP pattern), ale FPI probabil și caracteristicile HRCT care exclud FPI.

Tabelul 14. Criteriile HRCT pentru pattern UIP¹

Pattern UIP cert (toate 4 elementele)	Pattern UIP posibil (toate 3 elementele)	Non-UIP (nici unul din cele 7 elemente)
● Distribuție predominant subpleurală și bazală ● Anomalii de tip reticular ● "Fagure de miere" cu sau fără bronșiectazii de tracțiune ● Absența caracteristicilor listate ca non-UIP (vezi coloana 3)	● Distribuție predominant subpleurală și bazală ● Anomalii de tip reticular ● Absența caracteristicilor listate ca non-UIP (vezi coloana 3)	● Distribuție predominant în zonele pulmonarii mijlocii sau superioare ● Distribuție predominant peribronhovasculară ● Prezență extensivă a anomaliilor de tip "sticlă mată" (extensie > anomaliile reticulare) ● Micronoduli diseminați (predominant în lobii superiori) ● Chiste individuale (multiple, bilaterale, la distanță de zonele de "fagure de miere") ● Aspect difuz mozaicat / air-trapping (bilateral, în mai mult de 3 lobi) ● Procese de condensare în segment(e) bronhopulmonare sau lobi

Bronhoscopia cu LBA. Aspectul endoscopic macroscopic este normal. LBA poate evidenția:

- Celularitate ușor crescută
- Creșterea proporției de neutrofile în lichidul de LBA (până la 15-20%)
- Sau celularitate mixtă (limfocite + eozinofile + neutrofile)
- Aspect nespecific

LBA nu este patognomonic pentru FPI, neutrofilia din lichid poate fi atribuită unei infecții sau prelevării necorespunzătoare a LBA. Deși LBA este indispensabil pentru excluderea altor entități patologice, conferința de consens pentru FPI nu a inclus LBA în cadrul algoritmului de diagnostic al FPI. Totuși, această investigație, cu nivel de risc și de discomfort redus pentru pacient și cu șanse mari de a aduce informații relevante despre procesul parenchimos pulmonar, trebuie menținută în algoritmul de diagnostic al PID.

Biopsia pulmonară

Biopsia transbronșică poate identifica modificările caracteristice în aproximativ o treime din cazuri, având însă o valoare predictivă negativă scăzută. Riscul de pneumotorax după BPT la acești pacienți este de cca 10%.

Biopsia pulmonară chirurgicală este recomandată la pacienții cu funcție pulmonară satisfăcătoare și la care datele de anamneză, examen clinic, HRCT și LBA sugerează posibilitatea FPI fără a putea să o precizeze cu certitudine. Diferențierea esențială este de alte entități tratabile cu cortizon, cum ar fi NSIP sau DIP.

Aspectul histologic caracteristic pentru FPI este cel de UIP (usual interstitial pneumonia) caracterizat prin prezența de zone de fibroză alveolară retractilă, formarea de microchiste aerice și tracțiuni asupra bronhiolilor, însoțite de conglomerate de fibroblaști (*fibroblastic foci*) (vezi și capitolul de aspecte histopatologice în PID). Consensusul din 2011 a clasificat aspectul histologic posibil în 4 tipuri: tipic UIP, probabil UIP, posibil UIP și non-UIP (tabel 15)¹.

Coroborând aspectul HRCT cu cel biptic, se poate progresa în confirmarea sau, dimpotrivă, excluderea unui diagnostic de FPI (Tabel 16). Sumarizând, FPI poate fi considerată certă atunci când aspectul HRCT este tipic UIP, indiferent de aspectul histologic (cu excepția unui diagnostic histologic alternativ). O biopsie tipică de UIP nu va certifica diagnosticul de FPI în absența unui aspect HRCT sugestiv. În afară de combinațiile biopsie-HRCT certe de confirmare sau excludere a diagnosticului de FPI (vezi tabel 16), toate celelalte combinații posibile necesită o discuție multidisciplinară pentru a decide diagnosticul.

Evoluție și prognostic. FPI are o evoluție progresivă, cu reducerea treptată a capacității vitale și instalarea hipoxemiei de repaus, cu agravare progresivă. Se consideră că pacienții decedază din cauza FPI în medie la

Tabelul 15. Criterii histologice pentru pattern UIP¹

Pattern UIP cert (toate 4 elementele)	Pattern UIP probabil	Pattern UIP posibil (toate 3 elementele)	Pattern non-UIP (nici unul din 6 elemente)
● Fibroză marcată / distorsionare arhitecturală, ± fagure de miere cu distribuție predominant subpleurală/ paraseptală ● Afectare parcellară a parenchimului pulmonar prin fibroză ● Prezența de focare de fibroblaști ● Absența criteriilor împotriva diagnosticului UIP, sugerând un diagnostic alternativ (vezi coloana 4)	● Fibroză marcată / distorsionare arhitecturală, ± fagure de miere ● Absența fie a afectării parcellare, fie a focarelor de fibroblaști, dar nu a ambelor ● Absența criteriilor împotriva diagnosticului UIP, sugerând un diagnostic alternativ (vezi coloana 4) SAU ● Exclusiv fagure de miere	● Afectare prin fibroză parcellară sau difuză a parenchimului pulmonar, cu sau fără inflamație interstițială ● Absența altor criterii pentru UIP (vezi coloana 1) ● Absența criteriilor împotriva diagnosticului UIP, sugerând un diagnostic alternativ (vezi coloana 4)	● Membrane hialine ● Pneumonită în organizare ● Granuloame ● Infiltrat celular inflamator marcat la distanță de fagurele de miere ● Modificări predominant bronhocentrice ● Alte caractere sugerând un diagnostic alternativ

Tabelul 16. Combinația HRCT și biopsie pulmonară pentru diagnosticul FPI (necesită discuție multidisciplinară)¹

Pattern HRCT	Pattern al biopsiei pulmonare (dacă e făcută)	Diagnostic de FPI?
UIP	UIP	DA
	UIP probabil	
	UIP posibil	
	Fibroză neclasificabilă	
UIP posibil	Non-UIP	NU
	UIP	DA
	UIP probabil	Probabil
	UIP posibil	
	Fibroză neclasificabilă	
Non-UIP	Not UIP	NU
	UIP	Posibil
	UIP probabil	NU
	UIP posibil	
	Fibroză neclasificabilă	
	Non UIP	

2-3 ani după punerea diagnosticului datorită insuficienței respiratorii. Evoluția poate fi diferită de la caz la caz. Unii pacienți au o deteriorare rapidă a funcției pulmonare, alții se deteriorează lent. Evoluția poate fi marcată de apariția exacerbărilor FPI, care agravează sever prognosticul, fiind adesea cauză de deces².

Tratamentul FPI. În ultimii ani s-a construit o bază solidă de evidențe care sugerează că tratamentul corticosteroid în doze mari și pe durate îndelungate nu aduce nici un beneficiu pacienților, supunându-i doar la riscul reacțiilor adverse³.

Terapia combinată, prednison + imunosupresor, a fost exclusă din schemele terapeutice ale FPI după ce un studiu recent (PANTHER) a demonstrat că pacienții din brațul de studiu cu triplă terapie (cortizon + azatioprină + N-acetilcisteină) aveau morbiditate și mortalitate mai mari decât pacienții din brațul placebo⁴.

Au fost propuse și testate mai multe molecule pentru tratamentul FPI. Consensul 2015 reia evidențele acumulate și formulează recomandări ferme împotriva utilizării următoarelor: anticoagulante, imatinib (inhibitor de tirozin-kinază), ambrisentan (un antagonist de receptor de endotelină) – chiar dacă pacienții cu FPI asociază hipertensiune pulmonară. S-au formulat recomandări negative și pentru sildenafil (inhibitor de fosfodiesterază-5) și bosentan sau macitentan (antagoniști duali de receptori de endotelină)³.

Două noi molecule au dovedit recent eficacitate în stoparea declinului funcțional și prelungirea supraviețuirii pacienților cu FPI: **nintedanib** (un inhibitor de tirozin-kinază) și **pirfenidona** (agent antifibrotic).

Ambele medicamente sunt recomandate în primul rând pacienților cu forme ușoare și moderate de FPI. Costurile ridicate reprezintă un obstacol semnificativ, prohibitiv pentru majoritatea pacienților, ceea ce le face utilizabile exclusiv în cadrul unor programe finanțate de autoritățile sanitare.

Nintedanib este condiționat în capsule de 100 sau 150 mg, doza zilnică fiind de 300 mg. Dintre reacțiile adverse, cea mai frecventă este diareea, impunând reducerea dozelor în cazurile severe.

Pirfenidona este condiționată în comprimate de 267 mg, doza zilnică este de 9 cp/zi. Reacțiile adverse includ tulburări digestive (disconfort gastric, vărsături, diaree), fotosensibilizare.

Exacerbarea FPI. Este definită ca o deteriorare acută semnificativă clinic a FPI, de cauză necunoscută. Au fost propuse 5 criterii de definiție (Tabel 17)⁵.

Incidența exacerbărilor este dificil de estimat, se consideră că apare anual la 5-10% din pacienții diagnosticați cu FPI. Frecvența lor este crescută de asocierea comorbidităților (BRGE, HTP) și de funcția pulmonară alterată (consens IPF).

Tabelul 17. Criteriile de definiție a exacerbării acute a FPI⁵

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Diagnostic anterior sau prezent de FPI2. Agravare sau apariție inexplicabilă a dispneei în ultimele 30 de zile3. HRCT cu noi zone de sticlă mată sau procese de condensare suprapuse peste modificările de tip UIP4. Fără infecție (dovedită prin aspirat traheal sau LBA)5. Excluderea cauzelor alternative:<ol style="list-style-type: none">a. Insuficiență cardiacă stângăb. Trombembolism pulmonarc. Injurie pulmonară acută de cauză cunoscută |
|---|

Imagistic la HRCT se constată suprapunerea peste leziunile inițiale a unor zone întinse de infiltrație de tip “sticlă mată”.

Exacerbarea acută este considerată un element de progresie a bolii, fiind principala cauză de spitalizare și mortalitate la pacienții cu FPI, cu o supraviețuire post-eveniment între 26 de zile și 4,2 luni, o mortalitate intraspitalicească între 27 și 96% și o supraviețuire la 5 ani semnificativ redusă (18.4% față de 50% în absența exacerbării). Cei cu funcție pulmonară mai bună la momentul exacerbării supraviețuiesc mai mult^{2,5}.

Histologic (informații de obicei necroptice), în exacerbarea acută apar modificări de tip DAD (diffuse alveolar damage) sau pneumonită în organizare, suprapuse modificărilor UIP preexistente.

În cursul exacerbării, pacienții necesită adesea internare în serviciul de terapie intensivă și suport ventilator pentru combaterea hipoxemiei.

Deși nu există evidențe clare, antibioterapia cu spectru larg și corticoterapia în doză mare (metilprednisolon intravenos, 0.5-1 g/zi pentru 3 zile)⁵ reprezintă tratamentul utilizat la majoritatea pacienților. Prezența nivelurilor crescute de D-Dimeri plasmatici la pacienții cu FPI, sugerează prezența unui sistem hemostatic activat. Tratamentul anticoagulant este justificat de asocierea dintre tromboembolismul venos (embolism pulmonar și tromboza venoasă profundă) și PID⁶, fiind demonstrat efectul favorabil al tratamentului combinat anticoagulant și corticoterapic în supraviețuirea pacienților cu exacerbare acută a FPI⁷.

Rapiditatea inițierii tratamentului s-a dovedit un factor de prognostic pentru supraviețuirea pe termen scurt. Evoluția inițială, monitorizată prin analiza gazelor sanguine în primele 10 zile de tratament este asociată cu mortalitatea pe termen scurt și lung (tabelul 18)⁸. Pacienții cu deteriorare respiratorie sub tratament prezintă risc semnificativ de deces, cu o supraviețuire medie de 1 lună.

Tabelul 18. Evaluarea evoluției exacerbărilor acute sub tratament (în primele 10 zile de la inițierea tratamentului)

Îmbunătățire	- creșterea PaO₂ cu ≥ 10 mm Hg, sau - creșterea SaO₂ cu $\geq 5\%$, sau - scăderea oxigenoterapiei cu ≥ 3 l/min
Stabilizare	- modificarea PaO₂ cu <10 mm Hg, și - modificarea SaO₂ cu $< 5\%$, și - modificarea oxigenoterapiei cu <3 l/min
Deteriorare	- scăderea PaO₂ cu ≥ 10 mm Hg, sau - scăderea SaO₂ cu $\geq 5\%$, - creșterea oxigenoterapiei cu ≥ 3 l/min

Bibliografie

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ, ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:788–824.
2. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, Taglieri A, Mezzasalma F, Rottoli P, Saltini C, Rogliani P: Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012, 40:101–109.
3. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Cuello Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schunemann HJ; on behalf of the ATS, ERS, JRS, and ALAT. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 192, Iss 2, pp 238–248, Jul 15, 2015
4. Raghu G, Anstrom KJ, King, Jr. TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77
5. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, Lasky JA, Loyd JE, Noth I, Olman MA, Raghu G, Roman J, Ryu JH, Zisman DA, Hunninghake GW, Colby TV, Egan JJ, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kondoh Y, Lynch DA, Müller-Quernheim J, Myers JL, Nicholson AG, Selman M, Toews GB, Wells AU, Martinez FJ, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators: Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176:636–643.
6. Sode BF, Dahl M, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 May 15; 181(10):1085-92.
7. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, Sasaki H *Chest* 2005 Sep; 3(128):1475-82.
8. Simon-Blancal V. *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors*. *Respiration* 83:28 (2012).

ALTE PNEUMOPATII IDIOPATICE

PNEUMOPATIA INTERSTIȚIALĂ NESPECIFICĂ (NSIP)

Irina Strâmbu

Pneumopatia interstițială nespecifică (NSIP) a fost considerată mult timp un sindrom și nu o maladie de sine stătătoare, sindrom care putea descrie afectarea pulmonară interstițială din mai multe entități, printre care colagenozele sau pneumonita de hipersensibilitate cronică, sau un diagnostic **provizoriu** înainte ca evoluția clinică a unui pacient să orienteze către un diagnostic definitiv (ex: FPI sau pneumonita de hipersensibilitate sau altul).

Începând din 2008, NSIP a fost acceptată ca o entitate clinică distinctă, cu caracteristici clinice și imagistice concrete, și a fost inclusă în categoria pneumopatiilor interstițiale idiopatice (vezi Clasificarea PID)¹.

Asemănătoare în multe privințe cu FPI (manifestări clinice inițiale identice, absența altor manifestări extrarapiratorii, posibile confuzii imagistice și chiar histologice), NSIP se deosebește de aceasta în special în privința prognosticului, care este în majoritatea cazurilor semnificativ mai bun, ca și în privința răspunsului la tratament. Din aceste motive, diferențierea între FPI și NSIP este probabil cea mai importantă problemă de diagnostic în domeniul maladiilor interstițiale pulmonare².

Persistă încă confuzii, pe de o parte datorită termenului “NSIP” folosit de radiologi în descrierea afectării pulmonare din mai multe entități (colagenoze, PH, similar definiției anterioare a sindromului NSIP), și pe de altă parte datorită confuziei cu grupul PIDN – pneumopatie interstițială nedefinită, termen care este aplicabil doar acelor cazuri la care toate mijloacele clinice și paraclinice nu au reușit să precizeze un diagnostic etiologic al unei PID, situație destul de frecvent întâlnită în practică.

Definiție. NSIP este o afectare interstițială pulmonară de cele mai multe ori idiopatică, dar care se poate întâlni și secundar colagenozelor, PH sau toxicității medicamentoase, ce afectează mai ales femeile nefumătoare în deceniul 6 de viață, cu evoluție lentă și prognostic favorabil pe termen lung.

Etiologie. Deși NSIP este inclusă în categoria PI idiopatice, ea poate apărea în contextul unei PH cronice, secundar toxicității medicamentoase sau în cadrul colagenozelor cu determinare pulmonară. Un studiu recent³ care a inclus în studiu 127 de pacienți cu biopsie pulmonară cu aspect de NSIP, a identificat 40,15% NSIP idiopatice, 48% NSIP în cadrul colagenozelor (dintre care jumătate în cadrul unei colagenoze nediferențiate), și 11,8% în cadrul PH cronice. Mai multe studii susțin ipoteza etiologiei autoimune a NSIP, sugerând

că NSIP ar putea fi manifestarea pulmonară a unei colagenoze nediferențiate (undifferentiated connective tissue disease – UCTD). Criteriile de definiție a UCTD sunt: cel puțin o manifestare de colagenoză, evidență serologică a inflamației în absența unei infecții și absența criteriilor suficiente pentru o altă maladie de colagen⁴. De asemenea, NSIP ar putea fi în unele cazuri consecința expunerii cronice la alergeni neidentificați (PH cronică), ceea ce sugerează necesitatea unei anamneze foarte riguroase și a testării unui panel de precipitine serice. S-a sugerat că expunerea frecventă la alergeni de origine aviară, de exemplu, poate conduce la o afectare interstițială care, odată inițiată, își continuă evoluția și după întreruperea expunerii.

Manifestări clinice. NSIP se manifestă, ca și FPI, prin dispnee de efort accentuată progresiv pe parcursul a 6-8 luni și tuse seacă. Se mai pot întâlni: febră, artralгии, fenomene Raynaud, degete hipocratice, mialгии sau rash-uri cutanate. Cel mai frecvent afectate sunt femeile nefumătoare în a 6-a decadă de viață.

Anatomie patologică. Aspectul caracteristic NSIP constă în grade variate de inflamație interstițială și fibroză cu aparență uniformă.

Se descriu două tipuri histologice de NSIP: celular și fibrozant.

Tipul celular se caracterizează prin infiltrate inflamatorii cronice ușoare și moderate cu foarte puțină fibroză.

Tipul fibrozant al NSIP constă în îngroșare interstițială prin fibroză uniformă, de aceeași vârstă, respectând de obicei arhitectura alveolară, asociind grade variate de inflamație celulară.

De obicei nu se întâlnește modificarea de tip fagure de miere, deși pot apărea bronșiectazii de tracțiune. Acestea pot fi diferențiate de aspectul fagure de miere prin aceea că nu au țesut fibros cicatricial abundent în jurul bronhiolilor, iar arhitectura pulmonară este conservată. Bronșiectaziile de tracțiune sunt prezente mai ales în tipul histologic NSIP fibrotic. Modificări de tip bronșiolita obliterantă apar la mai puțin de 20%.

Modificări imagistice. Cele mai frecvente leziuni sunt de tip “sticlă mată”. Aproximativ 75% din pacienți prezintă și modificări de tip reticular și bronșiectazii de tracțiune.

Distribuția leziunilor este difuză, predominant în lobii inferiori, cu semne de reducere a volumului acestora. Un aspect considerat caracteristic este crușarea spațiului imediat subpleural, care poate fi util pentru diferențierea de FPI. Aspectul de fagure de miere se întâlnește la o minoritate de cazuri la prezentare (<5%) dar se poate extinde în cursul evoluției^{1,5}. Procesele de condensare, dacă sunt prezente, sugerează o componentă de pneumonită în organizare și poate sugera o colagenoză cu afectare pulmonară (fig. 23)⁶.

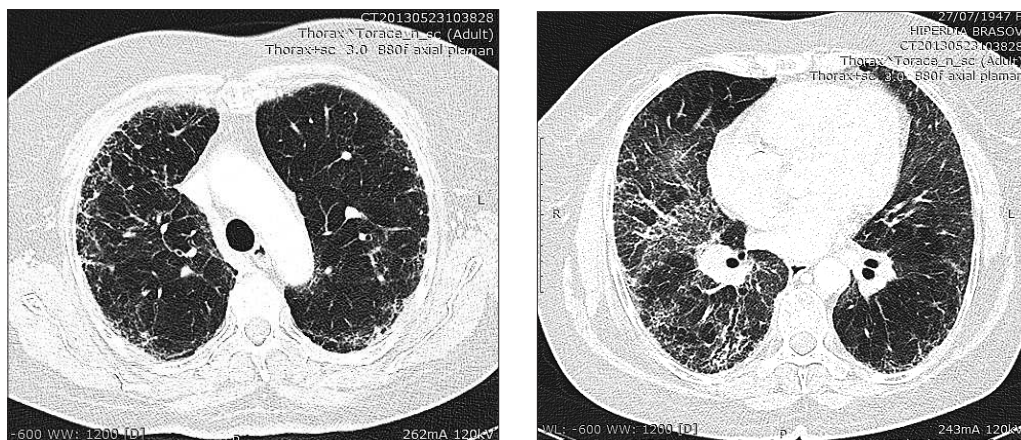


Figura 23. Aspecte HRCT la o pacientă de 58 de ani cu NSIP

LBA poate pune în evidență o alveolită limfocitară la aproximativ jumătate din cazuri, fără nici o specificitate.

Testele funcționale pulmonare evidențiază de regulă un sindrom restrictiv adevărat (cu scăderea CV și CPT) și alterarea difuziunii alveolo-capilare⁷.

Pacienții prezintă desaturare la efort și la testul de mers 6 minute și în evoluție pot dezvolta hipoxemie de repaus.

Diagnosticul diferențial al NSIP trebuie făcut cel mai adesea cu: FPI, pneumonita de hipersensibilitate cronică, pneumonita criptogenică în organizare dar și cu sarcoidoza cu evoluție fibrozantă. Este posibil ca în cursul evoluției unei colagenoze, manifestarea pulmonară de tip NSIP să apară cu luni de zile înaintea semnelor clinice și modificărilor serologice caracteristice bolii de collagen.

Diferențierea între NSIP și FPI este extrem de importantă în perspectiva tratamentului recomandat. Tratamentul imunosupresor, benefic pentru NSIP, poate fi dăunător la pacienții cu FPI, în timp ce tratamentul antifibrotic este deocamdată recomandat exclusiv cazurilor clare de FPI.

Evoluția poate fi lent progresivă, cu supraviețuire la 5 ani de peste 80% și la 10 ani de cca 73%⁷. Unele cazuri pot evolua către fibroză ireversibilă, cu dezvoltare de bronșiolectazii de tracțiune și fagure de miere, similar FPI. Prognosticul este semnificativ influențat de cauza NSIP. Astfel, cel mai bun prognostic îl au pacienții cu NSIP în cadrul unei colagenoze nedefinite, urmat de cei cu NSIP idiopatic. Pacienții cu NSIP în cadrul unei PH cronice au prognosticul cel mai prost, cu o supraviețuire la 5 ani de 41.9%³.

Tratament

Pacienții cu NSIP răspund de obicei bine la terapia imunosupresoare, alimentând opiniile în favoarea etiologiei autoimune a NSIP.

Tratamentul poate consta exclusiv în corticosteroizi orali (prednison) în doză medie sau mare (30-60 mg/zi, dar au fost citate doze de până la 260 mg/zi). La pacienții care nu răspund la monoterapia cu prednison se poate asocia un imunosupresor (ciclofosfamida sau azatioprină) continuu sau în puls-terapie, ceea ce permite scăderea dozei cronice de prednison la 10 mg/zi. Durata tratamentului nu este definită, se poate discuta de un tratament pe toată viața¹.

Pacienții care dezvoltă hipoxemie necesită oxigenoterapie de lungă durată la domiciliu.

Pacienții pot beneficia de reabilitare respiratorie, care le poate îmbunătăți toleranța la efort.

Pacienții cu NSIP fibrotic cu degradare progresivă au indicație de transplant pulmonar.

Monitorizarea pe termen lung se bazează pe evoluția simptomelor și a probelor funcționale, în special a DLCO.

Bibliografie

1. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, Brown KK, Chung MP, Cordier J-F, du Bois RM, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1338–1347
2. Du Bois R, King TE. Challenges in pulmonary fibrosis: The NSIP/UIP debate. *Thorax* 2007 Nov; 62(11): 1008-1012
3. Nunes H, Schubel K, Piver D et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J* 2015; 45: 746–755
4. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, Jones KD, King TE. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Lung Manifestation of Undifferentiated Connective Tissue Disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 1; 176(7): 691–697.
5. Kim EY, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Kim TS, Hwang JH. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: serial high- resolution CT findings with functional correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:949–953.
6. Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011;66:61–65.
7. Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do KH, Yoo B, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009;33:68–76.

PNEUMOPATIA INTERSTIȚIALĂ DESCUAMATIVĂ (DIP)

Ariadna Petronela Fildan, Elena Dantescu

Definiție. Pneumopatia interstițială descuamativă (DIP) este una din cele mai rare PII caracterizată prin acumularea masivă de macrofage în spațiile alveolare, însoțită de inflamație interstițială. A fost descrisă pentru prima oară de Liebow în anul 1965¹, ca o proliferare și descuamare masivă a celulelor alveolare, ulterior realizând faptul că celulele alveolare descuamative erau de fapt predominant macrofage². A fost recomandată redenumirea bolii în pneumopatie macrofagică alveolară, cu toate acestea, denumirea inițială a fost păstrată.

Epidemiologie. Etiologie. DIP poate afecta toate grupele de vârstă³, și este cea mai comună formă de pneumopatie interstițială idiopatică a copilului⁴. Se întâlnește mai des la bărbați de vârstă medie, majoritatea fumători. Alături de RB-ILD, DIP face parte din grupa PID idiopatice asociate cu *fumatul*, acesta constituind principalul factor etiologic, însă au fost descrise cazuri de DIP la pacienți cu infecții virale (HIV), boli autoimune sau leucemii^{3,5}.

Manifestările clinice sunt similare cu cele întâlnite în toate formele de PII, cu dispnee progresivă de efort, tuse seacă, raluri crepitante, hipocratismul digital fiind prezent într-un sfert din cazuri.

Funcțional, este prezentă o disfuncție de tip restrictiv.

Patternul imagistic (HRCT) constă în opacități de tip sticlă mată bilaterale, predominant la nivelul câmpurilor pulmonare inferioare, periferic, dar care pot să cuprindă și zonele superioară și medie a plămânilor. În 60-80% din cazuri pot fi observate îngroșări ale septurilor intralobulare, în special subpleural și bazal. Bronșiectaziile de tracțiune sau aspectul de fagure de miere sunt mai puțin frecvente (25-30% din cazuri)⁷.

Patternul histopatologic al DIP a rămas neschimbat de la descrierea sa, în urmă cu mai mult de 40 de ani², constând într-o acumulare alveolară difuză de macrofage pigmentate, cu aspect granular și îngroșare interstițială moderată, aspect ce trebuie diferențiat de reacția "DIP-like", care poate fi suprapusă peste alte patternuri de pneumopatii interstițiale (ex. UIP, NSIP), dar care apare cu distribuție focală^{2,3}. În anumite cazuri de DIP, acumularea macrofagelor poate avea o dispoziție predominant peribronhiolară, similară celei întâlnită în RB-ILD, singura diferență fiind distribuția mai difuză a leziunilor în DIP.

Datorită asocierii cu fumatul și overlap-ul histologic, RB, RB-ILD și DIP pot fi considerate grade diferite ale reacției parenchimului pulmonar și căilor aeriene mici la fumul de țigară⁶.

Bronhoscopic, aspectul este nespecific, în lichidul de lavaj bronhioloalveolar pot fi observate macrofage pigmentate brun și limfocitoză⁸.

Biopsia pulmonară transbronșică nu este indicată pentru diagnostic, deoarece s-a dovedit a nu avea valoare discriminativă față de alte PII (FPI, NSIP).

Diagnosticul este dat de **biopsia pulmonară chirurgicală**, care demonstrează prezența patternului histologic de DIP.

Evoluția este favorabilă sub tratament, cu prognostic favorabil, cu supraviețuire de 70% la 9 ani. Au fost raportate cazuri de rezoluție spontană, însă, cel mai probabil, erau cazuri de RB-ILD încadrate greșit ca și DIP^{3,9}.

Tratamentul se adresează în primul rând factorului etiologic, de aceea primul pas este abandonul fumatului. Corticosteroizii reprezintă medicația de elecție, însă se pare că doar jumătate dintre pacienții tratați și-au îmbunătățit funcția respiratorie, majoritatea (63%) rămân stabili⁹. Se recomandă prednison oral 1mg/kgc/zi, timp de 2-3 luni, cu scădere progresivă, în funcție de răspunsul clinic funcțional și imagistic, durata tratamentului nefiind stabilită cu exactitate^{8,9}. Transplantul pulmonar poate fi o alternativă, în caz de progresie a bolii sub corticosteroizi³.

Bibliografie

1. Liebow A, Steer A, Billingsley JG Desquamative interstitial pneumonia. Am J Med 1965; 39,369-404.
2. Desai S, Ryan S, Colby T Smoking-related interstitial lung diseases histopathological and imaging perspectives. Clin Radiol 2003;58,259-268.
3. Lynch D High-resolution CT of idiopathic interstitial pneumonias. Radiol Clin North Am 2002;39,1153-1170.
4. Elkin S, Nicholson A, du Bois RM Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. Semin Respir Crit Care Med 2001;22,387-397.
5. Ryu J, Myers J, et al Desquamative Interstitial Pneumonia and Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease. Chest 2005; 127(1):178-184.
6. Costabel U, duBois RM, Egan JJ (eds) Diffuse Parenchymal Lung Disease. Prog Respir Res. Basel, Karger 2007, vol 36, pp177-179.
7. Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP Pattern. *Respiratory Research* 2012, 13:96.

PNEUMONITA ÎN ORGANIZARE

Ionela Belaconi

Definiție. Pneumonita în organizare este o pneumopatie interstițială difuză ce afectează bronhiiolele distale și respiratorii, ductele alveolare și pereții alveolelor, printr-un proces proliferativ și inflamator. Există o formă criptogenică (idiopatică) și una secundară unor boli infecțioase sau neinfecțioase. Termenul folosit inițial de bronșiolită obliterantă cu pneumonie în organizare (BOOP) a fost înlocuit deoarece ducea la confuzii cu bronșiolita obliterantă.

Epidemiologie. Pneumonita în organizare reprezintă între 2-10% din bolile interstițiale, mai mult de jumătate din cazuri fiind idiopatice. Există o incidență similară la femei și bărbați, debutul bolii fiind în a șasea decadă, cu o vârstă medie de 58 ani¹. Formele secundare pot apărea în cadrul unor infecții, utilizării unor medicamente, postradioterapie, în cadrul unor boli de țesut conjunctiv. În cazul pneumonitei în organizare criptogenică (COP) etiologia nu este cunoscută.

Ne vom ocupa în continuare de descrierea formei criptogenice de boală.

Manifestările clinice ale bolii sunt nespecifice și sunt frecvent similare cu cele ale unei boli infecțioase cu febră, maleză, tuse seacă și uneori dispnee. Uneori pacienții pot asocia scădere ponderală.

La examenul fizic pulmonar se decelează raluri crepitante la nivelul leziunilor.

Funcțional frecvent se evidențiază un sindrom restrictiv, cu scădere ușoară a factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară. Sindromul obstructiv poate apărea la pacienții fumători care asociază și boală pulmonară cronică obstructivă.

Biologic poate asocia leucocitoză cu neutrofilie și sindrom inflamator cu viteza de sedimentare a hematiilor și Proteina C reactivă crescute.

Imagistic se decelează frecvent multiple condensări pulmonare, de obicei bilaterale, cu dispoziție subpleurală și în zonele inferioare pulmonare, ce pot asocia bronhogramă aerică. Uneori condensarea poate fi solitară (5-20% din cazuri)². Tomografia computerizată evidențiază frecvent o extensie mai mare a leziunilor decât este bănuită pe imaginea radiologică, cu această dispoziție multifocală (fig. 24). Uneori opacitățile pot avea un caracter migrator, cu dispariția unora și apariția altora în alte locuri, înainte de tratament sau când apar recăderi. Aceste condensări pot asocia frecvent leziuni în sticlă mată, mai rar opacități inelare (semnul haloului inversat), forme difuz-infiltrative, revărsat pleural minim. Uneori boala poate progresa spre fibroză pulmonară ireversibilă³.

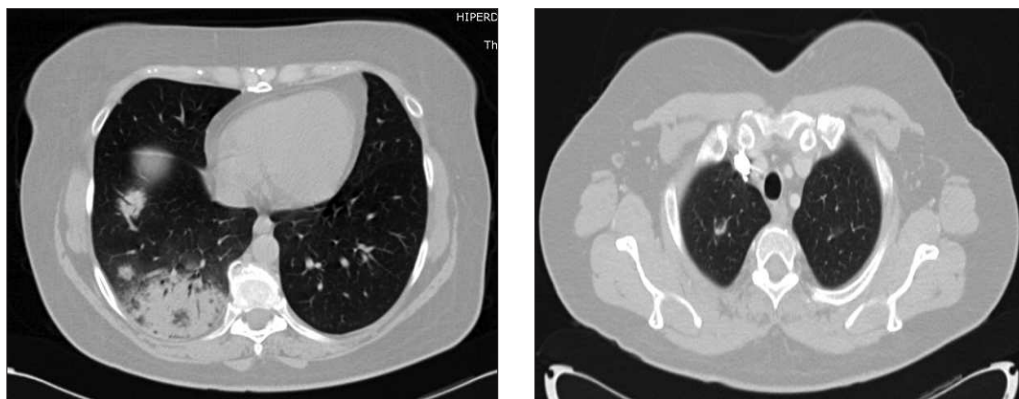


Figura 24. HRCT la o pacientă de 48 de ani cu COP: A: zone de condensare cu bronhogramă aerică. B: opacitate inelară (semnul haloului inversat)

Bronhoscopia cu lavaj bronhiolo-alveolar decelează tipic o alveolită mixtă cu limfocitoză (20-40%), macrofage vacuolizate (20%), neutrofile (10%), eozinofilie (5%) și mastocite crescute (2%)¹. Este indicată în practic toate cazurile. Este o metodă utilă de excludere a unui proces infecțios și pentru a diferenția de alte entități cu aspect similar.

Biopsia pulmonară. În cazul în care nu avem un diagnostic cert, este necesară confirmarea histopatologică. Aceasta se poate face fie prin biopsie transbronșică, transtoracică sau biopsie pulmonară clasică.

Histopatologic se decelează țesut de granulație proliferat excesiv ce conține celule inflamatorii și fibroblaști într-o rețea mucopolizaharidică, situate la nivelul alveolelor, ducturilor alveolare și bronhiolilor⁴. Leziunile sunt de obicei de aceeași vârstă.

Diagnosticul diferențial se face cu infecțiile, neoplaziile (carcinomul bronhiolo-alveolar, limfomul pulmonar, metastazele pulmonare), granulomatoza cu poliangeită, pneumoniile eozinofilice etc⁴.

Tratamentul standard în pneumonita în organizare este cu *corticosteroid oral*. Sub tratament remisiunea bolii este de obicei rapidă, în zile-săptămâni. Uneori apare rezoluția spontană a leziunilor. Se recomandă doze de 0.75mg/kgc/zi de prednison oral pentru 2-4 săptămâni, cu scădere progresivă a dozelor. Uneori, în cazurile severe, se poate administra parenteral (metil-prednisolon 125–250 mg la 6 ore, pentru 3-5 zile), ulterior continuându-se per os. Durata tratamentului administrat depinde de extensia leziunilor și de răspunsul la tratament, de obicei dozele de corticosteroid oral se scad progresiv și se opresc în 3-6 luni¹. Frecvent pot apărea recăderi ale boli, care necesită tratament agresiv și precoce.

Dacă pacientul nu răspunde la tratament corticoterapia se poate asocia cu agenți citotoxici ca ciclofosfamida sau azatioprina. Există studii despre rolul

macrolidelor ca agenți antiinflamatori în tratamentul pneumonitei în organizare (eritromicină, azitromicină, claritromicină) dar cu un răspuns inconstant și mult mai lent decât al corticoterapiei.

Prognosticul este de obicei excelent, cu ameliorare clinică și imagistică rapidă sub tratament. Pot rămâne mici sechele fibroase pulmonare. Pot apărea însă frecvent recăderi ale bolii, mai ales în primul an. Inițierea tardivă a tratamentului poate fi un factor asociat cu apariția recăderilor⁴.

Bibliografie

1. King TE, Organizing Pneumonia, Chapter 33, Schwartz M, King T. Interstitial lung disease. Fifth edition, 2011
2. Maffessanti M, Dalpiaz G. Diffuse lung diseases: clinical features, pathology, HRCT, 2006.
3. Elicker BM, Webb WR. Fundamentals of High-Resolution Lung CT – Common Findings, Common Patterns, Common Diseases and Differential Diagnosis, 2013
4. Lazor R. Organizing Pneumonia. Cottin V et al, Orphan Lung Diseases: A clinical Guide to Rare Disease, DOI 10.1007/978-1-4471-2401-6_24, Springer-Verlag 2015

BRONȘIOLITA RESPIRATORIE ASOCIATĂ PNEUMOPATIEI INTERȘTIȚIALE DIFUZE (RB-ILD)

Elena Dantescu, Ariadna Petronela Fildan

Definiție. RB-ILD este o boală inflamatorie pulmonară care apare exclusiv la marii fumători (peste 20-30 pachete/ani), care asociază leziuni de bronșiolită respiratorie la pacienți cu semne clinice de pneumopatie interstițială^{1,2}.

Mult mai rară decât bronșiolita respiratorie, RB-ILD este încadrată în grupa pneumopatiilor interstițiale de cauză necunoscută legate de fumat, alături de pneumonita descuamativă cronică (DIP). Sunt autori care consideră că cele 3 afecțiuni RB, RB-ILD, DIP reprezintă diferite stadii de severitate ale aceleiași boli^{2,4}.

Afecțiunea este diagnosticată în general după 40 de ani, nu are predilecție clară către bărbați sau femei, are o incidență variabilă de până la 9,5% din toate cauzele de PID și are un prognostic mai bun decât restul formelor de PID³.

Diagnosticul pozitiv se susține pe criterii clinice, histopatologice și imagistice, în urma consultului multidisciplinar, astfel:

- **istoric** de fumător (exfumător recent) prezent,

- **manifestări clinice** nespecifice cu debut insidios și evoluție cronică, fiind reprezentate de tuse cronică, dispnee progresivă de efort, uneori wheezing. Examenul clinic pulmonar poate evidenția crepitante bazale. Hipocratismul digital este rar întâlnit.
- **Explorarea funcțională respiratorie** combină tulburările specifice celor 2 componente ale RB-ILD: asocierea dintre disfuncția ventilatorie de tip obstructiv, secundară inflamației bronșice specifice expunerii la fum de țigară, și cea de tip restrictiv determinată de afectarea interstițială. DLCO este scăzut ușor sau moderat¹.
- **Radiografia toracică** poate avea un aspect normal sau pot apărea opacități miconodulare sau reticulomiconodulare bilaterale.
- Leziunile caracteristice dar nespecifice pe **HRCT** sunt reprezentate de îngroșarea septurilor intralobulare (90%), micronoduli centrilobulari (70%), zone de “sticlă mată” de dimensiuni diferite (existente și la pacienți asimptomatici doar cu RB, 65%) dar și emfizem centrilobular (57%) și zone de “air trapping” la nivelul lobilor superiori^{2,4,5} (fig. 25).
- **LBA** este nespecific și păstrează patternul fumătorului sănătos cu creșterea numărului absolut de celule și a procentului de macrofage în citologie. Are indicație pentru susținerea diagnosticului diferențial, cu excluderea altor cauze de PID sau boli pulmonare, în special cele legate de fumat⁷.
- **Examenul histopatologic** al biopsiei pulmonare efectuată prin VATS sau toracotomie minimă exploratorie evidențiază: acumulări de macrofage cu pigmenti maronii incluși (“smoker’s macrophages”), atât în bronhiiolele respiratorii de ordin I și II, cât și în spațiul periobronhiolar și perialveolar, în asociere cu inflamație cronică minimă bronhiolară, infiltrate limfocitare și histiocitare în submucosă și fibroză perialveolară și peribronhiolară, care determină distorsiuni ale arhitecturii locale și emfizem centrilobular. Inflamația și fibroza, care se extind de la regiunea peribronhiolară la spațiile perialveolare, diferențiază RB-ILD de RB^{2,7,8}. Aspectul histopatologic, deși necesită coroborare cu datele clinice, funcționale și HRCT, ajută la separarea de RB și DIP. Biopsia transbronșică nu este indicată, fragmentul de țesut pulmonar fiind insuficient. Poate ajuta la excluderea sarcoidozei sau pneumonitei de hipersensibilitate⁹.

Diagnosticul diferențial al RB-ILD trebuie efectuat cu entitățile de PID care au simptome și patogenie similară, distincția pe criterii HP fiind neclară: DIP, RB, RB-ILD emfizemul centrilobular. Macrofagele încărcate cu hemosiderină diferențiază RB-ILD de o hemoragie alveolară. Absența aspectului de “fagure de miere” diferențiază RB-ILD de FPI, iar absența chistelor la nivelul lobilor superiori de o histiocitoză cu celule Langerhans la un pacient fumător^{1,2}.

Prognosticul RB-ILD este bun, cu evoluție benignă a simptomatologiei dacă pacienții întrerup fumatul, chiar dacă unii pacienți necesită corticoterapie.

Tratamentul. Întreruperea fumatului conduce în marea majoritate a cazurilor la remisiunea simptomelor, regresia leziunilor imagistice și corectarea tulburărilor gazometrice, inclusiv a DLCO. Adicional se poate indica vaccinare antigripală și antipneumococică, reabilitare pulmonară.

Dacă sunt întrunite criteriile pentru BPOC se adaugă tratament inhalator bronhodilatator cu durată lungă de acțiune cu/fără corticoid inhalator conform ghidului GOLD. Rar, în formele avansate sau progresive se poate apela la tratament glucocorticoid sistemic (cu evaluare la 3 luni) sau imunosupresor și oxigenoterapie de lungă durată la domiciliu^{2,7,9}.

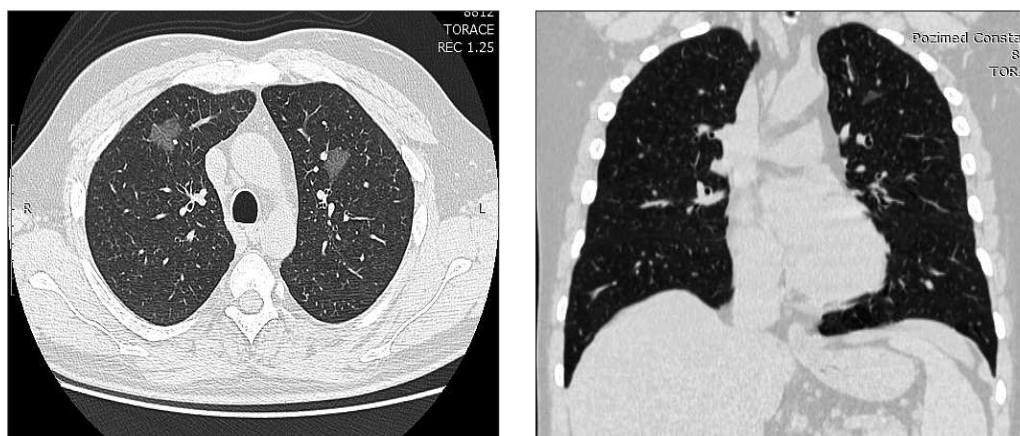


Figura 25 a și b. Modificări HRCT la un pacient cu RB-ILD

Bibliografie

1. Harold R Collard. Other entities of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Costabel U. Diffuse Parenchymal Lung Disease. Prog Respir Res Basel, Karger, 2007, vol 36, 250-263
2. Alicja Sieminska and Kuziemski Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:106
3. Theegarten D, Müller HM, Bonella F, Wohlschlaeger J, Costabel U: Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. Diagn Pathol 2012, 7:160–171.
4. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Jonkoh T, Müller NL: Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process. Am J Roentgenol 1999, 173:1617–22.
5. Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VA, King TE Jr, Lynch DA: Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 2002, 26:13–20.
6. D Mavridou, D Laws. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease (RB-ILD): a case of an acute presentation Thorax 2004;59:910–911. doi: 10.1136/thx.2003.011080
7. Talmadge E King, Jr, MD Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease

8. Athol U. Wells, M.D., Andrew G. Nicholson, D.M. Respiratory Bronchiolitis Associated Interstitial Lung Disease Semin Respir Crit Care Med. 2003;24(5)
9. Mavridou D, Laws D: Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease (RB-ILD): a case of an acute presentation. Thorax 2004, 59:910–911.
10. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM, King TE Jr, Brown KK: Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome. Chest 2007, 131:664–671.

SARCOIDOZA

Diana Ioniță

Definiție. Boală de cauză necunoscută, caracterizată prin prezența de granuloame necazeificate și inflamație limfocitară Th1 CD4+. Afectează predominant plămânii și ganglionii limfatici intratoracici, dar orice organ/sistem poate fi implicat; evoluția este favorabilă în majoritatea cazurilor, dar boala poate evolua cu recidive, cronicizare sau progresie ireversibilă.

Epidemiologie. Există zone ale globului și populații afectate mai frecvent – ex. Scandinavia (64 de cazuri la 100.000 de locuitori) sau populația afro-americană din SUA¹. În România este dificil de estimat prevalența sarcoidozei având în vedere tipul de raportare a cazurilor și dificultățile de diagnostic, mai ales în cazul formelor extrapulmonare.

Etiologie și imunopatologie. Nu se cunoaște cauza sarcoidozei, deși au fost cercetați mulți factori infecțioși sau de mediu. Răspunsul imunologic anormal din sarcoidoză poate fi declanșat de cauze diverse (uneori multiple) în prezența unui teren genetic susceptibil, care determină un răspuns inflamator de tip sarcoidic. Acesta se poate remite spontan, poate recidiva sau se poate perpetua, cu evoluție spre fibroză și insuficiența organelor afectate.

Manifestări clinice. Pot fi foarte diferite în funcție de tipul de debut și de extensia leziunilor.

Există pacienți *asimptomatici* la care se descoperă modificări radiologice la un control de rutină (până la 30% în unele serii de pacienți).

Majoritatea pacienților sunt simptomatici, cu debut acut sau insidios – simptome respiratorii (tuse, dispnee de efort, constricție toracică), generale (febră, astenie, scădere ponderală) sau extrapulmonare.

Orice organ sau sistem poate fi afectat de sarcoidoză, fie determinând simptome / semne, fie silențios, cu descoperirea inflamației granulomatoase la biopsii sau necropsie.

Plămânii și ganglionii mediastinali sunt implicați în peste 90% din cazuri, celelalte organe fiind afectate în proporție mai mică, iar unele foarte rar.

Leziunile cutanate pot fi papule sau plăci eritematoase; lupus pernio – plăci albastrii indurate la nivelul feței sau urechilor, este rar la caucazieni. *Eritemul nodos* – noduli eritematoși subcutanați, în general pe gambe, este o inflamație a țesutului adipos subcutanat, fără aspectul histologic tipic granulomatos al sarcoidozei.

Sarcoidoza *cardiacă* apare la 25% din cazuri la necropsie, dar clinic este evidentă în 5% și are manifestări nespecifice – tulburări de ritm, de conducere sau cardiomiopatie restrictivă.

La fel, sarcoidoza *neurologică* (3-10% din cazurile din literatură) se însoțește de afectare de nervi cranieni sau periferici, sau de mase intracraniene compresive (ex: masă hipofizară cu diabet insipid, nevrită optică), fără a avea vreun caracter specific.

Adenopatiile pot fi periferice sau intra-abdominale.

Splenomegalia poate determina pancitopenie (ca și afectarea granulomatoasă a măduvei osoase).

Afectarea *hepatică* se întâlnește la mai mult de jumătate dintre pacienți la biopsie/necropsie, dar este evidentă clinic mult mai rar.

Afectarea *renală* se întâlnește la o treime dintre pacienți – nefrita granulomatoasă, nefrocalcinosis sau nefrolitiaza date de creșterea excreției de calciu.

Afectarea *oculară* poate fi intens simptomatică (uveită anterioară sau posterioară, conjunctivită, sclerită), dar poate fi și asimptomatică, cu risc de orbire (retinită).

De reținut o asociere clinică specifică sarcoidozei: *sindromul Löfgren*, cu debut acut cu semne generale (febră, astenie importantă, scădere ponderală), adenopatii hilare bilaterale radiologic (eventual și infiltrație interstițială pulmonară), artrită / artralгии (în special ale gleznelor) sau uveită acută. Nu necesită confirmare bioptică și are prognostic excelent (remisiune spontană) la majoritatea pacienților.

Prezența simptomelor la mai mult de doi ani de la diagnostic definește *sarcoidoza cronică*. Este important să fie diferențiate alte cauze care să explice dispneea sau tusea, pentru a evita tratamentele inutile: insuficiența cardiacă (chiar în absența sarcoidozei cardiace), creșterea ponderală, pierderea condiției fizice, rinita cronică, refluxul gastro-esofagian, anxietatea.

Investigații

Radiografia pulmonară. Aspectul radiologic nu se corelează perfect cu manifestările clinice sau cu afectarea funcțională respiratorie, dar are semnificație prognostică.

Tipurile radiologice nu reprezintă o stadializare în sensul obișnuit al cuvântului – nu se trece obligatoriu din stadiul I către II, apoi III și IV.

- Tipul / stadiul I: adenopatii hilare bilaterale și mediastinale – cel mai bun prognostic, remisiune spontană în 85% din cazuri în 2 ani.
- Tipul / stadiul II: adenopatii hilare bilaterale și mediastinale plus afectare interstițială pulmonară – remisiune spontană în 50% din cazuri în 2 ani (fig. 26)
- Tipul / stadiul III: afectare interstițială pulmonară – șanse mici de remisiune spontană, 30% ameliorare semnificativă sub corticoterapie (fig. 27)
- Tipul / stadiul IV: modificări fibrotice la nivelul interstițiului pulmonar
- Tipul 0: fără modificări radiologice pulmonare sau mediastinale (sarcoidoză extrapulmonară).

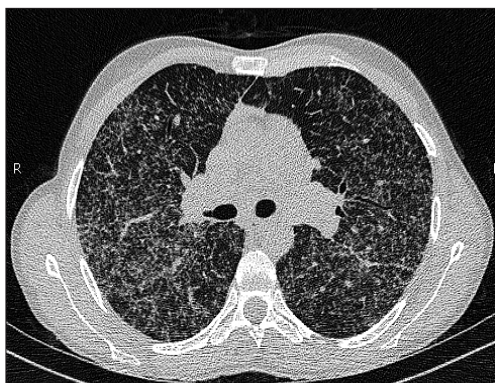


Figura 26. Sarcoidoză tip II: adenopatii mediastinale și infiltrație nodulară peribronhovasculară difuză

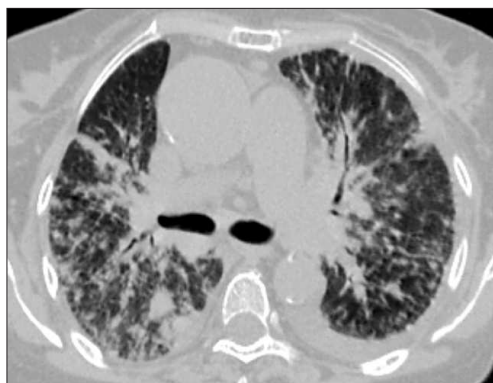


Figura 27. Sarcoidoză tip III: afectare interstițială fără adenopatii

Alte investigații imagistice

HRCT cu substanță de contrast i.v.: la nivel toracic identifică adenopatiile mediastinale, hilare și/sau afectarea interstițială difuză; aspectul tipic este de micronoduli peribronho-vascular, eventual cu predominanță în zonele pulmonare superioare. Prezența de leziuni de tip „sticlă mată” este asociată cu răspunsul mai bun la tratament. Uneori se evidențiază leziuni fibrotice ireversibile, cu distorsiuni bronșice, bronșiectazii de tracțiune, eventual micetoame.

CT abdominal decelează afectarea hepatică, splenică, renală, adenopatiile abdominale. Ecografia abdominală poate furniza repere mai ușor de evaluat în perioada de monitorizare.

RMN – de elecție pentru evaluarea afectării cardiace (defecte fixe nesegmentare, aspect nespecific) și neurologice (mase cerebrale, afectare de nervi cranieni sau periferici); nu există un algoritm de evaluare, de efectuat în prezența simptomelor și la recomandarea cardiologului sau neurologului.

PET-scan CT și scintigrafia cu Galiu nu au indicație fermă; decelează ariile de inflamație activă, dar aspectul este nespecific; nu detectează leziunile cardiace sau cerebrale mai bine decât RMN.

Bronhoscopia: Aspectul endoscopic macroscopic este normal la majoritatea pacienților; uneori se observă granulații ale mucoasei bronșice, date de prezența inflamației granulomatoase.

Bronhoscopia poate contribui la diagnostic prin efectuarea *lavajului bronho-alveolar* (LBA) sau a *biopsiilor* din leziunile mucoasei bronșice sau transbronșice (din adenopatiile mediastinale sau pulmonare).

Lavajul bronho-alveolar arată alveolită limfocitară (număr mare de celule, predominantă limfocitară), tiparea limfocitară decelând creșterea raportului CD4/CD8; valoarea $> 3,5$ este considerată sugestivă pentru sarcoidoză. La pacienții cu sindrom Löfgren valorile pot fi foarte mari (chiar 30), iar la cei cu sarcoidoză cu evoluție îndelungată CD4/CD8 poate avea valori scăzute.

Bronhoscopia nu este obligatorie dacă diagnosticul a fost stabilit cert prin alte mijloace.

Explorarea funcțională respiratorie

Spirometria poate avea valori normale, sau poate arăta restricție, obstrucție sau modificări mixte; obstrucția se poate datora leziunilor sarcoide ale mucoasei bronșice, distorsiunilor fibroase, compresiunii extrinseci date de adenopatiile voluminoase sau hiper-reactivității bronșice (prezentă în sarcoidoză mai frecvent decât în populația generală).

Difuziunea alveolo-capilară este afectată la majoritatea pacienților, uneori însoțită de spirometrie normală (leziuni interstițiale incipiente sau afectare predominant vasculară pulmonară).

Test de mers 6 minute – evaluarea distanței parcurse (poate fi scăzută datorită afectării pulmonare sau a celei musculare periferice) și a scăderii SaO₂, modificării tensiunii arteriale, frecvenței cardiace și a scorurilor simptomelor.

ECG și ecografie cardiacă. Pot fi normale sau pot arăta modificări nespecifice; de comun acord cu medicul cardiolog se solicită investigații suplimentare (ex: RMN cardiac).

Examen oftalmologic. Poate depista modificări chiar la pacienți fără simptome oculare.

Investigații de laborator. Aspecte în general nespecifice, de căutat semne de afectare funcțională hepatică, renală, a metabolismului fosfo-calcic (datorită creșterii absorbției intestinale de calciu de către vitamina D activată de celulele granuloamelor)– analize uzuale de sânge și sumar de urină, în plus calcemie și calciurie. Uneori sunt necesare și analize pentru diagnosticul diferențial, în funcție de prezentarea clinică.

Angiotensin-convertaza serică (ACS) poate avea valori crescute, fiind secretată de celulele granuloamelor sarcoidotice. Nu are valoare diagnostică certă, nivelul său seric fiind influențat de factori genetici (persoane sănătoase cu valori crescute, altele bolnave cu valori scăzute sau normale) sau de medicamente (tratament cu inhibitori de enzimă de conversie).

Alți markeri biochimici care pot fi utili în evaluarea prognosticului și monitorizarea evoluției sarcoidozei sunt: Receptorul solubil IL2, neopterina și YKL-40.

Diagnosticul sarcoidozei

Necesită decelarea inflamației granulomatoase în cel puțin un țesut/organ, în prezența unui tablou clinic compatibil cu sarcoidoza, după excluderea altor posibile cauze care să explice simptomele și prezența granuloamelor în țesutul biopsiat. Este, deci, un diagnostic de excludere, prezența granuloamelor sarcoide într-un țesut nefiind patognomonică pentru sarcoidoză, în absența altor elemente sugestive de diagnostic.

Biopsia trebuie efectuată din cea mai accesibilă leziune: leziuni cutanate (nu din eritemul nodos, care nu conține granuloame), adenopatii periferice, sau prin manevre mai invazive – adenopatii mediastinale prin mediastinoscopie sau biopsie ganglionară transbronșică prin EBUS, biopsie pulmonară transbronșică, toracoscopică sau pe torace deschis. Biopsia cardiacă este greu de efectuat, leziunile granulomatoase miocardice fiind parcelare.

Aspectul tipic pentru sarcoidoză este dat de prezența de granuloame bine formate, fără necroză cazeoasă; sunt necesare colorații și culturi diverse pentru a exclude alte patologii care pot fi însoțite de inflamație granulomatoasă.

Singura formă de sarcoidoză în care se acceptă diagnosticul fără biopsie este sindromul Löfgren.

Diagnosticul pozitiv este urmat de evaluarea *extensiei bolii* la nivel pulmonar și extrapulmonar și a *severității bolii*, pe baza simptomelor și a rezultatelor investigațiilor, scopul fiind luarea deciziei de a aștepta remisiunea fără tratament sau de a iniția un tratament imunosupresor de lungă durată.

Activitatea bolii nu este în sine un semn de severitate și nu necesită neapărat tratament: una dintre cele mai active forme de sarcoidoză, sindromul Löfgren, foarte zgomotos clinic, cu semne de inflamație intensă, are și cel mai bun prognostic, cu remisiune spontană. În alte cazuri nu mai găsim semne clare de activitate a bolii – fără alveolită și raport CD4/CD8 crescut în LBA etc, la pacienți cu risc funcțional sau vital, eventual date de o afectare extrapulmonară.

„Activitatea” merită evaluată mai ales la pacienții cu modificări fibrotice avansate, ireversibile, la care corticoterapia sau alternativele ei nu au nici un beneficiu!

Diagnosticul diferențial este dificil și laborios, luând în calcul simptomele, modificările radiologice sau prezența granuloamelor în țesuturi:

- Limfoame
- Neoplasm pulmonar
- Tuberculoză
- Infecții micotice și parazitare
- Pneumonită de hipersensibilitate, post-medicațională și alte pneumopatii interstițiale difuze
- Vasculite sistemice
- Reacții tisulare sarcoid-like în vecinătatea țesutului neoplazic (limfom, neoplasm hepatic, pulmonar, genital) sau a granuloamelor de corp străin
- Diagnosticul diferențial sau de asociere cu boli cardio-vasculare, neurologice, reumatologice etc., în funcție de afectările extra-pulmonare.

Tratamentul sarcoidozei. Având în vedere potențialul mare de remisiune spontană, la majoritatea pacienților este de dorit *urmărirea fără tratament*.

Tratamentul poate fi doar simptomatic – ex. antiinflamatoare nesteroide în sindromul Löfgren, chiar recidivant, sau tratamentul corticosteroid topic al unor afectări extrapulmonare (ocular, cutanat).

Corticoterapia inhalatorie este rezervată afectării endobronșice cu tuse persistentă sau la asocierea astmului.

Tratamentul imunosupresiv pe cale generală este necesar *doar în cazuri selectate*: afectare semnificativă, cu risc funcțional sau vital (pulmonar, cardiac, neurologic, ocular cu risc de orbire, hipercalcemie severă, lupus pernicios, sarcoidoză renală, hepatică sau splenică cu impact funcțional) – prezente la debut sau în caz de agravare în perioada de urmărire fără tratament.

Cel mai bun raport beneficiu / risc continuă să îl aibă corticosteroizii orali; beneficiul este evident pe termen scurt (clinic, radiologic, uneori și funcțional), dar pe termen lung acesta nu este clar; nu sunt evidențe care să ateste prevenirea cronicizării sau a recidivelor.

Corticoterapia trebuie să fie de lungă durată, începând cu doze medii (în general 30 mg/zi prednison sau echivalent) menținute 4-8 săptămâni în priză unică dimineața după micul dejun; scăderea dozei se face apoi treptat, ajungând la înjumătățirea ei în 4-6 luni (eventual cu tratament în zile alternante), urmând a menține cea mai mică doză care controlează simptomele până la cel puțin 12 luni de la inițierea tratamentului. În unele cazuri tratamentul nu poate fi oprit, menținându-se doze mici permanente, eventual după mai multe recidive sau în caz de simptome cronice.

Efectele adverse trebuie monitorizate atent, atenție la protecția resorbției osoase (suplimentarea calciului este interzisă în prezența hipercalcemiei / hipercalciuriei).

Medicația alternativă sau asociată corticoterapiei are eficiență mai mică și efecte adverse semnificative, fără studii pe număr mare de pacienți care să ateste beneficiul.

Cel mai folosit ca alternativă este *metotrexatul*, în special pentru sarcoidoza cronică sau boala cutanată persistentă; 10-15 mg oral o dată pe săptămână pentru cel puțin 6 luni, dacă nu există insuficiență renală sau hepatică sau bi/pancitopenie, cu monitorizare atentă de laborator.

În afara tratamentului general sunt necesare gesturi terapeutice sau de prevenție specifice fiecărei afectări extrapulmonare, de exemplu antiaritmice, montarea unui defibrilator sau tratamentul insuficienței cardiace, sau în caz de hipercalcemie: hidratare, evitarea expunerii la soare, adăugarea hidroxiclороquine la tratament.

În prezența modificărilor fibrotice pulmonare cu răsunet clinic și funcțional merită încercat tratamentul pe cale generală, cu oprirea acestuia dacă nu există un beneficiu clinic evident; uneori modificările sunt ireversibile, fără a răspunde la tratament, care adaugă doar efecte adverse la starea pacientului. Acești pacienți necesită doar tratament suportiv, prevenirea și tratamentul complicațiilor, oxigenoterapie de lungă durată și menținerea condiției fizice – reabilitare pulmonară.

Transplantul pulmonar poate fi indicat în sarcoidoza severă cu fibroză ireversibilă, rapid progresivă în ciuda tratamentului. Există un risc mare de recurență a granuloamelor în țesutul transplantat, fără a crește rata de rejet.

Evoluție și prognostic: Pacienții cu sarcoidoză pot avea mai multe moduri de evoluție:

- remisiune spontană în mai mult de jumătate din cazurile de sarcoidoză în lunile care urmează diagnosticului (până la 2-5 ani);
- evoluție trenantă în unele cazuri, progresivă către insuficiențe de organ, uneori în ciuda tratamentului corect condus;
- evoluție ondulantă, cu recidive ale bolii după perioade de stabilitate; recidivele au de obicei aceleași caractere clinice ca în momentul debutului.

Debutul acut este asociat în general evoluției favorabile, pe când cel insidios cu evoluția spre cronicizare.

Factori de prognostic favorabil: debutul cu sindrom Löfgren, tipul I radiologic.

Factori de prognostic nefavorabil: rasa neagră, afectare funcțională respiratorie semnificativă la debut, tipul III radiologic, lupus pernicios, uveita cronică, hipercalcemia cronică, nefrocalcinoza, afectarea neurologică sau cardiacă, titrul crescut de receptor solubil IL2.

Monitorizare: La fiecare 3 luni în primul an de la diagnostic sau pe durata tratamentului imunosupresor, uneori mai des în funcție de evoluție și de medicația folosită; după remisiune monitorizarea poate fi făcută la 6 luni sau la un an, în funcție de evoluție.

Decizia de a trata sau ghidarea tratamentului trebuie să țină cont de toate elementele de urmărire –aspectele clinice, radiografie toracică, spirometrie, DLCO, SaO₂, test de mers 6 minute, analize uzuale plus calcemie, ECG, eventual ACS dacă a avut valori crescute la diagnostic, în plus investigațiile necesare eventualelor afectări extrapulmonare.

Tomografia computerizată poate fi repetată o dată la câteva luni pentru a confirma evoluția leziunilor, dar repetarea bronhoscopiei ± LBA nu are indicație dacă nu apar dubii de diagnostic sau manifestări noi.

Concluzii: Boală cu variabilitate clinică și evolutivă foarte mare, sarcoidoza implică multe dificultăți – în diagnostic, în stabilirea necesarului terapeutic, în diferențierea cauzelor simptomelor cronice, în cooperarea pacienților pentru monitorizare și eventual tratament de lungă durată. Evoluția este greu predictibilă, dar remisiunea este posibilă în mai mult de jumătate din cazuri.

Bibliografie

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Aug;160:736-55.
2. Sarcoidoza. I. P. Stoicescu, Diana Ioniță. Capitol în "Pneumologie", tratat sub redacția M. A. Bogdan. Editura Universitară Carol Davila București (cod CNCIS 114) 2008; p275-283 (ISBN 978-973-708-283-1).
3. A concise review of pulmonary sarcoidosis. RP Baughman, DA Culver, MA Judson. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183:573-581.

PNEUMONITA DE HIPERSENSIBILITATE (PH)

Irina Strâmbu

Definiție. Pneumonita de hipersensibilitate, numită și alveolită alergică extrinsecă, este un sindrom inflamator pulmonar cauzat de expunerea repetitivă la o mare varietate de particule organice mici (sub 5 microni) capabile să ajungă în alveole, la indivizii susceptibili¹. Boala poate afecta atât adulții cât și copiii.

Etiologie. Factorii incriminați pot fi fungi, bacterii, proteine animale sau ale insectelor sau compuși chimici cu moleculă mică (tabelul 19)^{2,3}. PH poate surveni secundar expunerii profesionale, domiciliare sau recreaționale.

Tabelul 19. Principalii agenți etiologici ai PH (după 3)

Boala/situația	Antigenul	Sursa
Bacterii și fungi		
Plămânul de fermier	Saccharopolyspora rectivirgula	Fân sau grâu mucegăit, siloz
Plămânul de umidificator	Thermoactinomyces vulgaris, Thermoactinomyces sacchari,	Sisteme de ventilație contaminate, rezervoare de apă
Plămânul lucrătorului cu ciuperci	T. sacchari	Compost de ciuperci mucegăit
Suberoză	Thermoactinomyces viridis, Aspergillus fumigatus, Penicillium frequentans,	Plută mucegăită
Plămânul de detergent	Enzime de Bacillus subtilis	Detergenți (procesare sau utilizare)
Plămânul lucrătorului în malț	Aspergillus fumigatus	Orz mucegăit
Spălarea brânzei	Penicillium casei, A. clavatus	Brânza mucegăită
Plămânul lucrătorului în lemn	Alternaria spp., praf de lemn	Praf de stejar, pin etc.
Plămânul viticultorului	Botrytis cinerea	Mucegai pe struguri
Boala perdelei de duș	Phoma violacea	Perdea de duș mucegăită
Manipularea cartofilor	Thermophilic actinomycetes	Mucegai pe cartofi
Prelucrarea metalelor	Mycobacterium immunogenum	Contaminarea lichidelor de prelucrare a metalelor
Proteine animale		
Boala crescătorului de păsări	Excremente și pene	Papagali, porumbei, găini, curcani
Boala crescătorului de pești	Hrana peștilor	Praful hranei peștilor
Plămânul cojocarului	Praf de blană de animale	Piele, blană
Plămânul îngrijitorului de animale/veterinarului	Animale de laborator/alte animale	Urină, ser, piele, proteine animale
Proteine din insecte		
Plămânul morarului	Gărgărița de grâu	Grâu contaminat

Alte situații posibile: manufacturieri de plastic, pictori, lucrători în industria electronică pot fi expuși la izocianati.

Având în vedere situațiile foarte diverse în care poate apărea PH, este esențială o anamneză de expunere cât mai detaliată și insistentă, mai ales la pacienții cu forme subacute și cronice la care relația între expunere și simptome nu este evidentă.

Manifestări clinice. PH poate avea o formă acută, una subacută și una cronică, în funcție de timpul de apariție al simptomelor¹:

PH acută:

- Sindrom pseudogripal cu febră, frisoane, maleză, tuse, dispnee, cefalee
- Se dezvoltă în câteva ore după expunere
- Simptomele se remit treptat după 12 ore până la câteva zile după întreruperea expunerii

- Poate reapărea la o nouă expunere

- Obiectiv: febră, tahipnee, crepitante fine difuz

PH subacută:

- Debut insidios timp de săptămâni sau luni, cu tuse productivă, dispnee, fatigabilitate

- Progresează către tuse și dispnee persistente

- Poate apărea la indivizi cu reacții acute repetate

PH cronică:

- Debut insidios, fără fenomene acute

- Dispnee progresivă, tuse, fatigabilitate, pierdere ponderală

- Obiectiv: degete hipocratice la 50%, crepitante bazale în inspir

Radiografia pulmonară. La 10% din cazuri radiografia poate fi normală. În forma acută: micronoduli imprecis delimitați, distribuiți difuz, predominant în zonele pulmonare medii și joase. Modificările pot dispărea după remisia episodului. În forma subacută predomină un aspect reticulo-nodular. În forma cronică apar modificări fibrotice progresive cu reducere a volumului pulmonar și opacități liniare. Se pot adăuga modificări de tip emfizematos.

HRCT. În faza acută: opacități difuze de tip "sticlă mată", cu distribuție fie centrală, fie periferică, mai mult în lobii inferiori⁴. În PH subacută se descriu micronoduli difuzi, zone de "sticlă mată", zone de air-trapping și modificări discrete de fibroză. În PH cronică se observă mai multe pattern-uri: noduli multipli centrolobulari, zone de "sticlă mată", zone hipertransparente și modificări importante de fibroză, incluzând bronșiectazii de tracțiune și aspect de fagure de miere (fig 28 și 29).

În PH cronică, aspectul HRCT poate fi dificil de diferențiat de cel din FPI sau NSIP, cu care se face diagnosticul diferențial. Trăsături în favoarea PH sunt: perfuzia mozaicată, predominanța în zonele medii și superioare, prezența nodulilor și zonele de air-trapping.



Figura 28. Aspect HRCT la un pacient de 28 de ani cu expunere la porumbei

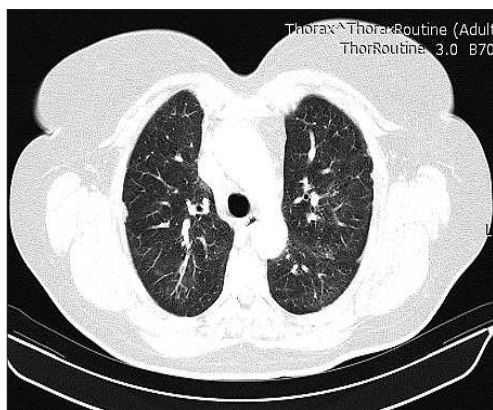


Figura 29. Aspect CT la o pacienta de 58 de ani fără expunere dovedită, cu confirmare prin biopsie pulmonară

Testele funcționale pulmonare. Similar celorlalte PID, în PH se întâlnește un sindrom restrictiv cu reducerea CVF și CPT și diminuarea factorului de transfer gazos. Pacienții desaturează la efort și pot dezvolta insuficiență respiratorie cronică.

Lavajul bronhoalveolar poate oferi elemente importante de diagnostic. În faza inițială se poate găsi o creștere a neutrofiliei. Ulterior, LBA tipic arată o alveolită limfocitară, cu o proporție adesea de peste 50% limfocite, asociată cu prezența de mastocite și plasmocite.

Identificarea subtipurilor limfocitare are utilitate controversată, cu variabilitate în funcție de tipul de antigen și de durata expunerii. Se consideră că în PH acută și subacută raportul CD4/CD8 este specific scăzut sub 1, dar în PH cronică se poate întâlni un raport CD4/CD8 crescut, făcând dificilă diferențierea de sarcoidoză^{5,6}.

Biopsia pulmonară este rareori necesară, mai ales pentru PH acută, dacă anamneza de expunere poate identifica agentul incriminat. Ea devine necesară pentru diferențierea de alte PID (NSIP, FPI, sarcoidoză stadiul IV).

Biopsia transbronșică are un randament bun pentru diagnosticul histologic⁷. Sediul biopsiei, atât transbronșică cât și chirurgicală, trebuie orientat în funcție de distribuția leziunilor la HRCT.

Aspecte histopatologice. În PH acută se fac rareori biopsii. Ele pot evidenția o inflamație interstițială și peribronhiolară predominant neutrofilică.

PH subacută se caracterizează prin pneumonită granulomatoasă bronhocentrică, alcătuită predominant din limfocite, asociind plasmocite și neutrofile.

PH cronică prezintă modificări fibrotice și distorsionări arhitecturale ce se suprapun peste modificările din faza subacută. La unele cazuri se întâlnește un

pattern UIP, cu fibroză parcellară, focare fibroblastice și fagure de miere subpleural, aspecte care le fac imposibil de deosebit de FPI. În favoarea PH este accentuarea bronhiolocentrică a inflamației și prezența de granuloame sau celule multinucleate².

Testele serologice. Identificarea în ser a anticorpilor specifici unui antigen (precipitine) sunt o dovadă a expunerii și nu a bolii. Totuși, un test pozitiv în contextul clinic sugestiv poate susține diagnosticul. Anticorpii IgG împotriva proteinelor aviare pot fi un bun discriminator². S-a propus folosirea testelor *in vitro* de migrare a limfoblaștilor la contactul cu antigenul incriminat, dar aceste teste rămân să-și demonstreze utilitatea⁸.

Testele de provocare prin inhalare. Reexpunerea pacientului la condițiile presupus declanșatoare poate induce reapariția simptomelor, confirmând diagnosticul. Acest demers poate fi riscant, având în vedere evoluția imprevizibilă. Testele de provocare la alergenii în condiții de laborator sunt dificile, neexistând soluții de alergenii standardizate pentru teste¹.

Criterii de diagnostic³

1. Istoric și manifestări clinice de pneumopatie interstițială difuză
2. Aspect imagistic sugestiv
3. Expunere la un agent recunoscut
4. Prezența de anticorpi (precipitine serice specifice)
5. LBA cu alveolită limfocitară

Diagnosticul PH poate fi dificil, mai ales în forma cronică, datorită similarităților cu alte PID. Diagnosticul se bazează în mare măsură pe o suspiciune clinică de expunere. Diagnosticul poate fi întârziat de lipsa unei anamneze insistente a pacientului și familiei sau imposibilitatea identificării unui antigen, ceea ce se întâmplă în aproape 40% din cazuri². De asemenea, și biopsia pulmonară poate duce la confuzia PH cronice cu NSIP sau FPI.

Tratament

Principală măsură este evitarea expunerii la alergenul incriminat, ceea ce poate fi în multe cazuri unica măsură necesară. Uneori este dificil de realizat, fie pentru că alergenul nu este identificat, fie pentru că evitarea lui presupune schimbarea locului de muncă sau a domiciliului. Pentru multe din expunerile profesionale se folosesc metode de protecție (măști sau schimbări în tehnologie și îmbunătățirea condițiilor de lucru) care pot reduce semnificativ expunerea.

Tratamentul cu corticosteroizi orali este util pentru grăbirea remisiunii simptomelor și pentru tratamentul pacienților intens simptomatici sau cu forme severe. Se inițiază tratament cu doze de prednison de 0,5 mg/kg, menținute timp de 1-2 săptămâni în HP acută sau 4-8 săptămâni în HP subacută sau

cronică, cu reducerea progresivă a dozelor până la doze de 10 mg/zi până la 3-6 luni¹.

Durata totală a tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în funcție de răspunsul clinic, radiologic și funcțional la tratament, ca și de posibilitatea de întrerupere a expunerii. Tratamentele cronice nu sunt necesare dacă expunerea este întreruptă. În cazul lipsei de răspuns la tratament, acesta nu trebuie prelungit. Pacienții cu PH cronică cu evoluție fibrozantă nu răspund la tratament și pot să necesite transplant pulmonar.

Tratamentul PH la copii a fost extrapolat de la cel al adulților, cu corticosteroizi sistemici oral sau pulsterapie cu metilprednisolon, ca și tratamente imunosupresoare cu azatioprină sau ciclofosamidă⁹.

Prognostic. Este favorabil în majoritatea cazurilor, cu remisiune totală într-un timp variabil, care la unii pacienți poate dura ani de zile. Pacienții cu modificări fibrotice în biopsie au prognostic mai prost. O mică parte din PH cronice pot evolua cu fibroză progresivă, fără răspuns la tratament, similar FPI sau NSIP fibrotic.

Prognosticul este diferit și în funcție de tipul de expunere. Astfel, plămânul de fermier se remite aproape complet, cu persistența unui sindrom obstructiv asociat cu semne de emfizem pe HRCT. Plămânul crescătorului de păsări are un prognostic mai prost și poate evolua și după îndepărtarea sursei de antigene¹⁰.

Modificările HRCT pot fi utile pentru evaluarea prognosticului: prezența semnelor de fibroză se asociază cu o mortalitate mai mare. De asemenea, pacienții în vârstă, cei cu desaturare la testul de mers 6 minute și cu fenomene de air-trapping pe CT au prognostic mai prost¹¹.

Bibliografie

1. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: *Interstitial lung disease*, 5th ed. Schwarz M, and King TE Jr, editors. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA; 2011. pp. 597–625
2. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. 2012 Aug 15;186(4):314-24.
3. Richerson HB, Leonard Bernstein IL, Fink JN, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. 1989 Nov;84(5 Pt 2):839-44.
4. Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Feb. 188(2):334-44.
5. D'Ippolito R, Chetta A, Foresi A, et al. Induced sputum and bronchoalveolar lavage from patients with hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. 2004 Oct. 98(10):977-83.
6. Semenzato G, Bjermer L, Costabel U, Haslam PL, Olivieri D. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): extrinsic allergic alveolitis. *Eur Respir J*. 1990 Sep. 3(8):945-6, 961-9
7. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 1997; 112:1459–1465

8. McSharry C, Dye GM, Ismail T, Anderson K, Spiers EM, Boyd G. Quantifying serum antibody in bird fanciers' hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med* 2006;6:16
9. Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K, Deterding R, Langston C, Fan LL, Deutsch GH, Dishop MK, Kristensen LA, Nielsen KG. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1098–1107.
10. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Mar. 87(2):110-30
11. Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med*. 2009 Apr. 103(4):508-15.

PID INDUSĂ MEDICAMENTOS

Irina Strâmbu

Medicamentele pot induce afectări pulmonare de intensitate variabilă, de la simple infiltrate până la injurie pulmonară acută. Afectarea pulmonară indusă de medicamente poate fi suspectată dacă pacientul este expus la medicament, dezvoltă semne și simptome respiratorii noi și dacă simptomele se remit după întreruperea medicamentului^{1,2}. Cea mai bună dovadă a relației cauzale între medicament și afectarea interstițială ar fi reapariția simptomelor la reluarea tratamentului incriminat, dar acest demers este riscant și nu este etic.

Diagnosticul reacției adverse medicamentoase poate fi dificil atât datorită polimorfismului reacțiilor la medicamente, cât și datorită faptului că pacientul deja suferă de o maladie pentru care primește tratament, iar noile simptome pot fi puse pe seama agravării condiției inițiale (ex: insuficiență cardiacă sau artrită reumatoidă).

Etiologie. Sunt peste 600 de medicamente care au fost incriminate în reacții adverse pulmonare. Cele mai cunoscute medicamente incriminate sunt: amiodarona, citostaticele (busulfan, ciclofosamidă, metotrexat), inhibitorii de enzimă de conversie, aspirina, sărurile de aur, penicilamina, unele antibiotice (nitrofurantoin, sulfasalazină), droguri ilicite (cocaină, heroină), alte (tocolitice, talc). O listă actualizată se poate găsi pe site-ul dedicat³. Recent, medicamentele biologice anti TNF alfa folosite pentru tratamentul bolilor autoimune (ex: infliximab), considerate de regulă responsabile de efecte adverse de tip infecțios (mai ales tuberculoză), pot induce o serie de reacții de hipersensibilitate manifestate prin pneumonită eozinofilică, sindrom de detresă respiratorie acută sau alveolită fibrozantă⁴.

Probabil există și anumite caracteristici genetice ale gazdei care o fac să reacționeze astfel la un medicament.

Mecanismul de acțiune incriminat în afectarea pulmonară poate fi o toxicitate directă a medicamentului (mecanism citotoxic) sau o reacție imunologică. Unele medicamente par să acționeze prin ambele mecanisme⁴.

1. Mecanismul citotoxic acționează fie prin toxicitatea directă a medicamentului, fie prin producția de chemochine sau radicali toxici de oxigen, care induc o injurie pulmonară. În acest grup se găsesc: agenți citotoxici (bleomicină, metotrexat, ciclofosamidă) dar și necitotoxici (nitrofurantoin, amiodaronă, sulfasalazină).

Plămânul de chimioterapie este un prototip de reacție citotoxică, ce apare la scurt timp după tratamentul cu citostatice, dar și cu unele antibiotice, agenți alchilanți, antimetaboliți, nitrosamine. Histologic se descrie o modificare pulmonară de tip DAD (diffuse alveolar damage).

2. Mecanismul imun este de cele mai multe ori mediat de limfocitul T. Reacția este declanșată direct sau prin haptenele de care se leagă moleculele medicamentului. Unele medicamente pot acționa ca declanșatori ai reacției imune (immunogenic triggers).

Pentru diagnosticul hipersensibilității la medicament, în afară de relația temporală între administrare și simptome, pot fi utile testele *in vitro* de transformare blastică a limfocitelor, sau migrația granulocitelor după expunere la molecula incriminată.

Medicamentele care determină reacții pulmonare prin mecanism imun sunt sărurile de aur, minocilina, amiodarona, nitrofurantoina, metotrexatul, paclitaxel.

Epidemiologie. Nerecunoașterea unei afectări pulmonare secundare medicamentelor poate induce morbiditate și mortalitate semnificative. Iată câteva exemple⁵:

- Pneumonita la amiodaronă poate duce la deces în 10% din cazuri
- Toxicitatea pulmonară dată de bleomicină este de 10%, cazurile sunt fatale în 1-2%.
- Fibroza pulmonară indusă de ciclofosamidă are o mortalitate de aproape 50%
- Aproximativ 7% din pacienții cu reacție de hipersensibilitate la metotrexat dezvoltă fibroză cronică și 8% mor prin insuficiență respiratorie progresivă
- Fibroza pulmonară indusă de busulfan are o incidență de 4-5%, cu mortalitate între 50 și 80%.
- Citozin-arabinozidul folosit în tratamentul leucemiei provoacă edem pulmonar non-cardiogen la 13-20% din pacienți, cu o mortalitate între 2 și 50%.

Manifestări clinice. Reacția pulmonară la medicamente poate îmbrăca aspecte și severități foarte diferite, corespunzător substratului histologic al reacției pulmonare la medicamente. Nu există o corelație clară între un anumit medicament și un anumit tip de răspuns pulmonar. Reacțiile medicamentoase pot îmbrăca aspectul de^{1,4}:

- Pneumopatie interstițială similară celor idiopatice (cu substrat histologic variabil: UIP, NSIP, DIP, bronșiolită)
- Edem pulmonar non-cardiogen
- Pneumonită eozinofilică
- Pneumonită criptogenică în organizare
- Pneumonită de hipersensibilitate
- Hemoragie alveolară
- Granulomatoză pulmonară
- Proteinoză alveolară
- Granulomatoză eozinofilică cu poliangeită (sdr Churg-Strauss)
- Pneumonită lipoidică
- Noduli pulmonari

Timpul de la începerea administrării unui medicament până la apariția simptomelor poate fi de câteva zile până la câțiva ani și este imprevizibil. Simptomele pot apărea progresiv, cu febră izolată și dezvoltarea insidioasă a simptomelor respiratorii, sau brusc, cum se întâmplă adesea la metotrexat.

Simptomele includ dispnee accentuată progresiv, tuse seacă, febră înaltă și uneori un rash.

Severitatea poate varia de la simptome discrete însoțite de câteva opacități pulmonare imprecis delimitate până la procese de condensare extensive însoțind insuficiență respiratorie.

HRCT poate evidenția modificări foarte variate și nespecifice, corespunzătoare substratului histologic. Astfel, pot apărea infiltrate pulmonare, zone de sticlă mată, noduli, opacități reticulare, fibroză, care pot induce în eroare clinicianul⁴ (fig. 30 și 31).

Modificări histopatologice posibile: în pneumonita indusă medicamentos se poate întâlni orice pattern histologic întâlnit în celelalte pneumopatii

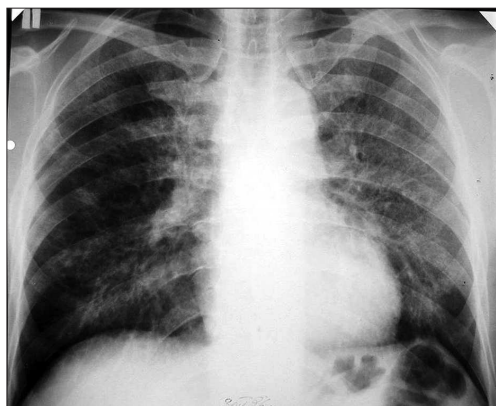


Figura 30. Radiografie pulmonară a unui pacient cu artrită reumatoidă în tratament cu săruri de aur

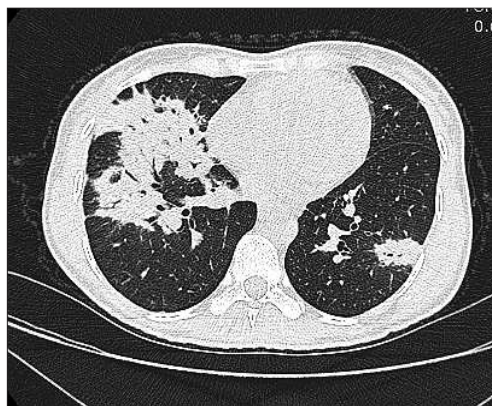


Figura 31. HRCT la o pacientă cu PID la amiodaronă

interstițial specifice: NSIP, UIP, pneumonită descuamativă, pneumonită în organizare, bronșiolită obliterantă, pneumonită eozinofilică, granulomatoză, vasculită, injurie alveolară difuză (diffuse alveolar damage – DAD)².

Lavajul bronho-alveolar este valoros mai ales pentru a exclude alte cauze de infiltrate pulmonare, mai ales o infecție sau o carcinomatoză. Cel mai frecvent în toxicitatea medicamentoasă se întâlnesc: alveolită limfocitară, pură sau cu creșteri de eozinofile și neutrofile. În alveolita dată de amiodarona se pot întâlni creșterea subtipului limfocitar CD8 și macrofage “spumoase”. Particule birefringente pot apărea în LBA la expunerea la metotrexat sau talc.

Diagnostic. Având în vedere marea variabilitate de manifestare și posibilitatea de confuzie cu alte cauze de pneumopatii interstițiale difuze, ca și cu alte maladii care induc simptome respiratorii, diagnosticul pneumonitelor induse de medicamente este un diagnostic de excludere.

Au fost formulate următoarele criterii pentru diagnosticul PID medicamentoase²:

- Identificarea medicamentului incriminat, doza și durata de administrare
- Excluderea altor afectări pulmonare primitive sau secundare
- Relație temporală între administrarea medicamentului și simptome
- Remisiunea simptomelor după întreruperea medicamentului
- Reapariția simptomelor la re-administrarea medicamentului (nerecomandat)
- Reacție caracteristică la un anumit medicament
- Cuantificarea unui nivel anormal de medicament (pentru supradoze)
- Gradul de certitudine a reacției la medicament (cauzală, probabilă sau posibilă)

Evoluție și prognostic: identificarea medicamentului ca agent cauzator al pneumonitei și întreruperea lui poate fi singurul tratament necesar, cu remisiunea de cele mai multe ori completă. Uneori, chiar după întreruperea drogului, leziunea pulmonară, dacă a fost severă, poate fi ireversibilă.

Tratament. Prima măsură este întreruperea imediată a medicamentului cauzal și tratamentul simptomelor. Fenomenele acute se remit în 24-48 de ore, manifestările cronice se pot remite în timp mai lung; uneori pot rezulta modificări ireversibile fibrozante. În cazurile severe poate fi necesară internarea în spital și tratamentul corticoid sistemic în doze mari. Tratamentul corticoid sistemic pe perioadă scurtă (câteva săptămâni) poate fi util pentru ameliorarea simptomelor și reversia modificărilor patologice.

Monitorizarea constă în reevaluare clinică, funcțională (DLCO) și radiografică după o lună, apoi la 3-6 luni.

Bibliografie

1. Maldonado F, Limper AH. Drug-induced pulmonary disease. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al., eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*
2. Irey NS. Teaching monograph. Tissue reactions to drugs. *Am J Pathol.* Mar 1976. 82:613-47.
3. <http://www.pneumotox.com/>
4. O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res.* 2012; 13(1): 39.
5. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. 2012;6:63-74.

AFECTAREA PULMONARĂ ÎN BOLILE DE COLAGEN

Ionela Belaconi

Bolile de collagen reprezintă un spectru larg de afecțiuni sistemice cu mecanism autoimun, care cuprind artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, scleroza sistemică, polimiozita/dermatomiozita, sindromul Sjogren, boala mixtă de țesut conjunctiv și boala de țesut conjunctiv nediferențiată.

Afectarea pulmonară în cadrul acestor boli este frecventă și contribuie la creșterea morbidității și mortalității lor. Pentru anumite boli de collagen sunt recunoscute anumite afectări specifice, dar, în realitate, există o suprapunere a acestora.

Deși afectarea pulmonară apare de obicei după debutul și diagnosticul bolii de collagen, în unele cazuri aceasta precede și cu câțiva ani apariția simptomelor specifice bolii sistemice.

Managementul pacienților cu afectare pulmonară interstițială în cadrul unei boli de țesut conjunctiv ¹

La pacienții cu o collagenoză deja diagnosticată, apariția unei afectări pulmonare de tip interstițial nu este dificil de interpretat, deși necesită diagnostic diferențial față de alte afecțiuni pulmonare (infecții, neoplazii, reacții adverse medicamentoase). Mai dificilă este situația în care afectarea pulmonară precede diagnosticul collagenozei, fiind considerată o PID idiopatică (cel mai frecvent NSIP sau OP). De aceea, în algoritmul inițial de evaluare a acestor pacienți sunt utile de rutină testele serologice pentru markeri imunologici.

- Confirmarea diagnosticului de boală de țesut conjunctiv, care nu întotdeauna este facil.

- Diagnosticul afectării interstițiale. Diagnostic diferențial alternativ cu o eventuală infecție, afectare pulmonară secundară toxicității medicației, expunere profesională, neoplazie etc. Este necesară efectuarea bronhoscopiei cu lavaj bronhioloalveolar.
- Determinarea dacă tipul de afectare interstițială este întâlnit în tipul diagnosticat de boală de țesut conjunctiv
- Confirmarea histopatologică prin biopsie a cazurilor atipice.
- În cazul în care boala interstițială este prima manifestare a bolii de collagen este necesară evaluarea extensivă a acestor pacienți în echipe multidisciplinare, mai ales dacă sunt:
 - o femei tinere,
 - o au afectare extratoracică (sindrom Raynaud, artrită),
 - o biopsie pulmonară care decelează pe lângă afectarea interstițială și afectare pleurală, collagen îngroșat perivascular, agregate limfoide cu centre germinale ce sugerează boli de collagen,
 - o anticorpi ANA sau factor reumatoid pozitivi, sau alți autoanticorpi
- determinarea gradului de afectare funcțională și evoluția acestuia în timp (evaluarea dispneei, determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară, testul de mers 6 minute)
- HRCT
- Decizie terapeutică multidisciplinară (pneumolog – reumatolog).

Tratamentul în afectarea pulmonară interstițială din cadrul bolilor de collagen cuprinde câteva regimuri terapeutice²:

- Corticoterapia: singură sau în asociere cu altă terapie imunosupresoare, administrată per os sau în pulsterapie în cazuri selectate. În administrare orală se începe de obicei cu o doză de 0.5 mg/kgc/zi de prednison (sau doze echivalente de prednisolon), doză unică zilnică, cu scădere progresivă în timp în funcție de evoluție
- Azatioprina: se începe cu doze de 0.5 mg/kgc/zi care se cresc progresiv până la 2-3 mg/kg/zi
- Ciclofosfamida se poate administra per os sau în pulsterapie. Există risc semnificativ de reacții adverse: hematurie, leucopenie, neoplazie de vezică urinară. De aceea se încearcă scăderea dozelor totale administrate prin administrare în pulsterapie.
- Micofenolat mofetil – încă în studii.

Evaluarea răspunsului de terapie se face periodic la 3-6 luni²:

- Urmărirea simptomelor (tuse, dispnee)
- Radiologic
- Funcțional cu urmărirea capacității vitale forțate, a capacității pulmonare totale, a DLCO (se consideră agravare dacă CVF sau CPT scad cu peste 10%)

- Testul de mers 6 minute (se consideră desaturare semnificativă dacă saturația scade la efort cu peste 4% față de valoarea inițială, poate decela insuficiența respiratorie latentă)

Boli de țesut conjunctiv specifice

Artrita reumatoidă este o boală autoimună sistemică, cronică, caracterizată prin artropatie simetrică inflamatorie, erozivă și o predominanță feminină. Incidența maximă este între a patra și a șasea decadă de viață. Este cea mai frecventă boală de țesut conjunctiv și apare la aproximativ 1% din populația adultă. Se asociază frecvent cu pozitivitatea factorului reumatoid și a anticorpilor anti-peptid citric citrulinat (anti CCP).

Afectările extraarticulare sunt frecvente și pot apare în orice organ (pulmonare, noduli subcutanați, oculare, pericardită, splenomegalie etc), mai frecvent la cei cu titruri înalte de factor reumatoid.

Afectarea pulmonară poate fi prezentă la nivelul tuturor componentelor plămânului: pleură, căi aeriene, interstițiu, noduli pulmonari³.

Afectarea pulmonară interstițială semnificativă apare la aproximativ 5-10% dintre pacienți, între 50-60 ani, fiind puternic asociată cu fumatul și cu pozitivitatea factorului reumatoid.

- Clinic: dispnee progresivă de efort și tuse seacă.
- Funcțional: scăderea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară, scăderea volumelor pulmonare și insuficiență respiratorie inițial la efort
- Radiografia poate fi normală sau să deceleze modificări reticulo-nodulare bazale bilateral, modificări mult mai bine evidențiate de examenul HRCT: opacități reticulare și în bandă, geam mat cu dispoziție centrilobulară, pot asocia bronșiectazii de tracțiune sau leziuni în fagure de miere (fig. 32 și 33).
- Histopatologic se pot decela aspecte de UIP, NSIP, LIP sau OP.
- Au o evoluție mai lentă decât a pacienților cu fibroză pulmonară idiopatică, dar poate apare insuficiența respiratorie.

Nodulii pulmonari reprezintă cea mai frecventă și specifică leziune pulmonară în artrita reumatoidă (20% dintre pacienți).

- Imagistic se decelează opacități nodulare, cu dimensiuni între câțiva mm până la câțiva cm, jumătate pot necroza central (fig. 34).
- Diagnosticul diferențial se face cu leziunile maligne.
- În 1953 Caplan a descris multiplii noduli pulmonari la minierii cu expunere la cărbune cu artrită reumatoidă.

Afectarea căilor aeriene

- Afectarea articulației crico-aritenoide apare frecvent (până la 75% dintre pacienți la examenul laringoscopic), dar frecvent asimptomatică. Poate apare dispnee inspiratorie, stridor în cazurile severe.

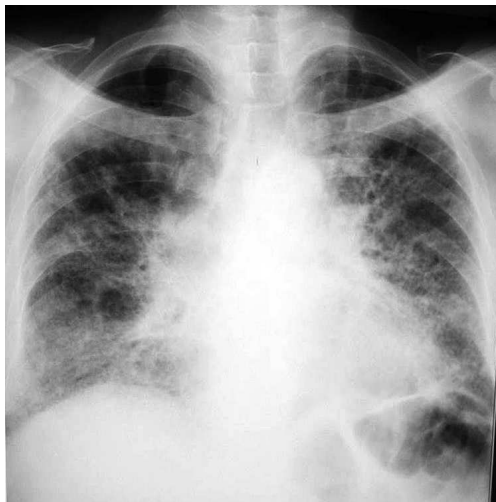


Figura 32. Radiografie pulmonară la un pacient cu artrită reumatoidă

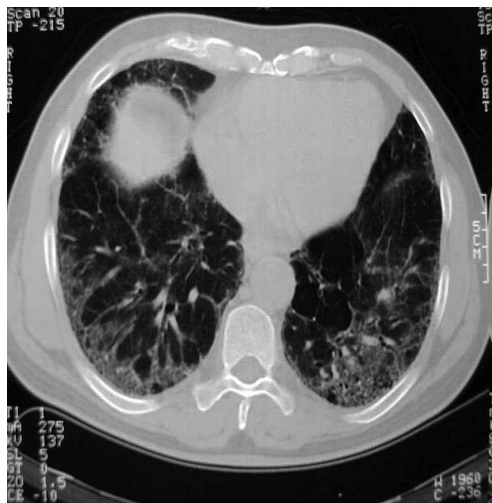


Figura 33. Aspect CT pulmonar la același pacient

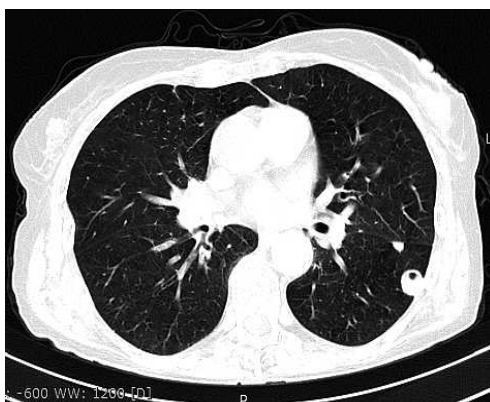


Figura 34. Noduli pulmonari la o pacientă cunoscută cu artrită reumatoidă (confirmați biptic)

- Afectarea căilor aeriene inferioare: bronșiectazii, bronșiolită (HRCT decelează zone de creștere a densității asociate cu zone de scădere, mai ales în inspir, care sugerează air-trapping).

Leziuni apicale fibro-buloase. Mai frecvente la pacienții cu spondilită anchilozantă, dar poate apare și la pacienții cu AR, HRCT decelează opacități în bandă și leziuni de emfizem bulos apical bilateral.

Afectarea pulmonară **vasculară** este extrem de rară, mai frecventă în lupus eritematos sistemic și sclerodermie.

Afectarea pleurală este una dintre cele mai frecvente manifestări toracice (5%) de tip revărsat pleural sau fibroză pleurală. Revărsatul pleural este exsudat, cu nivel scăzut al glucozei în lichidul pleural (mai puțin de 30 mg/dl), creșterea LDH, cu predominanță limfocitară.

Lupus eritematos sistemic apare la 1 din 2000 de indivizi, cu o netă predominanță feminină. Se asociază cu autoanticorpi anti ADN dublu catenar și poate afecta practic orice organ.

Afectarea pulmonară poate fi de următoarele tipuri⁴:

- *Afectare pleurală* cu sau fără pleurezie este cea mai frecventă (clinic evidentă la aproximativ jumătate dintre pacienți, până la 93% evidențiată la autopsii). Revărsatul pleural este bilateral, de tip exsudat, cu glucoza și pH normale, LDH mic. Diagnosticul diferențial se face cu o eventuală cauză infecțioasă, tromboembolismul pulmonar sau insuficiența cardiacă. Răspunde bine la tratamentul inflamator nonsteroidian sau la corticosteroizi orali.
- *Tromboembolismul pulmonar* apare la 1/3 din pacienți datorită prezenței anticorpilor antifosfolipidici. Reprezintă o cauză semnificativă de mortalitate, inclusiv la femeile gravide.
- *Vasculita pulmonară a vaselor mici*
- *Hipertensiune pulmonară*
- *Hemoragie alveolară difuză*
- *Pneumonia acută lupică*: debut acut cu febră, dispnee cu tahipnee, tuse și hipoxemie, radiologic cu opacități infiltrative bazal bilateral. Histopatologic se decelează leziuni de tip hemoragie alveolară difuză cu sau fără capilarită sau sindrom de detresă respiratorie acută.
- *Afectarea pulmonară interstițială* este rară și cu evoluție indolentă, chiar dacă HRCT poate decela leziuni minime.

Scleroza sistemică (sclerodermia) este o boală autoimună sistemică caracterizată printr-o vasculopatie a vaselor mici și o fibroză a țesutului conjunctiv.

Afectarea pulmonară este frecventă⁵.

- *Afectarea pulmonară interstițială* este frecventă și semnificativă clinic (40% dintre pacienți). Afectarea este de tip NSIP, mai rar UIP (fig. 35). Evoluția este variabilă, motiv pentru care necesită monitorizare periodică. Ciclofosfamida este utilizată în tratamentul afectării interstițiale din scleroza sistemică.
- *Hipertensiunea pulmonară*, izolată sau în asociere cu afectarea interstițială. Este mai frecventă la pacienții cu sindrom CREST (acronim pentru: calcinoză, sindrom Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilie, telangiectazii). Prezența acesteia agravează prognosticul pacientului.
- *Pneumonia de aspirație* datorită afectării motilității esofagului.

- *Neoplasm bronhopulmonar*. Se pare că există un risc crescut de neoplasm bronhopulmonar mai frecvent la femei nefumătoare cu afectare interstițială pulmonară asociată (fig. 36). Datele nu sunt sigure.

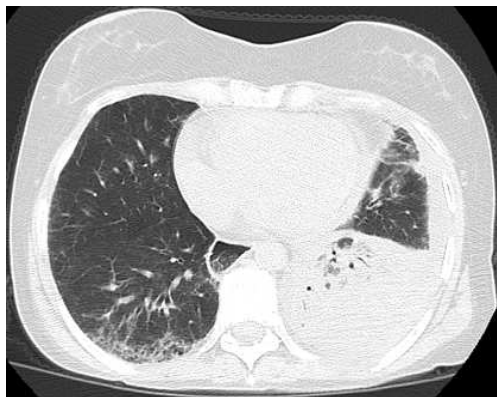


Figura 35. Pacientă cu sclerodermie cu minimă afectare interstițială subpleurală (în dreapta) cu opacități liniare și reticulare la care s-a decelat un neoplasm bronhopulmonar lob inferior stâng cu atelectazie și pneumonie retrostenotică. Se observă lărgirea marcată a lumenului esofagului cu resturi alimentare în lumen

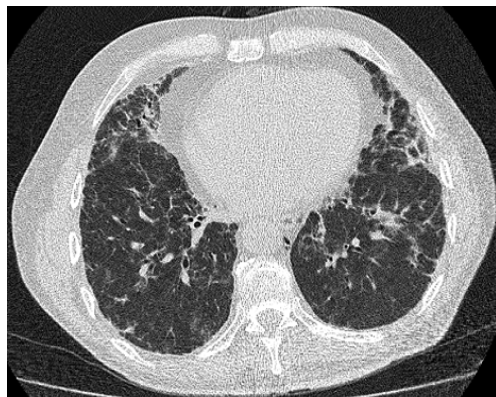


Figura 36. Pacientă cu sclerodermie și afectare pulmonară interstițială cu opacități reticulare, sticlă mată și bronșiectazii de tracțiune

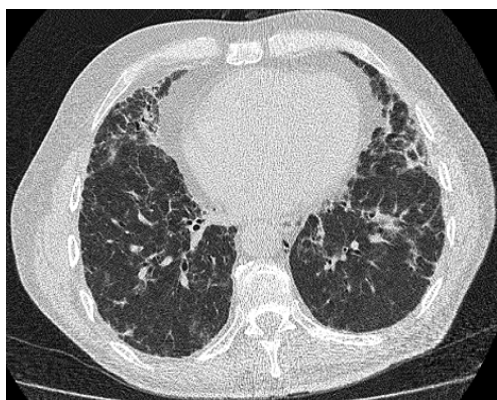


Figura 37. Pacient cu afectare pulmonară interstițială în cadrul unei dermatomiozite idiopatice a adultului

Polimiozita/Dermatomiozita

reprezintă miopatii inflamatorii idiopatice rare care afectează musculatura proximală, iar în cazul dermatomiozitei și cu afectare cutanată. De obicei apar asociate în cadrul unei neoplazii subiacente. Au prevalența de 1 la 100 000 locuitori.

Afectarea pulmonară este de următoarele tipuri:

- Afectarea pulmonară *interstițială* este de tip NSIP sau OP. Afectează între 5 și 30% dintre pacienți (fig. 37). Prezența ei se asociază puternic cu pozitivitatea anticorpilor circulanți antisintetază⁶.

- *Complicații pulmonare* datorate afectării severe musculare respiratorii: pneumonia de aspirație, insuficiența respiratorie severă.

Sindromul Sjogren reprezintă o exocrinopatie autoimună caracterizată prin infiltrația limfocitară a glandelor și organelor extraglandulare. Poate fi primar (când apare în absența unei alte boli de colagen) sau secundară, când este asociată cu orice altă boală de colagen.

Afectarea pulmonară poate apare atât în formele primare cât și în cele secundare⁷.

- Afectarea căilor aeriene prin infiltrație limfocitară și distrucția glandelor mucoasei căilor aeriene cu uscăciune consecutivă: rinită atrofică, xerotrahee (tuse seacă), bronșită cronică cu tuse și secreții greu de mobilizat care duc la atelectazii, pneumonii recurente, bronșiectazii
- Afectare parenchimatoasă de tip LIP, pseudolinfom. Aceste leziuni se pot transforma malign. În cazul sindromului Sjogren secundar se decelează manifestările interstițiale ale bolii de colagen primare: NSIP, UIP, OP etc.

Boala mixtă de țesut conjunctiv se caracterizează prin *suprapunerea* caracteristicilor mai multor boli de țesut conjunctiv: lupus, polimiozită/dermatomiozită, sclerodermie.

Afectarea pulmonară este frecventă⁷:

- Afectare pulmonară interstițială (frecvent de tip NSIP),
- Pneumonia cronică de aspirație
- Boala pulmonară obstructivă prin obstrucția căilor aeriene mici
- Hemoragia pulmonară (prin vasculită pulmonară), asociată sau nu cu afectare renală
- Hipertensiune pulmonară (prin mai multe mecanisme: secundară afectării pulmonare interstițiale, datorată tromboembolismului pulmonar cronic și prin afectare vasculară primară). Cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate.
- Îngroșări pleurale, pleurezie (mai ales la pacienții cu manifestări predominant lupice).

Boala de țesut conjunctiv nediferențiată (UCTD) reprezintă o boală frecventă în practica medicală, aproximativ 25% dintre pacienți au unele semne și simptome de boală sistemică autoimună dar nu prezintă criteriile clare de clasificare pentru una dintre ele. Marea majoritate nici după ani de evoluție nu dezvoltă o boală „clasică”. Definiție: semne și simptome sugestive de boală de țesut conjunctiv, serologie pozitivă și durată de peste 1 an a simptomelor².

Afectarea pulmonară nu este foarte bine stabilită:

- Afectare pulmonară interstițială de tip NSIP (fig. 38)
- Hipertensiune arterială pulmonară



Figura 38. Pacientă cu opacități reticulare subpleurale, sticlă mată, bronșiectazii de tracțiune de tip NSIP în cadrul unei boli nediferențiate de țesut conjunctiv

Bibliografie:

1. Fischer A, Brown K. Evaluation of Lung Disease in Patients with Connective Tissue Disease. Dellaripa PF et al Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease: A Comprehensive Guide, DOI 10.1007/978-1-4939-0770-0_2, Springer Science and Business Media, New York, 2014
2. Schwartz M, King T. Interstitial lung disease. Fifth edition, 2011.
3. Costabel U, du Bois RM, Egan JJ. Diffuse Parenchymal Lung Disease. 2007.
4. Cottin V, Cordier JF, Richeldi L. Orphan Lung Disease – A clinical guide to rare lung disease. 2015.
5. Du Bois RM, Richeldi L. Interstitial Lung Diseases. European Respiratory Monograph; ISSN 1025-448x. 2009.
6. Fishman AP, et al, Fishman's Pulmonary Disease and Disorders, Fourth Edition, 2008
7. Grutters JC, Lammers WJ. Connective Tissue Diseases Chapter 53. Section 8 – Parenchymal Lung Disease. Spiro SG, Silvestri GA, Agusti A, Clinical Respiratory Medicine, 4th Edition, 2012.

VASCULITELE ANCA ASOCIATE (AAV)

Ionela Belaconi, Daniel Trăilă

Definiție. Vasculitele sistemice sunt un grup de boli multisistemice caracterizate prin inflamația peretelui vaselor sanguine, cu distrucția peretelui vascular și afectarea funcției diferitelor organe și sisteme afectate. Pot fi implicate vase de sânge de orice tip, mărime sau localizare.

Vasculitele sistemice asociate cu anticorpii anti-citoplasma neutrofilică (ANCA) afectează vasele mici. Vasculitele ANCA asociate cuprind trei entități:

- granulomatoza cu poliangeită (GPA - fosta Granulomatoza Wegener),
- poliangeita microscopică (microscopic poliangeitis MPA)
- sindromul Churg-Strauss (granulomatoza eozinofilică cu poliangeită - EGPA).

Epidemiologie. Sunt boli rare dar cu incidență în creștere, cel mai probabil în contextul recunoașterii mai rapide de către medici și al răspândirii testării autoanticorpilor ANCA. Incidența lor variază în diferite studii de la 1.5 – 5.7 cazuri la un milion de locuitori pentru Sindromul Churg-Strauss (EGPA), 6.8 – 8.9 cazuri la un milion pentru poliangeita microscopică și 8.5 – 10.3 cazuri la un milion pentru granulomatoza cu poliangeita (GPA)¹. Există o variație geografică, se observă că în Europa de la nord la sud există o scădere a incidenței GPA cu o creștere a incidenței MPA, de asemenea incidență mai mare a MPA în Asia². Distribuția e uniformă pe genuri, în unele studii cu ușoară preponderență feminină. Vârsta medie de debut este de 50 ani³. Incidența crește cu vârsta, mai ales la bărbați.

Patogenie. Etiologia vasculitelor ANCA asociate nu este cunoscută, dar datorită asocierii ANCA se presupune a fi boli autoimune⁴. Anticorpilor ANCA reprezintă o familie de autoanticorpi îndreptați împotriva unor antigene neutrofilice. Pot fi de două tipuri (prin imunofluorescență indirectă): citoplasmatic (c-ANCA) și perinuclear (p-ANCA). Orice colorație pozitivă dar fără caracteristicile clare de tip citoplasmatic sau perinuclear se notează atipică. Prin folosirea testului ELISA se decelează antigenele PR3 și MPO (antigenul PR3-ANCA corespunde în principal c-ANCA iar MPO-ANCA tipului p-ANCA). Asocierea semnificativă a anticorpilor ANCA cu vasculitele vaselor mici a dus la presupunerea că aceștia sunt direct implicați în patogeniza acestor boli. În studiile *in vitro* ANCA interacționează cu neutrofilele și elementele complementului, cu acțiune directă asupra endoteliului vascular, producând obstrucția vasului sanguin și vasculita necrotizantă⁵.

Manifestări clinice. Diagnosticul vasculitelor este deseori dificil datorită rarității acestor boli și a semnelor și simptomelor clinice extrem de variabile, care pot mima cu ușurință alte boli. Suspiciunea de vasculită ANCA asociată (AAV) se ridică la pacienți care prezintă izolat sau în asocieră⁶:

- sindrom de hemoragie alveolară,
- glomerulonefrită rapid progresivă,
- vasculită cutanată,
- asocierea cu semne și simptome de tract respirator superior, sinusuri, ureche,
- opacități pulmonare nodulare,
- neuropatie periferică etc.

Sindromul de hemoragie alveolară se manifestă clinic prin apariția de hemoptizii, imagistic prin infiltrate pulmonare difuze și biologic prin apariția anemiei. Aproximativ o treime dintre pacienți nu au hemoptizii, explicația fiind că volumul alveolar total este mare și poate absorbi cantități semnificative de sânge până să ajungă în căile aeriene proximale. Pe lângă hemoptizie, se poate asocia dispnee. Diagnosticul hemoragiei alveolare se face prin lavaj

bronhiolo-alveolar, cu aspect posibil sanguinolent al lichidului de lavaj și prezența de siderofage din abundență.

Glomerulonefrita rapid progresivă se definește prin creșterea ureei și creatininei serice asociată cu sediment urinar activ (hematurie cu cilindrii hematici, proteinurie) cu degradare accelerată a funcției renale în zile-luni. Când se asociază cu hemoragia alveolară definesc sindromul pneumo-renal. Acesta poate apărea și în alte boli: sindromul Goodpasture (boala anticorpilor antimembrană bazală glomerulară), lupus eritematos sistemic, crio-globulinemie etc. Cel mai bun predictor al prognosticului este severitatea insuficienței renale la momentul începerii tratamentului⁷.

Leziunile din sfera ORL: epistaxis, sinuzită cronică, otite, distrucții la nivelul nasului și oaselor sinusurilor, pseudotumori sinusale sau retroorbitale. Aceste modificări apărute într-un context clinic sugestiv orientează diagnosticul spre GPA.

Astmul refractar: astmul cu debut tardiv, rezistent la tratamentul clasic trebuie să ridice suspiciunea de sindrom Churg-Strauss.

Semne generale: frecvent semne și simptome constituționale (febră, maleză, artralгии, mialгии); posibil debut cu sindrom pseudogripal.

Apariția de leziuni cutanate tranzitorii, epistaxis, asocierea de leziuni pulmonare și renale induc suspiciunea clinică de vasculită.

Diagnostic. Pornind de la suspiciunea clinică, sunt utile pentru diagnostic o serie de teste biochimice. Mulți dintre pacienți necesită pentru un diagnostic definitiv confirmare histopatologică.

Teste biochimice

- sindrom inflamator (creșterea VSH și pozitivarea proteinei C reactive)
- leucocitoză cu predominanța neutrofiliei,
- trombocitoză (ca reactant de fază acută, în cadrul inflamației),
- anemie,
- creșterea ureei și creatininei.
- eozinofilia, IgE seric, în suspiciunea de EGPA
- examenul de urină: proteinurie și hematurie microscopică cu cilindrii hematici.

Testarea ANCA:

- Nu este indicată testarea ANCA fără o suspiciune clinică semnificativă.
- Rezultate ANCA pozitive pot apărea și în alte maladii (artrită reumatoidă, infecție HIV, gamapatie monoclonală, endocardită bacteriană și chiar în tuberculoză)^{8,9}.
- Serologia ANCA negativă nu infirmă diagnosticul de AAV (ex: boală granulomatoasă limitată la nivelul tractului respirator - aproximativ 1 din 5 pacienți)¹⁰.

Radiografia toracică și HRCT pulmonar: opacități nodulare cu tendință la excavare, infiltrate pulmonare, mai rar revărsate pleurale. La pacienții cu afectare de căi respiratorii superioare este necesar CT de sinusuri.

Bronhoscopia nu evidențiază de obicei modificări endobronșice. Poate decela stenoze subglotice în unele cazuri de GPA.

Lavajul bronhiolo-alveolar este indispensabil pentru diagnosticul diferențial al altor infiltrate sau leziuni necrotizante pulmonare. Poate decela un sindrom hemoragic alveolar sau o alveolită eozinofilică (în EGPA).

Alte investigații includ evaluarea cardiologică cu ECG și eventual ecocardiografie pentru determinarea afectării cardiace, computer tomograf abdominal, angiografie, RMN cerebral în anumite prezentări.

Confirmarea histopatologică trebuie obținută oricând este posibil. Reprezintă standardul de aur în diagnosticul vasculitelor ANCA asociate. Locul optim este ales în funcție de sediul leziunilor, cu preferință pentru locuri cât mai puțin invazive: sinusuri, retroocular, pulmonar, renal, cutanat. Biopsiile de la nivelul mucoasei nazale sau transbronșice au utilitate limitată, frecvent doar cu inflamație nespecifică. Tipic, biopsiile renale percutane evidențiază glomerulonefrită segmentară necrotizantă pauci-imună și proliferare extracapilară. Biopsiile la nivelul mucoasei sinusurilor, cutanat și pulmonar pot evidenția leziuni de vasculită și leziuni granulomatoase.

Vasculite ANCA asociate specifice.

1. Granulomatoza cu poliangeită (GPA)

- se caracterizează clinic prin triada:
 - afectare de căi respiratorii superioare (epistaxis, sinuzita, otita, leziuni osoase la acest nivel, stenoză subglotică),
 - afectare de căi respiratorii inferioare (tuse, hemoptizie, dispnee)
 - glomerulonefrită.
- Afectarea pulmonară este mai frecvent de tip leziuni pulmonare nodulare cu tendință la excavare (fig. 39).

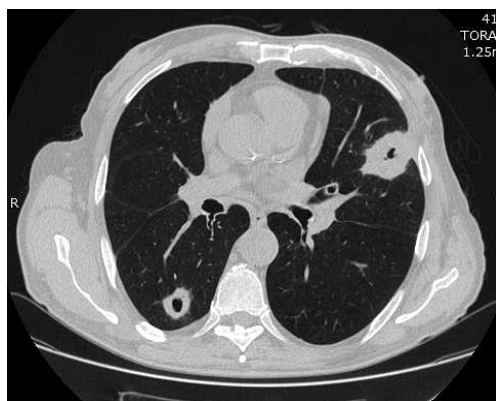
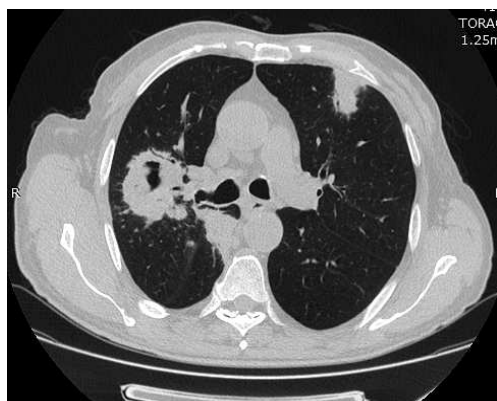


Figura 39. Imagini HRCT la un pacient de 62 de ani cu granulomatoză cu poliangeită confirmat bioptic pulmonar

- Există și o formă limitată de GPA, care are doar afectare de căi respiratorii superioare și inferioare. Nu toate manifestările caracteristice apar de la debut.
- Serologic pacienții sunt de obicei cANCA pozitivi (PR3-ANCA).
- Histopatologic se decelează leziuni vasculitice și leziuni granulomatoase și necrotizante.

2. *Poliangeita microscopică (MPA)*

- este o vasculită necrotizantă care poate afecta capilarele, venulele, arteriolele din unul sau mai multe organe (plămâni, rinichi, piele, splină, ficat, inimă, mușchi), concomitent sau succesiv.
- Histopatologic: similar GPA, dar cu lipsa granulomelor.
- Clinic: GPA și MPA se aseamănă foarte mult. Diferența este dată de o afectare a căilor aeriene superioare mai ușoară, o afectare renală mai frecventă și progresivă și o rată mai mică a recăderilor.
- Afectarea pulmonară apare mai puțin decât în GPA și se manifestă frecvent ca hemoragie alveolară.

3. *Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (sindromul Churg-Strauss – EGPA)*

- se caracterizează prin 3 faze clinice:
 - rinită alergică și astm (astm în mod tipic cu debut tardiv),
 - faza de infiltrate eozinofilice, cu eozinofilie periferică și tisulară;
 - faza de vasculită sistemică a vaselor mici cu inflamație granulomatoasă.

(În mod tipic, astmul diferențiază EGPA de celelalte vasculite ale vaselor mici. Pacienții asociază frecvent rinită alergică și sinuzită, dar nu cu caracter distructiv ca în GPA).

Apariția leziunilor vasculitice este precedată de febră și scădere ponderală. Pacienții au mai rar hemoragie alveolară sau afectare renală, dar mai frecvent afectare cardio-vasculară (tulburări de conducere, afectare coronariană) și gastro-intestinală (durere abdominală, hemoragie, infarct intestinal).

- Radiologic se decelează infiltrate pulmonare tranzitorii la 40-75% dintre pacienți.
- Hipereozinofilia se consideră ca și criteriu de diagnostic în EGPA atunci când depășește 1500 elem/mm³ sau >10%.
- MPO-ANCA (pANCA) este detectată la aproximativ 60% din cazuri.
- LBA poate evidenția o alevolită eozinofilică sau un sindrom hemoragic alveolar.

Management și tratament

Terapia farmacologică a vasculitelor prezintă două componente: **inducerea** remisiunii și **menținerea** tratamentului imunosupresor pentru

prevenirea recidivelor. Regimurile de tratament sunt individualizate pentru fiecare fază a bolii, nivelul imunosupresiei reflectând severitatea bolii (clasificată conform Grupului European de Studiu al Vasculitelor (EUVAS)¹¹ – tabelul 20).

Tabelul 20. Clasificarea EUVAS a severității bolii și tratamentul de prima linie indicat

Clasificarea bolii	Parametrii clinici	Afectare organică amenințătoare	Tratament de inducție
Limitată	Numai la nivelul căilor aeriene superioare Fără simptome sistemice	NU	Corticosteroizi orali ± metotrexat sau azatioprină
Precoce, sistemică	Simptome constituționale prezente Renal: creatinină serică < 1.4 mg/dl Pulmonar: ușoară tuse, ușoară dispnee, ± anomalii radiologice Altele: afectare sinusală, otită, ulcere cutanate, episclerită, conjunctivită	NU	Ciclofosamidă + corticosteroizi sau metotrexat + corticosteroizi
Activă, generalizată	Simptome constituționale prezente Renal: creatinină serică < 5.7 mg/dl Pulmonar: dispnee semnificativă, hipoxie, afectare radiologică pulmonară, stenoza subglotică Altele: purpură, afectarea auzului, afectare oculară, peritonita, pericardita, neuropatie	DA	Ciclofosamidă + corticosteroizi sau rituximab + corticosteroizi
Severă	Simptome constituționale prezente Renal: creatinină serică > 5.7 mg/dl Pulmonar: hemoragie alveolară difuză, insuficiență respiratorie Altele: șoc cardiogenic, ischemie coronariană, ischemie intestinală, accident vascular cerebral	DA	Ciclofosamidă + corticosteroizi + plasmafereză
Refractară	Lipsă de răspuns la tratamentul convențional cu prezentări clinice variabile	DA	Produce investigaționale
EUVAS - Grupul European de Studiu al Vasculitelor. Date din referințe: (11).			

Inducția remisiunii

Regimul standard în vasculitele generalizate constă în administrarea de **ciclofosamidă** asociată **corticoterapiei în doză mare**. Imunosupresia agresivă inițială este justificată de rata mare a mortalității în boala generalizată netratată (90% la 2 ani)¹², de obicei prin insuficiență respiratorie sau renală.

Ciclofosfamida. Două regimuri de administrare sunt utilizate, zilnic oral și lunar intravenos^{13,14,15}.

- administrarea orală: 2 mg/kg/zi (max 200 mg/zi), cu ajustarea dozei în funcție de vârstă (reducerea dozei cu 25% pentru vârstă > 60 ani și cu 50% pentru vârstă > 75 ani) și de numărul total de leucocite. Tratament dat pentru 3 luni, dacă nu se obține remisiunea se continuă cu aceeași doză până la obținerea remisiunii și apoi se scade la 1,5 mg/kgc/zi. Durata totală a tratamentului cu ciclofosfamidă nu ar trebui să depășească 6 luni.
- administrarea iv: 15 mg/kg (max 1.2 g) la 2-3 săptămâni - 3-6 pulsuri, cu ajustarea dozei în funcție de vârstă și funcția renală¹⁶ (tabelul 21). Tratamentul cu ciclofosfamidă în pulsterapie se asociază cu un risc mai mare de recăderi decât cel per os, dar nu cu o creștere a reacțiilor adverse sau a mortalității¹⁷. Oricum, dacă pulsterapia cu ciclofosfamidă nu reușește obținerea remisiunii ar trebui trecut pe terapie orală¹⁸. În practica curentă se preferă varianta în pulsterapie a tratamentului pentru a micșora doza cumulativă de ciclofosfamidă, grevată de multiple reacții adverse.

Tabelul 21: Ajustarea dozelor de ciclofosfamidă în pulsterapie în funcție de vârstă și funcția renală

Vârsta (ani)	Creatinina 1.7-3.4 mg/dl	Creatinina 3.4-5.6 mg/dl
<60	15 mg/kg/puls	12.5 mg/kg/puls
60-70	12.5 mg/kg/puls	10 mg/kg/puls
>70	10 mg/kg/puls	7.5 mg/kg/puls

Corticoterapia în doza mare

- administrare orală (prednisolon 1 mg/kg/zi, max 60 mg/zi).
- administrare iv (metilprednisolon 7-15 mg/kg/zi, max 0.5-1 g/zi, 3 zile consecutiv). În boala severă, cu glomerulonefrită rapid progresivă sau hemoragie alveolară.

Doza inițială este continuată pentru 2-4 săptămâni, ameliorarea semnificativă după această perioadă permițând scăderea progresivă a dozelor¹⁹.

Rituximab este un anticorp monoclonal biologic anti CD-20, îndreptat împotriva limfocitelor B. Prin depleția limfocitelor B se elimină sursa de ANCA, considerând rolul patogenetic al acestor autoanticorpi, cu scopul de a ameliora boala. Rituximabul (1 doză/săptămână, 4 doze, 375 mg/m²) nu este inferior ciclofosfamidei și s-a sugerat în studii^{20,21} că rituximabul este chiar superior acesteia în tratamentul recăderilor bolii. Nu sunt încă suficiente date asupra evoluției acestor pacienți pe termen lung.

Boala severă, amenințătoare de viață. Plasmafereza (7 x 60 ml/kg ședințe pe parcursul a 2 săptămâni) este recomandată pacienților selectați cu boală renală severă (creatinina serică ≥ 5.65 mg/dl), ca adjuvant pentru terapia cu ciclofosamidă per os și corticosteroizi intravenos²². Schimbul de plasmă îmbunătățește recuperarea funcției renale, dar nu influențează mortalitatea și nu se cunosc beneficiile la pacienții cu o boală renală mai puțin severă²³. Plasmafereza poate fi considerată și în alte manifestări severe extrarenale, cum ar fi hemoragia pulmonară, sau în prezența *anticorpilor anti-membrană bazală* glomerulară (anti-GBM)²⁴. În acest stadiu de boală pacienții ar putea beneficia de rituximab.

Terapia de inducție în boala localizată și sistemică precoce. Metotrexatul (20-25 mg/săptămânal oral sau parenteral), în asociere cu glucocorticoizii, prezintă eficiență similară ciclofosfamidei în inducerea remisiunii vasculitelor neamenințătoare de viață. Se evită astfel toxicitatea asociată terapiei de lungă durată cu ciclofosamidă, metotrexatul prezentând toxicitate inferioară, însă este asociat cu o rată a recăderilor semnificativ mai mare (70% versus 47%)²⁵ și cu un risc crescut de progresie către boală generalizată. La pacienții cu afectare pulmonară, poate dura mai mult până la obținerea remisiunii cu metotrexat decât cu ciclofosamidă²³.

Doza inițială de 0.3 mg/kg (max 15 mg) o dată pe săptămână, este crescută cu 2.5 mg/săptămânal, până la o doză maximă de 25 mg/săpt, în funcție de toleranță. Fiind eliminat renal, metotrexatul trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu RFG < 50 ml/min, datorită riscului crescut de toxicitate.

Menținerea remisiunii

Regimurile cu ciclofosamidă obțin inducerea remisiunii la 80% din pacienți la 3 luni și la 90% din pacienți la 6 luni de tratament²⁶, permițând instituirea terapiei de întreținere. Morbiditatea datorată toxicității terapiei pe termen lung cu ciclofosamidă nu o recomandă ca terapie de menținere a remisiunii, pacienții fiind trecuți pe agenți imunosupresori mai puțin toxici. Tratamentul trebuie menținut cel puțin 18-24 luni²⁷.

Regimul recomandat constă în combinația dintre un *imunosupresor* (metotrexat, azatioprina sau leflunomid) și *glucocorticoizi în doze mici*. Metotrexatul și azatioprina au eficiență similară în prevenirea recăderilor²⁸. Leflunomidul poate fi utilizat ca alternativă în caz de intoleranță sau ineficiență la tratamentul cu azatioprina sau metotrexat.

Terapia de întreținere poate fi inițiată imediat după oprirea terapiei de inducție cu ciclofosamidă administrată oral sau după 2-4 săptămâni de la ultima doză pentru regimul cu administrare intravenoasă.

Agenții imunosupresori

Metotrexat - doza inițială de 0.3 mg/kg (max 15 mg) în administrare orală unică săptămânală este crescută progresiv cu 2.5 mg/săptămânal, până la o

doză maximă de 25 mg/săptămână³². Este eficient ca terapie de menținere după obținerea remisiunii cu ciclofosamidă la pacienții fără sau cu afectare renală ușoară (creatinina serică < 1.5 mg/dl). Menținerea remisiunii timp de 2 ani permite reducerea progresivă a dozei cu 2.5 mg/lună până la discontinuare.

Azatioprina - doză inițială de 2 mg/kg/zi la majoritatea pacienților. Doza poate fi scăzută cu 1.5 mg/kg/zi după un an de la inițierea terapiei de inducție²⁶. Datorită riscului de toxicitate a metotrexatului la pacienții cu afectarea funcției renale, este preferată pentru cazurile cu RFG < 50 ml/min.

Leflunomid - 20-30 mg/zi. Poate fi mai eficient decât metotrexatul în menținerea remisiei, dar este asociat cu mai multe efecte adverse³⁰.

Glucocorticoizi în doze mici

Terapia glucocorticoidă concomitentă inițiată pentru inducția remisiunii este continuată în dozele minime necesare care controlează simptomele sistemice (de obicei ≤ 10 mg/zi). La pacienții asimptomatici doza poate fi redusă progresiv până la discontinuare, terapia de lungă durată fiind recomandată pacienților cu recăderi multiple.

Terapia de menținere trebuie continuată minim 18 luni după inducerea remisiunii stabile^{32,33}. Recent, ghidurile publicate de Societatea Britanică de Reumatologie recomandă terapie pentru cel puțin 24 de luni³¹. Durata mai mare sau indefinită poate fi necesară cazurilor cu recăderi multiple. Prezența anticorpilor anti-proteinază 3 (c-ANCA), interesarea tractului respirator superior (sinuzită, otită medie, stenoză subglotică) și afectarea pulmonară (hemoragie pulmonară, noduli, cavități) sunt factori de risc asociați recăderilor³¹. Rolul testărilor seriate ale ANCA cu scopul de a ghida terapia este controversat. Nivelurile ANCA nu sunt asociate cu activitatea bolii și nu prezintă o valoare predictivă pentru recădere.

Tratamente remisive alternative în boala recidivantă, refractară sau persistentă

Alegerea unei terapii imunomodulatoare alternative (tabelul 22) trebuie luată în considerare la pacienții la care nu se obține remisiune sau care prezintă recăderi sub dozele maxime ale terapiei standard. Acești pacienți trebuie îndrumați către un centru de expertiză specializat pentru evaluare și tratament ulterior și înregistrarea lor în studii clinice.

Monitorizarea tratamentului

Indiferent de faza terapiei, este necesară atât monitorizarea bolii vasculitice cât și a complicațiilor potențiale secundare medicației imunosupresoare, cu identificarea precoce activității bolii, infecției sau toxicității medicamentoase. Toxicitatea semnificativă asociată agenților imunosupresori poate fi evitată sau minimizată prin măsuri profilactice specifice, monitorizare și ajustarea dozelor (tabelul 23).

Tabelul 22. Tratamente remisive alternative în boala recidivantă, refractară sau persistentă¹

Medicație	Doză
Imunoglobulină intravenos	2 g/kg timp de 5 zile
15-Deoxyspergualin	0.5 mg/kg/zi până la nadirul leucopeniei 3000/μl, cu repetarea dozei 6 cicluri după revenirea leucocitelor la ≥ 4000/μl
Globulina anti-timocite	2.5 mg/kg/zi pentru 10 zile, doză ajustată în funcție de numărul leucocitelor: - fără globulina anti-timocite dacă L < 150/μl - 1.5 mg/kg/zi dacă L = 150-300/μl - doza maximă dacă L >300/μl
Infliximab	3-5 mg/kg/perfuzie la fiecare 1-2 luni
Mycophenolat mofetil	2 g/zi
Rituximab	375 mg/m ² /săptămânal pentru 4 săptămâni

Tabelul 23. Monitorizarea complicațiilor agenților terapeutici

Medicație Morbiditate potențială	Monitorizare / Management
Corticosteroizi Infecții oportuniste Osteoporoză Diabet zaharat	- profilaxia infecției cu <i>Pneumocystis jiroveci</i> - densitometrie osoasă periodic; suplimente de calciu, vitamină D, bifosfonați - profil glicemic
Ciclofosfamidă Infecții oportuniste Mielosupresie	- profilaxia infecției cu <i>Pneumocystis jiroveci</i> - monitorizarea HLG săptămânal în prima lună, apoi lunar - ajustarea dozelor la pacienții cu mielosupresie în administrarea orală: - L<4000/μl, N<2000/μl: oprirea temporară și reluarea cu o doză redusă cu cel puțin 25 mg după recuperarea numărului de leucocite; monitorizare săptămânală pentru următoarele 4 săptămâni - Leucopenie/Neutropenie severă (L<1000/μl, N<500/μl) sau prelungită (L<4000/μl, N<2000/μl pentru >2 săptămâni): oprirea ciclofosfamidei și reluarea administrării cu 50 mg/zi după recuperarea leucocitelor și neutrofilelor, cu creșterea dozei săptămânal - L<6000/μl și o scădere cu >2000/μl față de determinarea anterioară: reducerea dozei cu 25% - ajustarea dozelor la pacienții cu mielosupresie în administrarea intravenoasă: - L<4000/ml, N<2000/ml anterior administrării: temporizarea

Toxicitatea vezicii urinare	administrării până la revenirea $L > 4000/\text{ml}$ și $N > 2000/\text{ml}$. Reducerea dozei cu 25% - Monitorizarea HLG după primul ciclu de ciclofosamidă între ziua 10 și ziua următorului ciclu. Dacă $L < 3000/\mu\text{l}$ sau $N < 1500/\mu\text{l}$, este necesară reducerea dozei pentru ciclul următor: - cu 40% pentru $L 1000-2000/\mu\text{l}$ sau $N 500-1000/\mu\text{l}$ - cu 20% pentru $L 2000-3000/\mu\text{l}$ sau $N 1000-1500/\mu\text{l}$ - menținerea diurezei cu dextroză 5% și soluție salină 0.45%, lichide orale în doză mare pentru 24 ore - Mesna (fiecare doză trebuie să reprezinte 20% din doza totală de ciclofosamidă) intravenos sau oral la 0, 2, 4, și 6 ore după administrarea ciclofosamidei - examen de urină; cistoscopie în cazul hematuriei sau anual dacă administrarea depășește 1 an
Metotrexat Antagonism și/sau deficiență foliați Mielosupresie Mielosupresie Mielosupresie Hepatotoxicitate	- administrarea concomitentă de acid folic (1-2 mg/zi) sau acid folinic (2.5-5 mg/săpt, la 24 ore după metotrexat) reduce toxicitatea potențială (stomatită, intoleranță gastrointestinală, mielosupresie, hepatotoxicitate) - profilaxia infecției cu <i>Pneumocystis jiroveci</i> - monitorizarea HLG la fiecare 2 săpt. - monitorizarea lunară a funcției hepatice
Azatioprină Infecții oportuniste Mielosupresie Hepatotoxicitate	- profilaxia infecției cu <i>Pneumocystis jiroveci</i> - genotiparea tiopurin-metiltransferazei (TPMT) înaintea inițierii tratamentului - monitorizarea HLG inițial la fiecare 2 săpt., apoi lunar - monitorizarea lunară a funcției hepatice

Monitorizare. Pe perioada tratamentului sunt necesare vizite de monitorizare la 1-3 luni, cu evaluarea evoluției clinice, parametrilor biochimici (uree, creatinină, hemoglobină, eozinofilie și IgE pentru EGPA, sumar de urină), ca și titlul ANCA, care poate scădea la normal sub tratament.

Evoluție și prognostic

AAV netratate au o mortalitate la un an de aproximativ 80%. Ca rezultat al terapiilor actuale, bazate pe asocierea de ciclofosamidă și corticoterapie, supraviețuirea la 10 ani este de 55% pentru MPA și de 75% pentru GPA.

Deși supraviețuirea acestor pacienți este mult ameliorată, calitatea vieții este nesatisfăcătoare pentru majoritatea dintre ei. Tratamentul, deși extrem de eficient, nu vindecă boala definitiv. Acești pacienți au frecvent recăderi sau o evoluție progresivă spre insuficiență renală, adeseori cu necesitatea hemodializei definitive. La aceste probleme se adaugă și toxicitatea

tratamentului imunosupresor și riscul pentru reacții adverse (infecțiile, cistita hemoragică, neoplaziile).

Latența diagnostică rămâne o problemă la acești pacienți. Frecvent ei au debut cu simptome nespecifice, de tip pseudo-infecțios, diagnosticul fiind întârziat după multiple tratamente antibiotice. Aceste întârzieri pot avea repercursiuni asupra evoluției pacientului, cu insuficiențe severe (renale, hemoragie alveolară difuză) și uneori deces.

De aceea s-au căutat factori predictor ai evoluției bolii. Riscul de recădere nu este uniform între pacienții cu AAV. Un risc crescut au pacienții cu GPA față de cei cu MPA. Predictor ai mortalității includ vârsta înaintată (>50 ani), pANCA, nivelul creatininei la prezentare, severitatea bolii la momentul diagnosticului, hemoragia pulmonară, infecțiile asociate tratamentului.

Bibliografie

1. Wenche Koldingsnes, Hans C. Nossent. *Epidemiology of ANCA associated vasculitis*. : Norsk Epidemiologi, 2008. 18(1):37-48.
2. RA Watts, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Bentham GA. *Epidemiology of vasculitis in Europe*.: Ann Rheum Dis, 2001. 60(12):1156-7.
3. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL. *No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register*. : Rheumatology (Oxford)., 2002. May;41(5):540-9.
4. van de Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. *Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis*.: Lancet, 1985. 1:425-429.
5. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. *Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro*. : Proc Natl Acad Sci U S A, 1990 Jun. 87(11):4115-9.
6. Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. *Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy?* : Arch Intern Med. , 2002 Jul. 162(13):1509-14.
7. J, Jennette. *Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis*. : Kidney International , 2003. 63, 1164–1177
8. A, Davenport. *"False positive" perinuclear and cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody results leading to misdiagnosis of Wegener's granulomatosis and/or microscopic polyarteritis* : Clin Nephrol., 1992 Mar. 37(3):124-30
9. Afeltra A, Sebastiani GD, Galeazzi M, Caccavo D, Ferri GM, Marcolongo R, Bonomo L. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies in synovial fluid and in serum of patients with rheumatoid arthritis and other types of synovitis*. : J Rheumatol. , 1996 Jan. 23(1):10-5.
10. Finkelman JD, Lee AS, Hummel AM, Viss MA, Jacob GL, Homburger HA, Peikert T, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, St Clair EW, Davis JC Jr, McCune WJ, Tibbs AK, Ytterberg SR, Stone JH, Specks U și Group., WGET Research. *ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis*. : Am J Med., 2007 Jul. 120(7):643.e9-14.

11. C Mukhtyar, L Guillevin, M C Cid, et al.: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-317.
12. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992 Mar 15;116(6):488-98.
13. De Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* May 2009;150:670-680.
14. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:955.
15. EUVAS. CYCLOPS. 2007 [cited 2008 March 10]; Available from: <http://www.vasculitis.org/protocols/CYCLOPS.pdf>
16. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO și Group)., EUVAS (European Vasculitis Study. *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial.* : *Ann Intern Med.* , 2009 May. 19;150(10):670-80.
17. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Høglund P, Westman K, Flossmann O, Tesar V, Vanhille P, de Groot K, Luqmani R, Flores-Suarez LF, Watts R, Pusey C, Bruchfeld A, Rasmussen N, Blockmans D, Savage CO, Jayne D și investigators., EUVAS. *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up.* : *Ann Rheum Dis.* , 2012 Jun. 71(6):955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200477.
18. Seror R, Pagnoux C, Ruivard M, Landru I, Wahl D, Rivière S, Aussant S, Mahr A, Cohen P, Mouthon L, Guillevin L și Group., French Vasculitis Study. *Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial.*: *Ann Rheum Dis.* , 2010 Dec. 69(12):2125-30.
19. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:240.
20. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D. *Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis.* : *N Engl J Med*, 2010 Jul. 15;363(3):221-32.
21. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR și Group., European Vasculitis Study. *Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis.* 2010 j.
22. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2180–8.
23. Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Jul; 9(7): 1258-63.
24. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42:1149.
25. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in

- early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2461-9.
26. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomised trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Eng J Med.* 2003;349:36–44.
27. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R și Group., European Vasculitis Study. *EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis.* : *Ann Rheum Dis.*, 2009 Mar. 68(3):310-7. doi: 10.1136/ard.2008.088096.
28. Mahr A, Pagnoux C, Cohen P et al. Treatment of ANCA associated vasculitides: corticosteroids and pulse cyclophosphamide followed by maintenance therapy with methotrexate or azathioprine a prospective multicentre randomised trial (Abstract). *Kidney Blood Press Res.* 2005;28:194.
29. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med.* 2003;114:463–9.
30. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jul;46(7):1087-91.
31. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790.
32. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Oct;46(10):1615-6.
33. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005;143:621.

PROTEINOZA ALVEOLARĂ

Claudia Toma

Proteinoza alveolară este o boală pulmonară difuză caracterizată prin acumularea în spațiile aeriene distale a unui material lipoproteic amorf (constituit din fosfolipide și apoproteine ale surfactantului), ce se colorează PAS (periodic acid-Schiff) pozitiv și care nu modifică arhitectura pulmonară.

Sunt descrise 3 forme:

- Forma congenitală, legată de mutații ale genelor surfactantului, mutații la nivelul receptorului GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor) sau de un defect al transportului membranal al aminoacizilor cationici¹

- Forma dobândită este cea mai frecventă, asociată cu prezența de anticorpi anti GM-CSF care contribuie la disfuncția macrofagică și afectează procesarea surfactantului²
- Forma secundară apare în asociere cu expunere la pulberi (siliciu, aluminiu, etc.), cu boli hematogene sau transplant medular alogenic.

Disfuncția macrofagică conduce la alterarea procesării surfactantului, determinând acumularea de material lipoproteic în alveole ce nu poate fi fagocitat și eliminat de macrofage.

Clinic. Proteinoza apare de obicei între 30 și 50 ani, mai frecvent la bărbați (raport bărbați/femei este de 2/1). Frecvent pacienții au dispnee progresivă de efort, tuse seacă sau cu expectorație "gelatinoasă", dar în circa 1/3 din cazuri pacienții sunt asimptomatici în pofida unor infiltrate alveolare uneori extinse radiologic³.

Examenul fizic poate pune în evidență hipocratism digital și cianoză în cca. 25% din cazuri. Ralurile crepitante se pot ausculta la circa jumătate din pacienți⁴.

Laborator. Frecvent apar policitemie, hipergamaglobulinemie și creșterea LDH⁵. Nivelul proteinelor surfactantului A și D sunt crescute la nivel pulmonar (LBA) și seric^{6,7}. Pot apărea creșteri ale nivelului seric de anticorpi anti GM-CSF⁸.

Radiologic. Radiografia toracică evidențiază opacități bilaterale de tip alveolar, simetrice cu localizare centro-pulmonară, tipic în zonele pulmonare medii și inferioare („aripi de liliac”), uneori cu bronhogramă aerică. Uneori poate apărea un aspect asimetric, unilateral sau nodular⁹. În formele cronice pot apărea zone de fibroză, uneori extinsă, ce poate determina insuficiență respiratorie¹⁰.

Pe HRCT se observă opacități de tip „sticlă mată” distribuite omogen și o îngroșare a septurilor intralobulare și interlobulare cu aspect poligonal, de pavaj („crazy paving”) ¹¹ (fig. 40).

Probele funcționale respiratorii pot identifica volume și debite normale sau un sindrom restrictiv. Factorul de transfer este scăzut³. În formele extinse poate apărea hipoxemia.

LBA. Aspectul tipic al lichidului de LBA este opac sau lăptos (material lipoproteic abundent) și prezența unui număr mare de macrofage care au fagocitat material PAS pozitiv (fig. 41).

Biopsia pulmonară se poate obține transbronșic, prin videotoracoscopie sau prin toracotomie minimă. Arhitectura pulmonară normală este în general păstrată, deși septurile alveolare sunt îngroșate prin hiperplazia pneumocitelor de tip II. În general nu există leziuni inflamatorii sau sunt de mică amploare. Bronhiiolele terminale și alveolele sunt umplute cu un material lipoproteic granular sau floculent ce se colorează în roz la colorația PAS. Macrofagele sunt încărcate cu același material lipoproteic PAS pozitiv.



Figura 40. Aspect HRCT de „crazy paving” la un pacient cu proteinoză alveolară

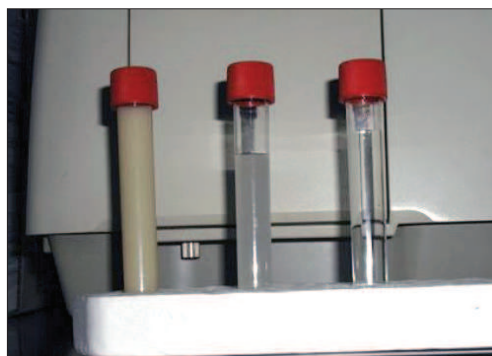


Figura 41. Aspect lăptos al lichidului de lavaj bronhoalveolar la un pacient cu PAP

Examenul de microscopie electronică din fluidul de LBA pune în evidență corpii lamelari alcătuiți din fosfolipide și care derivă probabil din pneumocitele de tip II. Acești corpi pot fi găsiți în alveole, în macrofagele alveolare și în pneumocitele de tip II.

Diagnosticul diferențial include boli cu același aspect radiologic:

- Silicoza
- Pneumonia (Pneumocistis jirovecii, Nocardia)
- Sindromul de detresă respiratorie acută (insuficiență respiratorie fulminantă)
- Pneumonia lipoidă (LBA cu macrofage vacuolizate, încărcate cu material lipidic)
- Pneumonia interstițială acută (Sindromul Hamman-Rich), cu leziuni predominant subpleurale la HRCT și zone de „fagure de miere”

Complicații. Pacienții cu proteinoză alveolară au risc crescut de suprainfecții cu germeni oportuniști (Micobacterii, Nocardia, fungi)^{3,12}.

Tratament. În formele ușoare, asimptomatice, se recomandă monitorizarea pacientului (radiologic și funcțional respirator), fiind descrise cazuri de remisiune spontană. În formele moderate și severe de boală este indicat lavajul pulmonar total. Acesta se efectuează sub anestezie generală, utilizând pentru intubație o sondă endotraheală cu dublu lumen (un plămân este spălat cu 10-20 litri de ser fiziologic la 37° C iar celălalt este ventilat)¹³. După un lavaj terapeutic starea clinică a pacienților se îmbunătățește rapid. Unii pacienți necesită repetarea lavajului după 6-12 luni.

Pentru pacienții care nu răspund la lavajul terapeutic se poate încerca un tratament experimental cu GM-CSF administrat subcutan (răspuns clinic în 48% din cazuri)¹⁴ sau prin nebulizare¹⁵.

Alte tratamente aflate în curs de evaluare sunt: Rituximab¹⁶ și plasmafereza¹⁷.

Nu sunt indicate corticoterapia sistemică sau administrarea de imunosupresoare.

Transplantul pulmonar este indicat la pacienții care nu răspund la lavajul terapeutic repetat. S-au descris cazuri de recidivă a bolii pe plămânul transplantat¹⁸.

Bibliografie

1. Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol*. 2010;135(2):223.
2. Brasch F, Birzele J, Ochs M, Guttentag SH, Schoch OD, Boehler A, Beers MF, Müller KM, Hawgood S, Johnen G. Surfactant proteins in pulmonary alveolar proteinosis in adults. *Eur Respir J*. 2004;24(3):426.
3. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(7):752.
4. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest*. 1998;114(5):1357.
5. Martin RJ, Rogers RM, Myers NM. Pulmonary alveolar proteinosis: shunt fraction and lactic acid dehydrogenase concentration as aids to diagnosis. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117(6):1059.
6. Honda Y, Takahashi H, Shijubo N, Kuroki Y, Akino T. Surfactant protein-A concentration in bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 1993;103(2):496.
7. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, Nagae H, Takahashi H, Akino T, Abe S. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6 Pt 1):1860.
8. Bonfield TL, Russell D, Burgess S, Malur A, Kavuru MS, Thomassen MJ. Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27(4):481.
9. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest*. 1984;85(4):550.
10. Hudson AR, Halprin GM, Miller JA, Kilburn KH. Pulmonary interstitial fibrosis following alveolar proteinosis. *Chest*. 1974;65(6):700.
11. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2009;136(5):1348.
12. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(2):103.
13. Bonella F, Bauer PC, Griesse M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med*. 2011 Dec;105(12):1908-16.

14. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Mezziane M, Czich C, Kavuru MS. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2006;130(1):227.
15. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun;181(12):1345-54.
16. Borie R, Debray MP, Laine C, Aubier M, Crestani B. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1503.
17. Garber B, Albores J, Wang T, Neville TH. A plasmapheresis protocol for refractory pulmonary alveolar proteinosis. *Lung*. 2015 Apr;193(2):209-11. Epub 2015 Jan 4.
18. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest*. 1997;111(5):1457

LIMFANGIOLEIOMIOMATOZA (LAM)

Claudia Toma

Definiție. Limfangioleiomiomatoza (LAM) este o boală pulmonară rară, caracterizată prin proliferarea nonmalignă de fibre musculare netede anormale în pereții vaselor limfatice, vaselor sanguine și căilor aeriene mici și prin proliferarea celulelor epitelioide în jurul structurilor bronho-vasculare.

Epidemiologie. Este o boală rară. Incidența și prevalența nu sunt cunoscute cu certitudine. Afectează cu precădere femeile la vârsta fertilă, iar rasa caucaziană este mai afectată. Poate fi sporadică sau asociată cu scleroza tuberoasă. Incidența formei sporadice este estimată la 1 caz la 400.000 de femei adulte și 30-40% dintre femeile cu scleroză tuberoasă dezvoltă LAM^{1,2}. Majoritatea pacientelor au mutații ale genelor complexului sclerozei tuberoase (TSC): genele TSC1 sau TSC2 în celulele somatice.

Anatomie patologică. Caracteristică este proliferarea multifocală, nodulară a fibrelor musculare netede și celulelor epitelioide perivasculare ce conduce la apariția de chiste la nivelul parenchimului pulmonar și angio-miolipoame renale sau limfangioleiomiomioame mediastinale, retroperitoneale sau pelvine³. Colorațiile imunohistochimice sunt pozitive pentru markeri melancitari (HMB45) și pentru markeri musculari (actina fibrelor musculare netede)⁴.

Clinic. Simptomele cele mai frecvente sunt dispneea progresivă de efort, pneumotoraxul recurent și apariția de colecții chiloase (chilotorax, chilo-peritoneu)^{1,5,6}. Vârsta medie la diagnostic este de 41 ani⁶.

Radiologic. Radiografia toracică standard poate fi normală sau se pot evidenția opacități reticulare, imagini chistice, hiperinflație difuză, pneumotorax sau revărsat pleural (chilotorax)^{6,7}. Tomografia computerizată cu rezoluție

întă (HRCT) identifică la nivel toracic chiste în întreg parenchimul pulmonar cu diametre de 2-40 mm și pereți subțiri (0,1-2 mm) și uneori pneumotorax, chilotorax sau adenopatii mediastinale, iar la nivel abdomino-pelvin prezența de angiomiolipoame renale, limfangioleiomiome retroperitoneale sau pelvine (fig. 42). Cel puțin 10 chiste pulmonare sunt necesare pentru a susține diagnosticul ^{1,6}.

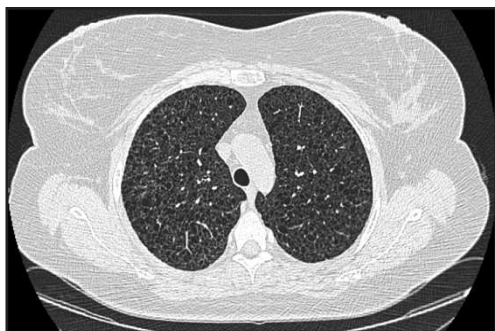


Figura 42. Aspect HRCT chistic la o pacientă cu LAM

Funcțional respirator. Spirometria poate fi normală (57% din cazuri) sau poate evidenția un sindrom obstructiv (34%) sau mixt (9%), iar reversibilitatea la bronhodilatator inhalator a fost observată la 30% dintre paciente⁶. Pletismografia identifică hiperinflație (creșterea CPT și a VR). Factorul de transfer (DLCO) este scăzut, uneori foarte sever⁸. Testul de mers 6 minute și testul de efort cardiopulmonar sunt utilizate pentru monitorizarea toleranței la

efort. Gazometria poate evidenția hipoxemie, iar în fazele avansate și hipercapnie.

Măsurarea nivelului seric al **factorului de creștere endotelial D (VEGF-D)**. O valoare de peste 800pg/mL a VEGF-D este foarte specifică LAM, dar o valoare normală nu poate exclude diagnosticul⁹.

Diagnostic pozitiv. Biopsia pulmonară cu evidențierea proliferării de fibre musculare netede și teste IHC pozitive pentru HMB45 sau actină confirmă diagnosticul de LAM. Biopsia poate fi efectuată transbronșic (pozitivitate în circa 60% din cazuri)¹⁰ sau chirurgical (prin toracotomie minimă sau prin toracoscopie videoasistată). În cazul pacientelor care prezintă multiple chiste pulmonare cu perete subțire la HRCT (>10) asociate cu angioliomiome renale și chilotorax sau chiloperitoneu, biopsia pulmonară nu este necesară¹.

Diagnostic diferențial.

- emfizemul cu sau fără deficit de alfa-1 antitripsina (chiste fără perete)
- histiocitoza cu celule Langerhans (chiste predominant în lobii superiori, prezența de celule Langerhans CD1a pozitive în lavajul bronșiol-alveolar)
- sarcoidoza tipul IV radiologic (ACS crescută, limfocitoză cu raport CD4/CD8 crescut în LBA)
- scleroza tuberoasă asociază manifestări cutanate, crize convulsive, alte tumori benigne extrapulmonare

- boala Birt-Hogg-Dubé (cauzată de mutația genei foliculinei, este asociată cu cancer renal, fibrofoliculoame cutanate, pneumotorax spontan și boală chistică pulmonară)
- pneumonia de hipersensibilitate forma cronică, cu hipereozinofilie periferică și în LBA
- consumul cronic de droguri intravenoase (chiste în lobii superiori și în periferie)^{1,6}

Tratament

Măsurile generale:

- oprirea fumatului
- vaccinare antigripală anuală și antipneumococică
- reabilitare pulmonară
- oxigenoterapia cronică în caz de insuficiență respiratorie cronică
- tratamentul osteoporozei
- sarcina trebuie evitată (agravează boala), însă rămâne la alegerea pacientei
- tratamentele hormonale (inclusiv anticoncepționalele orale) trebuie evitate
- zborul cu avionul s-a considerat a crește riscul de pneumotorax, dar un studiu pe 281 pacienți cu LAM a evidențiat un risc de pneumotorax la pacienții care călătoresc cu avionul de 2,9%, comparativ cu 1,3% pentru cei care călătoresc la sol¹¹.

Tratament bronhodilatator inhalator în caz de obstrucție evidențiată pe spirometrie (se pot utiliza bronhodilatatoare de tipul Beta2-adrenergicelor sau anticolinergicilor). Nu sunt studii care să fi testat eficacitatea corticosteroizilor inhalatori.

Tratamentul pneumotoraxului. Pleureodeza este indicată de la primul episod de pneumotorax (nu constituie o contraindicație pentru transplantul pulmonar, însă crește riscul de sângerare).

Tratamentul chiloraxului. Sunt indicate dieta săracă în grăsimi, substituție de trigliceride cu lanț mediu și manevre chirurgicale de tipul pleurodezei sau evacuării colecțiilor chiloase^{12,13}.

Tratamentul cu inhibitorii de mTOR. Rapamicina (Sirolimus) este un inhibitor al proliferării fibrelor musculare netede prin inhibarea complexului mTOR. Un studiu randomizat pe 89 paciente cu LAM a studiat efectul Sirolimus în doză inițială de 2mg/zi până la obținerea unui nivel plasmatic între 5-15ng/ml timp de 12 luni versus placebo. În grupul tratat cu Sirolimus s-a observat o oprire a declinului VEMS, o creștere a calității vieții, o creștere a CVF și a CRF. În schimb, factorul de transfer (DLCO) și distanța parcursă la testul de mers 6 minute au rămas neschimbate. Reacțiile adverse au fost: mucozită, diaree, greață, hipercolesterolemie, edeme periferice¹⁴.

Tratamentele hormonale, inclusiv castrarea chirurgicală sau chimică, utilizate mult timp nu mai sunt recomandate pentru că nu și-au dovedit eficacitatea. Pacientelor cu declin accelerat al funcției respiratorii li se pot administra progestative (oral sau i.m.) sau hormon eliberator de gonadotropină (GnRH), deși este preferabil ca pacientele să fie incluse în trialuri clinice în centre specializate¹.

Tratamentul angiomiolipoamelor. Angiomiolipoamele mici trebuie monitorizate ecografic. Cele care sângerează necesită embolizare sau trebuie excizate chirurgical.

Transplantul pulmonar. LAM are indicație de transplant pulmonar în situația în care evoluează cu insuficiență respiratorie. Doar 1.1% dintre transplanturile pulmonare sunt efectuate pentru LAM¹⁵. Supraviețuirea posttransplant este de 86% la un an și de 65% la 5 ani¹⁶. S-au descris cazuri de recidivă a LAM pe plămânul transplantat după transplant unipulmonar^{17,18}.

Prognosticul rămâne rezervat, boala evoluând spre insuficiență respiratorie cronică. Media de supraviețuire este de 8-10 ani de la diagnostic¹⁹.

Bibliografie

1. Johnson SR, Cordie JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14–26.
2. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Chest* 1998; 114:1689.
3. Torres VE, Björnsson J, King BF, Kumar R, Zincke H, Edell ES, Wilson TO, Hattery RR, Gomez MR. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis and lymphangiomatous cysts in tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc.* 1995;70(7):641.
4. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Gobbo S, Zamboni G, Chilosi M, Bonetti F. Molecular pathology of lymphangioleiomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Jan;134(1):33-40.
5. Moss J, Avila NA, Barnes PM, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:669.
6. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:105.
7. Crausman RS, Lynch DA, Mortenson RL, King TE Jr, Irvin CG, Hale VA, Newell JD Jr. Quantitative CT predicts the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 1996;109(1):131.
8. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, Ferrans VJ, Moss J. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 1999;115(4):1041.
9. Young L, Lee HS, Inoue Y, et al. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1:445.
10. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, Byrnes S, McCormack FX. Utility of transbronchial biopsy in the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Front Med.* 2012 Dec;6(4):395-405

11. Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM, Fontana JR, Gochuico BR, Avila NA, Moss J. Pneumothorax after air travel in lymphangioleiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. *Chest*. 2009;136(3):665.
12. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, et al. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2003; 123:623.
13. TaveiraDaSilva AM, Jones AM, JulienWilliams P, et al. Effect of Fasting on the Size of Lymphangioleiomyomas in Patients with Lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2015; Jun 11. doi: 10.1378/chest.15-0456
14. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1595.
15. Benden C, Rea F, Behr J, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:1.
16. Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(3):301
17. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(4):714.
18. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV, McCormack FX, Henske EP. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):976.
19. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1254

HISTIOCITOZA CU CELULE LANGERHANS

Claudia Toma

Histiocitoza cu celule Langerhans (HCL) este o boală histiocitară caracterizată cel mai frecvent printr-o leziune litică osoasă unică sau multiplă determinată de infiltrarea cu histiocite.

Anatomie patologică. Histiocitele, alături de limfocite, macrofage și eozinofile pot infiltra orice organ (mai afectate fiind pielea, ganglionii limfatici, plămânul, ficatul, măduva osoasă, hipotalamusul și sistemul nervos central). Histiocitele sunt celule ce derivă din linia monocito-macrofagică și se aseamănă cu celulele Langerhans din piele (exprimă aceleași antigene la suprafață – CD1A, CD207). La microscopie electronică se identifică incluziuni citoplasmice (granule Birbeck sau corpusculi X). Histiocitele se grupează în jurul bronhiolilor mici și a arteriolelor și venulelor, determinând niște leziuni stelate, caracteristice. Nu se cunoaște mecanismul de apariție a fibrozei interstițiale și a chistelor în fazele avansate ale bolii¹.

Epidemiologie. Forma pulmonară de HCL este o boală pulmonară rară interstițială ce apare în principal la adulții tineri (între 20 și 40 ani), mai ales caucazieni și cu frecvență egală între sexe. Incidența exactă rămâne necunoscută; sunt raportări de 5% dintre biopsiile pulmonare efectuate pentru pneumopatie interstițială difuză². Nu s-a demonstrat nicio predispoziție genetică, ocupațională sau geografică. Aproape toți pacienții au istoric de fumat.

Clinic. Manifestările clinice depind de localizarea bolii: în circa 55% din cazuri boala este localizată la un singur organ, iar în restul cazurilor boala este multisistemică³. Într-o analiză retrospectivă a 1741 pacienți, 10% dintre aceștia aveau afectare pulmonară³. Simptomele frecvente sunt tusea seacă, durerea toracică și dispneea. Uneori pot apărea febră, scădere ponderală sau hemoptizie. Între 15 și 25% din pacienți au pneumotorax recurent⁴. Circa 15% dintre pacienți au diabet insipid prin afectare hipotalamică, iar între 4 și 20% au afectare osoasă.

Radiologic. Radiografia toracică și tomografia computerizată toracică cu rezoluție înaltă (HRCT) pot evidenția micronoduli stelați (2-10mm), opacități reticulare și chiste, leziuni cu predominanță la nivelul zonelor superioare și medii (cruță sinusurile costo-frenice)⁵. HRCT seriate sugerează o evoluție a nodulilor spre formare de chiste cu pereți subțiri și forme atipice⁶ (fig. 43).

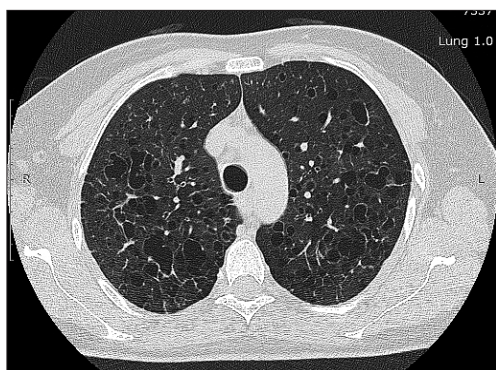


Figura 43. Imagine HRCT la o pacientă de 39 de ani, fumătoare

Explorare funcțională respiratorie. În general, CPT și debitele expiratorii sunt normale. În formele de HCL cu predominanță a micronodulilor testele funcționale sunt normale sau apare un sindrom restrictiv. În formele cu predominanță a chistelor factorul de transfer este scăzut, putând apărea atât sindrom restrictiv, cât și obstructiv (uneori reversibil la bronhodilatatoare inhalatorii)^{7,8}.

Diagnostic pozitiv. Lavajul bronhiolo-alveolar în care se identifică peste 5% celule Langerhans (CD1a pozitive) este înalt sugestiv de HCL (un procent mai mic nu exclude boala)⁹. În cazul în care diagnosticul nu este susținut de aspectul radiologic și de LBA, o biopsie pulmonară transbronșică sau chirurgicală (toracotomie minimă sau videoasistată) este necesară. Celulele Langerhans se recunosc prin colorația specifică pentru proteina S-100 și sunt CD1a pozitive¹⁰⁻¹².

Diagnostic diferențial

- emfizem cu sau fără deficit de alfa-1 antitripsină (chistele cu perete inaparent)
- limfangiolemiomatoză (predominant femei)
- pneumonie cronică eozinofilică (hipereozinofilie periferică și în LBA)
- pneumonită de hipersensibilitate (formă cronică)
- sarcoidoză (ACS mărită, limfocitoză cu raport CD4/CD8 crescut în LBA)

Tratament**Măsurile generale.**

- Oprirea fumatului¹³
- Tratament bronhodilatator inhalator în caz de obstrucție evidențiată pe spirometrie
- Reabilitare respiratorie

Tratamentul pneumotoraxului. Pneumotoraxul necesită pleurodeză încă de la primul episod (aceasta nu constituie o contraindicație pentru un eventual transplant pulmonar ulterior, însă au risc crescut de sângerare).

Tratamentele imunosupresoare.

- corticoterapia sistemică se poate încerca, deși nu sunt studii randomizate
- chimioterapice de tipul vinblastinei, metotrexatului, ciclofosfamidei, etoposidului sau cladribinei se pot încerca în caz de dispnee progresivă sub corticoterapie sistemică sau afectare multisistemică (date limitate)¹⁴⁻¹⁷.

Transplantul pulmonar este indicat în caz de boală progresivă fără răspuns la tratamentele imunosupresoare și insuficiență respiratorie cronică. S-au descris cazuri de recidivă pe plămânul transplantat^{18,19}.

Prognostic. Pacienții minim simptomatici au un prognostic bun. Frecvent pacienții dezvoltă insuficiență respiratorie sau hipertensiune pulmonară secundară. HCL crește riscul de neoplazii^{1,20}.

Bibliografie

1. Fukuda Y, Basset F, Soler P, Ferrans VJ, Masugi Y, Crystal RG. Intraluminal fibrosis and elastic fiber degradation lead to lung remodeling in pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). *Am J Pathol.* 1990;137(2):415
2. Histiocyte Society. Langerhans cell histiocytosis- Evaluation and Treatment Guidelines. 2009.
3. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, Henter JI, Janka-Schaub G, Ladisch S, Ritter J, Steiner M, Unger E, Gadner H, DALHX- and LCH I and II Study Committee. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(2):228
4. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest.* 2004;125(3):1028.
5. Kulwiec EL, Lynch DA, Aguayo SM, Schwarz MI, King TE Jr. Imaging of pulmonary histiocytosis X. *Radiographics.* 1992;12(3):515.
6. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology.* 1997;204(2):497

7. Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):426.
8. Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, Ferrans VJ, Crystal RG. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(2):406
9. Baqir M, Vassallo R, Maldonado F, Yi ES, Ryu JH. Utility of bronchoscopy in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013 Oct;20(4):309-12.
10. Ornvold K, Ralfkiaer E, Carstensen H. Immunohistochemical study of the abnormal cells in Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis x). *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1990;416(5):403.
11. Harari S, Torre O, Cassandro B et al. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respiratory Medicine*. 2012; 106: 1286e-1292e.
12. Baqir, Misbah B, Vassallo R, Maldonado F et al. Utility of bronchoscopy in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 2013; 20 (4):309-312.
13. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest*. 1999; 115 (5): 1452.
14. Schönfeld N, Frank W, Wenig S, Uhrmeister P, Allica E, Preussler H, Grassot A, Loddenkemper R. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration*. 1993;60(1):38
15. Tsele E, Thomas DM, Chu AC. Treatment of adult Langerhans cell histiocytosis with etoposide. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(1):61.
16. Aerni MR, Aubry MC, Myers JL, Vassallo R. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in a non-smoker. *Respir Med*. 2008;102(2):316
17. Epaud R, Ducou Le Pointe H, Fasola S, Ploussard S, Delestrain C, Sileo C, Donadieu J. Cladribine improves lung cysts and pulmonary function in a child with histiocytosis. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):831-3. Epub 2014 Nov 13.
18. Gabbay E, Dark JH, Ashcroft T, Milne D, Gibson GJ, Healy M, Corris PA. Recurrence of Langerhans' cell granulomatosis following lung transplantation. *Thorax*. 1998;53(4):326
19. Habib SB, Congleton J, Carr D, Partridge J, Corrin B, Geddes DM, Banner N, Yacoub M, Burke M. Recurrence of recipient Langerhans' cell histiocytosis following bilateral lung transplantation. *Thorax*. 1998;53(4):323.
20. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2012; 13(9): 1309-1322.

PNEUMONITA INTERSTIȚIALĂ LIMFOCITARĂ (LIP)

Ionela Belaconi

Pneumonita interstițială limfocitară (limfoidă, LIP) este o boală rară care se caracterizează prin infiltrarea interstițiului pulmonar și alveolelor cu limfocite (de obicei limfocite B și T mature) și alte elemente ale sistemului limforeticular.

Epidemiologie. Incidența nu este cunoscută. Afectează cu precădere femeii între a 4 și a 7 decadă, vârsta medie de debut fiind de 55 ani¹. Se

asociază cu disproteinemii (gammapatii monoclonale, hipogammaglobulinemie etc), sau cu boli cu afectare a imunității ca sindromul Sjogren (25% din cazuri), miastenia gravis, ciroza biliară primitivă, lupus eritematos sistemic, tuberculoză, infecția cu virus Epstein-Barr, infecția HIV, transplant alogenic de măduvă osoasă etc².

Clinic. Debutul este insidios cu tuse (71%), dispnee progresivă (61%), febră (10%), scădere ponderală (16%), toracalgii (6%), artralгии². Examenul fizic decelează în mai puțin de 10% din cazuri unghii hipocratice, iar examenul fizic pulmonar decelează raluri crepitante fine. Alte anomalii pot apărea în cazul asocierii cu alte boli subiacente (adenopatii periferice, hepatosplenomegalie, keratoconjunctivita sicca).

Funcțional respirator. Afectarea funcțională pulmonară este cel mai frecvent de tip restrictiv cu scăderea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară. Poate apărea hipoxemie.

Radiologic. Radiografia toracică standard este frecvent nespecifică. Atât pe radiografie cât și pe HRCT pot apărea multiple opacități bazale bilaterale de tip reticular și nodular. Pe măsură ce boala progresează pot apărea leziuni în sticlă mată sau condensări pulmonare cu bronhogramă aerică. Frecvent în LIP sunt întâlnite chisturi cu pereți subțiri de 1-3 cm în diametru (60-80% din cazuri). Prezența revărsatului pleural, a adenopatiilor și a opacităților tumorale sugerează malignitatea - limfomul pulmonar^{3,4} (fig. 44 și 45).

Diagnosticul pozitiv. Lavajul bronhioloalveolar la pacienții cu LIP arată o alveolită limfocitară, predominant CD4 pozitivă, fără caracteristici monoclonale. Biopsia pulmonară, necesară pentru diagnostic în aproape toate cazurile, evidențiază un infiltrat interstițial masiv cu limfocite și plasmocite.

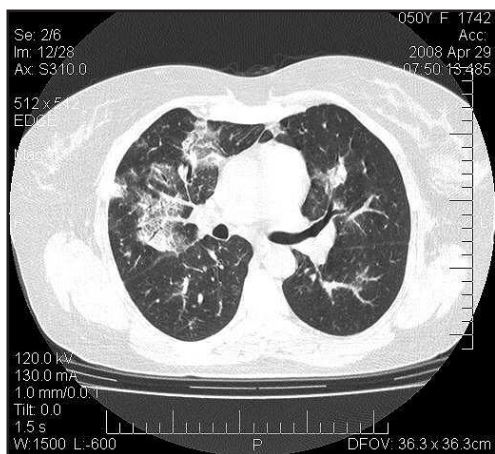


Figura 44. Opacități în geam mat și opacități reticulare bilaterale la o pacientă cu pneumonită interstițială limfocitară

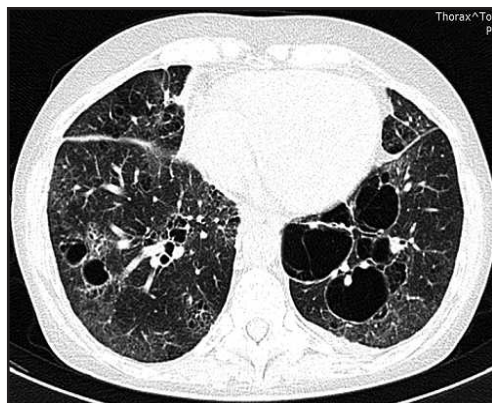


Figura 45. Multiple imagini chistice de diferite dimensiuni la o pacientă cu pneumonită interstițială limfocitară, care ulterior a evoluat spre limfom

Uneori pot fi decelate granuloame non-necrotizante – foliculi limfoizi cu centrii germinali, de obicei cu distribuție perilimfatică⁵. Pot asocia focare de pneumonită în organizare și infiltrat alveolar. Proliferarea limfoidă este policlonală, în interstițiu predominând limfocitele T, limfocitele B fiind mai ales limitate la centrele germinale.

Diagnostic diferențial. Cel mai important diagnostic diferențial este cu o afecțiune malignă⁶.

- Limfom primitiv pulmonar
- Granulomatoza limfomatoasă
- Pseudolinfomul - masă tumorală localizată, unică sau multiplă, cu aceleași caracteristici histopatologice cu LIP
- Pneumonita interstițială nespecifică
- Pneumonita de hipersensibilitate

Unele cazuri diagnosticate inițial ca LIP sunt reclasificate în timp ca limfom cu malignitate scăzută.

Tratamentul nu este bine definit. Acesta se face cu corticosteroizi sau în combinație cu alte medicamente imunosupresive (ciclofosamidă, metotrexat, azatioprină, ciclosporină). S-au descris și cazuri cu remisiune spontană. Supraviețuirea medie la acești pacienți este de 11,5 ani⁷. Aproximativ o treime dintre pacienți evoluează spre fibroză pulmonară. Aproximativ 5% dintre pacienții cu LIP evoluează în timp spre limfom. Decesul se datorează fibrozei pulmonare cu insuficiență respiratorie, infecțiilor bacteriene, bolilor subiacente sau malignității.

Bibliografie

1. Schwartz M, King T. Interstitial lung disease. Fifth edition, 2011
2. Costabel U, du Bois RM, Egan JJ. Diffuse Parenchymal Lung Disease. 2007
3. Johkoh T1, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, Honda O, Nakamura H. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. Radiology. 1999 Aug;212(2):567-72.
4. Ichikawa Y1, Kinoshita M, Koga T, Oizumi K, Fujimoto K, Hayabuchi N. Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia: CT features. J Comput Assist Tomogr. 1994 Sep-Oct;18(5):745-8.
5. Tian X, Yi ES, Ryu JH Lymphocytic interstitial pneumonia and other benign lymphoid disorders Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine [2012, 33(5):450-461]
6. Cottin V, Cordier JF, Richeldi L. Orphan Lung Disease - A clinical guide to rare lung disease. 2015
7. Du Bois RM, Richeldi L. Interstitial Lung Diseases. European Respiratory Monograph; ISSN 1025-448x. 2009

PNEUMONIILE EOZINOFILICE (PE)

Ariadna Petronela Fildan, Daniel Trăilă, Elena Danteș, Voicu Tudorache

Definiție. Pneumoniile eozinofilice (PE) reprezintă un grup distinct de afecțiuni pulmonare care au în comun prezența infiltratelor eozinofilice, modelele clinico-radiologice distincte și contextul etiologic caracterizând mai multe entități ce includ pneumoniile eozinofilice idiopatice, pneumoniile eozinofilice secundare și un grup de boli pulmonare în care poate fi întâlnit un grad de eozinofilie¹ (tabelul 24).

Tabelul 24. Clasificarea pneumoniilor eozinofilice

Pneumonii eozinofilice idiopatice
- Pneumonii eozinofilice idiopatice solitare - Pneumonia eozinofilică cronică - Pneumonia eozinofilică acută - Pneumonie eozinofilică în sindroame sistemice - Sindromul Churg–Strauss - Sindromul hipereozinofilic idiopatic
Pneumonii eozinofilice secundare
- Pneumoniile eozinofilice parazitare - Pneumonii eozinofilice de alte cauze infecțioase - Pneumoniile eozinofilice induse medicamentos/radioterapie - Aspergiloză bronhopulmonară alergică
Sindroame pulmonare posibil asociate cu eozinofilie
Pneumonia în organizare, Astm, Fibroza pulmonară idiopatică, Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans, Neoplazii

Diagnosticul de pneumonie eozinofilică presupune asocierea *infiltratelor pulmonare* obiectivate imagistic, la un *nivel crescut al eozinofilelor* în sânge și/sau în lichidul de lavaj bronhioloalveolar (LBA)².

Prezența *eozinofiliei periferice* ($>500/\text{mm}^3$) poate da indicii importante asupra etiologiei PE, dar nu este suficientă pentru a susține natura eozinofilică a opacităților pulmonare^{2, 3}. De aceea, de câte ori este posibil, trebuie efectuat lavajul bronhioloalveolar, o procedură minim invazivă, în prezent accesibilă la scară largă. Dacă nivelul de *eozinofile din LBA* este $> 25\%$ (normal $< 1\%$), se susține un diagnostic pozitiv de PE. În cazul în care, din diferite motive, nu se poate efectua un lavaj bronhioloalveolar, în prezența unui nivel al eozinofilelor în sângele periferic de $> 1500/\text{mm}^3$, asociat unui tablou clinico-radiologic tipic, se poate afirma, cu mare probabilitate, diagnosticul de PE³.

Examenul histologic al biopsiei pulmonare chirurgicale poate fi considerat „gold standard” pentru diagnostic, dar rareori se recurge la această manevră, deoarece PE este recunoscută utilizând tehnici mai puțin invazive. Biopsia pulmonară transbronșică poate, de asemenea, să fie utilă în diagnostic, cu mențiunea că mărimea mică a fragmentelor recoltate nu este întotdeauna suficientă pentru a afirma faptul că infiltratul eozinofilic reprezintă principala modificare patologică, și nu doar o modificare adițională în cadrul altui diagnostic².

Odată stabilit diagnosticul de PE, următorul pas îl reprezintă documentarea amănunțită a **etiologiei**, întrucât identificarea și tratarea (sau îndepărtarea) agentului cauzal este deseori suficientă în stoparea evoluției bolii, făcând inutile alte proceduri sau tratamente^{1,2}.

Diagnosticul etiologic al PE presupune un examen clinic complet, la care se adaugă investigațiile paraclinice:

- istoric medical bine documentat: astm, rinită, sinuzită, alergii, atopii, vasculite, neoplazii (incluzând chimio- sau radioterapia), fibroză pulmonară, histiocitoză X, călătorii în țări cu boli parazitare endemice, fumat sau expunere la noxe, medicamente sau droguri
- examen fizic complet, care poate să pună în evidență implicarea altor organe: tegumente, inimă, rinichi, tract digestiv, aparat musculo-scheletal, sistem nervos
- investigații de laborator: hemoleucogramă, biochimie, IgE totale și specifice, precipitine pentru *Aspergillus*, ANCA, investigații parazitologice (serologie, urină, examen coproparazitologic)
- HRCT - poate aduce informații suplimentare importante pentru diagnosticul etiologic
- examen ORL: radiografie de sinusuri, examenul secreției nazale și/sau biopsie de mucoasă nazală
- electroneuromiografie, biopsii de nervi periferici și/sau musculare sau tegumentare – dacă sunt prezente simptome neuromusculare și există suspiciunea de vasculite sistemice.

Stabilirea rapidă a unui diagnostic etiologic înaintea instituirii corticoterapiei este de maximă importanță, întrucât aceasta, deși aduce beneficii imediate în îmbunătățirea stării generale, are dezavantajul de a elimina rapid alte modificări care ar putea contribui la identificarea agentului cauzal al PE².

Pneumonia eozinofilică cronică idiopatică (PEC)

Este o pneumonie eozinofilică de etiologie neprecizată, cu debut subacut și cu durată îndelungată a leziunilor pulmonare¹ (> 1 lună). Tipic, afectează femeile astmatice nefumătoare de vârstă medie, dar se poate întâlni și la indivizi non-astmatici⁴. În antecedentele acestor pacienți putem întâlni, în procente variate, istoric de atopii (50%), rinită alergică (24%), sinuzită cronică

(20%), polipoză nazală (13%), alergii medicamentoase și urticarii (10%) sau eczemă (5%)⁵. Incidența și prevalența, dar și cauzele și mecanismele acestei afecțiuni rămân necunoscute.

Modificările patologice constau în infiltrate alveolare difuze cu eozinofile, dar și cu macrofage și celule gigante multinucleate dispersate, care pot să conțină și granulații eozinofilice sau cristale Charcot-Leyden. Uneori pot fi observate „microabcese eozinofilice”, constituite din focare de eozinofile necrozate înconjurate de macrofage și celule epitelioide. Se pot asocia infiltrate inflamatorii interstițiale, dopuri de mucus în căile aeriene mici, dar și vasculită non-necrotizantă a arteriolelor și venulelor, cu minimă infiltrare a peretelui vascular^{1,2}.

Manifestările clinice sunt progresive, se întind pe săptămâni sau luni, principalele simptome fiind dispneea, tusea, durerile toracice, deseori asociate cu manifestări sistemice: febră, scădere ponderală, astenie fizică, anorexie și transpirații nocturne. Examenul fizic poate releva raluri crepitante, wheezing, uneori hipoxemie. Ocazional au fost raportate manifestări extratoracice de tipul pericarditei, enteritei eozinofilice, diareei, sindroamelor de citoliză hepatică, artralgiiilor, nodulilor cutanați⁵.

Investigații și diagnostic

- Eozinofilia (>10%) și markerii inflamatori cu valori crescute sunt frecvent întâlnite în cadrul PEC. IgE totale serice pot fi crescute în jumătate din cazuri⁵.
- Radiologic: opacități multiple, periferice, situate predominant în câmpurile pulmonare superioare, frecvent bilateral, imprecis delimitate, cu densități diferite, variind de la sticlă mată la consolidare, realizând aspectul de „image fotografică negativă de edem pulmonar”⁶.
- HRCT: îngroșări septale, opacități în bandă, paralele cu peretele toracic, sau adenopatii mediastinale.
- LBA: eozinofilia alveolară (de obicei > 40%)², criteriu de diagnostic al PEC.
- Probele funcționale respiratorii: disfuncție ventilatorii de tip obstructiv sau restrictiv. Hipoxemia și un DLCO scăzut au fost raportate în jumătate din cazuri⁵.

Evoluția naturală a PEC este incomplet cunoscută. Rezoluția spontană este posibilă la > 10% din pacienți. Rareori evoluează spre fibroza pulmonară difuză ireversibilă și rareori spre deces. Corticoterapia este extrem de eficientă în amendarea manifestărilor clinice, biologice și radiologice, dar recidivele după întreruperea tratamentului sunt frecvente.

Tratamentul inițial

- Pentru majoritatea pacienților cu PEC: prednison oral în doză inițială de 0.5 mg/kg/zi, menținută timp de 2 săptămâni după dispariția

completă a simptomelor și a anomaliilor radiologice. Doza poate fi apoi redusă la 0.25 mg/kg/zi, terapia continuând pentru încă 8 săptămâni.

- La pacienții cu boala rapid progresivă și insuficiență respiratorie, este indicată utilizarea dozelor mari de corticosteroizi intravenos (metil-prednisolon 250 mg la 6 ore, 3-5 zile), înainte de inițierea tratamentului oral.

Răspunsul la corticoterapie este rapid și spectaculos, cu ameliorarea simptomelor (la 80% din pacienți în primele 48 de ore de tratament⁷), reducerea marcată sau dispariția anomaliilor radiologice (anomaliile CT pot persista timp de câteva săptămâni sau luni după normalizarea aspectului radiografic pulmonar), scăderea eozinofiliei periferice și îmbunătățirea funcțională pulmonară. Rezoluția completă a simptomelor și a anomaliilor radiografice se produce după 14 zile la majoritatea pacienților, și după o lună la aproape toți pacienții⁸.

Durata terapiei și prognosticul pe termen îndelungat. Scopul terapiei de întreținere este de a controla boala cu cea mai mică doză necesară de glucocorticoizi, cu limitarea evenimentelor adverse legate de tratament. Deși doza și durata tratamentului este individualizată, o încercare de a opri tratamentul este rezonabilă după 6-9 luni, cu scăderea dozei de prednison cu 5 mg la fiecare patru săptămâni până la încetarea completă a tratamentului. Un regim alternativ la două zile poate fi de asemenea utilizat atunci când doza de prednison este ≤ 15 mg/zi. Cu toate acestea, un studiu a constatat că trei sferturi dintre pacienți au necesitat tratament corticosteroid prelungit, cu o durată medie de 19 luni⁸. Astfel, cei mai mulți pacienți necesită tratament pe termen lung (unul sau mai mulți ani, sau terapie pe tot parcursul vieții)⁹.

Tratamentul recidivelor. Recidivele simptomatice sau radiologice sunt frecvente (50-80% din cazuri), fie după oprirea tratamentului, sau, mai puțin frecvent, în perioada reducerii progresive a dozei de corticosteroizi⁸. Recidivele pot apărea după câteva luni sau ani de la episodul inițial, astfel încât corticoterapia este ocazional continuată pe durată nelimitată.

În gestionarea recidivelor, doza de prednison trebuie crescută la cel puțin 40 mg/zi și menținută timp de 1-2 săptămâni după obținerea controlului simptomelor. Ulterior, doza se reduce la 20 mg/zi și continuată timp de încă 4 săptămâni. În prezența unei evoluții favorabile, doza este redusă progresiv cu 5 mg la fiecare 2-3 săptămâni până la doza care menține controlul complet al bolii. În acest moment (de obicei, la o doză ≤ 15 mg/zi), se poate opta pentru:

- menținerea dozei pentru o perioadă nedeterminată de timp;
- încercarea de a reduce doza de prednison oral prin trecerea la un regim alternativ la două zile;
- asocierea corticoterapiei inhalatorii poate permite reducerea dozei de întreținere orală⁹, recidivele PEC fiind raportate a fi mai rare la pacienții

astmatici cu tratament corticosteroid inhalator după întreruperea corticoterapiei orale^{4,10}.

Important, recidiva nu indică eșecul tratamentului, un prognostic mai sever, sau morbiditate mai mare. Pacienții cu PEC continuă să fie steroid-receptivi, răspunzând la corticoterapie în doze similare cu cele anterioare recidivei.

Prognostic. Pentru majoritatea pacienților prognosticul este excelent, în ciuda recidivelor frecvente și ocazional a necesității unui tratament prelungit. Obstrucția aeriană fixă poate apărea la unii pacienți, dar de obicei nu prezintă semnificație clinică¹¹. La pacienții controlați terapeutic ce experimentează recădere neașteptată sau necesită doze mai mari de glucocorticoizi pentru menținerea controlului bolii, trebuie considerată posibilitatea dezvoltării altei patologii eozinofilice (sindrom Churg-Strauss sau sindrom hipereozinofilic)¹².

Pneumonia eozinofilică acută idiopatică (PEA)

Este cea mai dramatică formă de pneumonie eozinofilică, prezentându-se prin insuficiența respiratorie acută febrilă, asociată cu infiltrate pulmonare difuze și eozinofilie alveolară¹³, în absența etiologiei infecțioase, a expunerii la droguri sau a altor cauze cunoscute de eozinofilie pulmonară. Sunt afectați preponderent adulții de sex masculin, în decada a treia de vârstă, fumători, în special cei cu debut recent al fumatului și fără istoric de astm¹⁴.

Modificările patologice constau în prezența de infiltrate eozinofilice la nivel alveolar, interstițial, bronșioar și al bronhiilor, edem alveolar și distrugerea spațiilor alveolare¹⁵.

Manifestările clinice constau în dispnee, tahipnee, tuse, dureri toracice, febră, cu debut acut și evoluție fulminantă¹⁵, adesea fiind încadrate ca SDRA. Crepitațiile și hipoxemia refractară completează tabloul clinic sever al PEA, insuficiența respiratorie poate fi cauza unui deces rapid². Nu au fost descrise manifestări extrapulmonare.

Investigații și diagnostic

- Eozinofilia periferică este absentă în debutul PEA, cel mai frecvent întâlnită fiind leucocitoza cu creșterea PMN. Nivelul eozinofilelor crește ulterior², pe parcursul următoarelor zile de evoluție, aceasta fiind un indiciu important pentru diagnostic.
- Radiologic: infiltrate alveolare și interstițiale bilaterale, însoțite în 2/3 din cazuri de revărsate pleurale minime bilaterale^{6,15}, mimând edemul pulmonar cardiogen.
- HRCT evidențiază opacități în geam mat sau consolidări, îngroșări ale septurilor interlobulare și noduli imprecis conturați⁶.
- Eozinofilia alveolară (>25%) prezentă în LBA este esențială pentru diagnostic, din moment ce eozinofilele periferice înregistrează valori normale inițial.

- Examenul citologic al lichidului pleural evidențiază un nivel crescut al eozinofilelor, cuprins între 10–50%^{6,15}.

Pentru un diagnostic de PEA au fost stabilite următoarele **criterii**:

- (1) debut acut al manifestărilor respiratorii (<30 zile);
- (2) febră;
- (3) infiltrate bilaterale difuze pe radiografia pulmonară;
- (4) hipoxemie severă ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ sau $\text{SaO}_2 < 90\%$ sau $\text{FiO}_2 < 300$);
- (5) eozinofilie pulmonară (>25% eozinofile în LBA sau pneumonie eozinofilică la biopsia pulmonară);
- (6) absența unei cauze cunoscute (expunere la infecții sau droguri)^{2,14}.

Evoluția este, de obicei foarte severă, impunând internarea într-o secție de terapie intensivă și ventilație mecanică¹⁴. Deși rezoluția spontană este posibilă, aceasta nu poate fi prezisă la debutul bolii.

Spre deosebire de PEC, forma acută nu se însoțește de recidive¹⁶.

Tratament

Corticoterapia este indicată tuturor pacienților. Răspunsul la tratament este dramatic, cu prevenirea sau remiterea insuficienței respiratorii la majoritatea cazurilor, absența răspunsului terapeutic impunând reconsiderarea diagnosticului¹⁴.

Doza și modul de administrare sunt ghidate de gradul disfuncției respiratorii la prezentare. În prezența insuficienței respiratorii tratamentul este inițiat cu metilprednisolon (60-125 mg/6 ore) până la dispariția manifestărilor respiratorii (de obicei în 1-3 zile); în cazurile fără insuficiență respiratorie se începe direct cu prednison oral (40-60 mg/zi)¹⁵.

Prednisonul oral în doză de 40-60 mg/zi este continuat pentru 2-4 săptămâni după rezoluția simptomelor și anomaliilor radiologice, care se remit între 2 și 6 săptămâni. Doza poate fi apoi redusă cu 5 mg pe săptămână până la întreruperea completă a tratamentului.

În mod obișnuit se obține normalizarea completă a radiografiei, a funcției pulmonare și a lavajului bronhioloalveolar. Nu sunt descrise recidive după întreruperea corticoterapiei spre deosebire de PEC¹⁷.

Bibliografie

1. V. Cottin, J.-F. Cordier. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005; 60: 841–87.
2. Costabel U, duBois RM, Egan JJ (eds) Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Prog Respir Res*. Basel, Karger 2007, vol 36, pp 238-243.
3. Velay B, Pages J, Cordier JF, Brune J Hypereosinophilie du lavage bronchoalveolaire. Valeur diagnostique et correlations avec l'eosinophilie sanguine. *Rev Mal Respir* 1987;4:257-260.
4. Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest* 1993; 103:162.
5. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:299-312.

6. Cordier JF. Eosinophilic pneumonias; in Schwarz MI, King TE (eds): Interstitial Lung Disease, ed 4. Hamilton, Decker, 2003, pp 657-700.
7. Pearson DJ, Rosenow EC: Chronic eosinophilic pneumonia (Carrington's). A follow-up study. Mayo Clin Proc 53:73–78, 1978.
8. Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1988; 67:154.
9. Minakuchi M, Niimi A, Matsumoto H, et al: Chronic eosinophilic pneumonia: Treatment with inhaled corticosteroids. Respiration 70:362–366, 2003.
10. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? Eur Respir J 2003; 22: 8–13.
11. Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. Eur Respir J 1997; 10:286.
12. Golstein MA, Steinfeld S. Chronic eosinophilic pneumonia followed by Churg-Strauss syndrome. Rev Rhum Engl Ed 1996; 63:624.
13. V. Cottin. Idiopathic eosinophilic pneumonias. Eur Respir Mon 2011; 54: 118–139.
14. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1235–1239.
15. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, et al: Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 75:334–342, 1996.
16. Shorr A, Scoville S, Cersovsky S, Shanks G, Ockenhouse C, Smoak B, Carr W, Petrucelli B. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. Jama 2004;292:2997-3005.
17. Jantz MA, Sahn SA. Corticosteroids in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 1999; 60:1079.

HEMOSIDEROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Elena Danteș, Ariadna Petronela Fildan

Definiție. Hemosideroza pulmonară idiopatică (IPH) este o afecțiune rară, cu debut frecvent în copilărie, caracterizată prin episoade recurente de hemoragie alveolară fără cauză evidentă, cu evoluție posibilă spre fibroză pulmonară¹.

Epidemiologie. Incidența bolii nu este bine cunoscută, studiile indicând valori între 0,24‰ de copii în Suedia și 1,09 ‰ în România^{2,3}. Majoritatea cazurilor (80%) sunt diagnosticate înaintea împlinirii vârstei de 10 ani. La adult boala este raportată mai frecvent la bărbații între 20 și 40 de ani.

Etiopatogenia bolii nu este cunoscută dar sunt luați în considerare factorii ereditari și alergici incluzând hipersensibilitatea la gluten, asocierea cu boala celiacă. Prezența fierului liber, rezultat din degradarea hemoglobinei de către macrofagele alveolare induce injurie locală cu evoluție spre fibroză⁴.

Manifestări clinice. Episoade recurente de hemoptizie, de intensitate variabilă, însoțite sau nu de dispnee progresivă de efort. Debutul bolii poate fi acut sau insidios, iar formele cronice evoluează cu anemie, fibroză și insuficiență respiratorie. Examenul clinic poate evidenția paloare, cianoză, degete hipocractice, crepitante bazele, dar exclude alte modificări extrapulmonare^{1,2,3}.

Biologic: anemie hipocromă hiposideremică (frecvent severă și recidivantă după tratament) și nivele crescute de feritină serică (fierul din macrofagele alveolare stimulează producția de feritină de care se leagă, formând complexe de hemosiderină, care nu participă la hematopoieză). Reticulocitoza este pasageră, iar testul pentru hemoragii oculte se poate pozitiva (înghițire spute hemoptice). Funcția renală este normală. Testele serologice sunt negative pentru colagenoze și vasculite ANCA asociate^{4,5}.

Explorarea funcțională respiratorie evidențiază disfuncție de tip restrictiv, iar DLCO poate fi crescut în timpul episoadelor acute dar scade odată cu instalarea fibrozei.

Radiografia toracică arată infiltrate alveolare identificate pe HRCT ca zone de “geam mat”, uni sau bilaterale, cu intensitate și întindere dependente de gradul de hemoragie alveolară. Aspectul de “fagure de miere” frecvent localizat în zonele posterioare și laterobazale pulmonare presupune o evoluție îndelungată a IPH⁵.

LBA ținut în zonele cu modificări radiologice sau la nivelul lobarei medii evidențiază lichid cu aspect hemorgic macroscopic, iar în citologie apar macrofage încărcate cu hemosiderină, colorația Perls fiind intens pozitivă.

Biopsie pulmonară. În cazurile avansate de IPH, din cauza hemosiderozei plămânii au un aspect maroniu. Caracteristic dar nespecific, alveolele conțin numeroase hematii după o hemoragie recentă sau numeroase macrofage încărcate cu hemosiderina. Alveolele au pereți îngroșați iar pneumocitele de tip II sunt crescute în număr. Leziunile de capilarită/vasculită sau cele de tip granulomatous, depunerile de complexe imune circulante sunt absente⁵.

Diagnosticul pozitiv de IPH (suspicionat pe baza hemoptiziei recidivante, sindromului anemic prin deficit de fier, infiltratelor pulmonare alveolare și macrofagelor încărcate cu hemosiderină în spută sau LBA) se bazează pe excluderea, în principal clinică și serologică, a altor cauze de hemoragie alveolară din vasculitele sistemice (ex. granulomatoză cu poliangită, sindrom Behcet, poliangită microscopică, purpura Henoch-Schonlein) sau colagenoze (lupus eritematos sistemic, sindrom Goodpasture, boală mixtă de țesut conjunctiv, capilarita pulmonară izolată ANCA pozitivă, polimiozită), cele secundare expunerii la medicamente și alte noxe respiratorii (antagonisti de TNF alpha, amiodarona, cocaine, izocianati).

Diagnosticul diferențial al IPH se face în special cu afecțiuni ce prezintă modificări radiologice miliare și/ sau imagini în „sticlă mată“, ca tuberculoza miliară, pneumopatii interstițiale, microlitiaza alveolară și cu afecțiuni sistemice care asociază hemoragia alveolară. De asemenea trebuie excluse alte cauze de anemie, tulburări de coagulare și boli autoimune sau afecțiuni cardiace. Etiologia infecțioasă, virală sau bacteriană, inclusiv infecțiile oportuniste la persoane cu deficite imune, poate fi discutată.

Evoluția IPH este deseori severă, în special la copii. Supraviețuirea este variabilă, adulții având un prognostic mai bun. Unele cazuri se remit spontan, altele evoluează către cronicizare cu instalarea fibrozei pulmonare (prin hemosideroză), iar în alte cazuri decesul apare prematur prin hemoptizii masive sau tardiv ca urmare a insuficienței respiratorii^{5,8}.

Tratamentul IPH este reprezentat de corticoterapie orală 0,5-0,75 mg/Kg în episoadele acute până la remiterea hemoptiziei și a regresiei infiltratelor pulmonare (1-2 luni). Ulterior dozele se scad progresiv până la 10-15 mg prednison/zi.

La forme severe, ce asociază insuficiență respiratorie, se poate recurge la metilprednisolon 1-2 mg/kgcorp/zi cu administrare intravenoasă 3 zile sau asociere de tratament imunosupresor (azatioprina, hidroxiclorochina sau ciclofosfamida). Desigur tratamentul de urgență al hemoptiziei trebuie instituit când e nevoie.

La pacienții cu boală celiacă regimul alimentar fără gluten poate conduce la o remisiune clinică a bolii. Sub tratament crește supraviețuirea, se răresc episoadele acute de hemoragie alveolară și se întârzie instalarea fibrozei.

Transplantul pulmonar poate fi luat în considerare dar riscul de recidivă este relativ crescut⁵.

Bibliografie

1. Amy L. Olson, Marvin I. Schwarz. Diffuse Alveolar Hemorrhage. Costabel U. Diffuse Parenchymal Lung Disease. Prog Respir Res Basel, Karger, 2007, vol 36, 250-263
2. Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, Svan H. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Swedish children. Acta Paediatr Scand 1984; 73:584.
3. Dr. Elena Cătălina Bică, Prof. Dr. Dumitru Bulucea. Hemosideroza pulmonară idiopatică la copil. Revista română de pediatrie - VOL. LVIII, NR. 3, AN 2009
4. Ali, AM, Milman, N, Clausen, PP, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Favourable effect of corticosteroids in two women aged 16 and 55 years. Eur Respir Topic 1998; 4:53.
5. Nils Milman Idiopathic pulmonary hemosiderosis, <http://www.uptodate.com/contents/idiopathic-pulmonary-hemosiderosis>
6. Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. Eur Respir J 2004; 24:162.
7. Cohen S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Am J Med Sci 1999; 317:67.
8. Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, et al. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. Chest 1999; 116:721.

PNEUMOPATIA INTERSTIȚIALĂ DIFUZĂ NEDEFINITĂ (PIDN)

Irina Strâmbu

Există o categorie de pacienți cu PID la care, în ciuda eforturilor de a preciza un diagnostic specific, acesta nu poate fi formulat nici după integrarea tuturor elementelor clinice, imagistice, serologice și histopatologice în discuția multidisciplinară¹.

PIDN nu se referă la pacienții la care demersurile diagnostice sunt *incomplete*. La aceștia se poate presupune că suplimentarea investigațiilor cu teste serologice, biopsie pulmonară, reluarea anamnezei de expunere sau apariția ulterior în evoluție a unor semne caracteristice unei boli ar putea conduce la formularea unui diagnostic specific.

PIDN ar putea conține o colecție heterogenă de pacienți cu FPI, PH cronică, colagenoze cu afectare pulmonară, NSIP idiopatic, poate și altele, la care evoluția fibrozantă conduce către aspecte comune imagistice și chiar histologice, în care niciuna din entitățile specifice nu poate fi recunoscută. În prezent, PIDN nu poate fi considerată o entitate nosologică distinctă, fiind un *diagnostic de excludere*^{1,2}.

Definiție. Consensul ATS/ERS din 2002 a descris PIDN ca o pneumopatie idiopatică ce nu poate fi clasificată în ciuda evaluării extensive clinice, radiologice și/sau anatomo-patologice². Aceasta poate surveni în mai multe situații:

- Imposibilitatea de a obține un element cheie pentru diagnostic (de ex: refuzul pacientului de a efectua o biopsie pulmonară)
- O discrepanță majoră între rezultatele evaluării clinice, radiologice și histologice
- Tratamente anterioare care induc confuzie în interpretarea rezultatelor imagistice sau histologice
- Prezența sau suprapunerea mai multor entități (ex: discrepanță între rezultatul histologic din mai mulți lobi la biopsia chirurgicală, discrepanță între histologie și serologie).

În România, este posibil să se adauge încă un factor: *diagnosticul tardiv* al multor pacienți cu PID, în stadii cu amputare funcțională care fac imposibilă o biopsie pulmonară chirurgicală, și cu aspecte imagistice de fibroză avansată fără caractere sugestive pentru o entitate specifică.

Epidemiologie. O evaluare epidemiologică corectă este dificilă datorită definiției neuniform folosite în diferite studii. Astfel, unii cercetători au acceptat PIDN doar în cazurile fără alt diagnostic după discuția multidisciplinară și biopsia pulmonară, în altele s-a considerat diagnosticul de PIDN și în absența

investigațiilor complete sau a biopsiei. Diversele studii care s-au concentrat asupra PIDN au identificat proporții ale PIDN între 5% (Spania)⁵ și 15.1% (China – studiu cu biopsie chirurgicală la toți pacienții)³ din totalul cazurilor de PID studiate.

Manifestări clinice. Pacienții prezintă, ca și în alte PID, dispnee de efort accentuată progresiv, tuse seacă și raluri crepitante în baze. De asemenea, lipsește un istoric clar de expunere la pneumalergeni sau manifestări sugestive pentru o maladie autoimună. În studii anterioare adresate PIDN, pacienții aveau vârste medii la debut de 59-68 de ani, distribuție egală pe sexe și 64% aveau istoric de fumat⁶.

Testele funcționale sunt similare altor PID fibrozante, cu sindrom restrictiv cu reducerea CV și CPT și cu alterarea difuziunii alveolo-capilare. De obicei, severitatea alterării funcționale la pacienții cu PIDN se situează între FPI și NSIP idiopatic.

HRCT poate evidenția un pattern caracteristic UIP la 17% din pacienți, 50% au pattern posibil UIP iar 33% un pattern non-UIP⁴.

Teste serologice. În eforturile de identificare a unei etiologii specifice, este necesar ca la acești pacienți să se testeze markerii celor mai frecvente maladii autoimune (ANA, factor reumatoid, ANCA, anti CCP etc) mai ales la pacienții susceptibili de a avea o boală autoimună (femei, vârstă tânără, prezența unor simptome sugestive de boală de sistem). Nu există până în prezent markeri sau un set de markeri sugestivi de PIDN⁴.

Biopsia pulmonară. În prezent, termenul PIDN include atât pacienții la care nu s-a efectuat o biopsie pulmonară din diferite rațiuni (funcție pulmonară sever alterată, refuzul pacientului, pacienți cu boală stabilă ușoară sau moderată), precum și pacienții la care biopsia pulmonară nu a relevat elemente diagnostice specifice unei entități⁴.

Apare firesc întrebarea: dacă biopsia pulmonară s-ar fi făcut ar fi fost posibil un diagnostic cert la o parte din acești pacienți? Pentru pacienții cu alterare funcțională severă poate fi utilă biopsia transbronșică, în special prin criobiopsie, din situri alese pe baza distribuției HRCT a leziunilor. Utilitatea bronhoscopiei transbronșice este controversată pentru pacienții cu leziuni fibrotice extensive, dar poate aduce argumente pentru o sarcoidoză cronică sau PH cronică⁷. Pentru pacienții care refuză o intervenție chirurgicală este necesară o discuție împreună cu aceștia cu punerea în balanță a riscurilor operatorii și a posibilelor tratamente specifice de care ar beneficia în cazul elucidării etiologiei.

Un factor esențial în această balanță îl are existența unui anatomo-patolog cu experiență în pneumopatiile interstițiale difuze, capabil de a formula un diagnostic histologic corect, care să sprijine încadrarea într-o maladie specifică.

Biopsia pulmonară la pacienții cu PIDN poate evidenția:

- Fibroză fără caractere specifice unei entități
- Aspecte contradictorii în fragmente prelevate din situri diferite

Diagnosticul PIDN

Acceptarea categoriei PIDN nu trebuie să descurajeze efectuarea tuturor demersurilor pentru a identifica un diagnostic specific (clinică, anamneză, tomografie computerizată cu secțiuni subțiri, lavaj bronhoalveolar, teste serologice, prelevare de biopsii). Practic, toate aceste investigații se fac pentru a NU pune diagnosticul de PIDN⁸.

Formularea unui diagnostic de PIDN presupune discuția multidisciplinară a tuturor elementelor clinice, de anamneză, serologice, imagistice și eventual histologice, cu imposibilitatea încadrării într-una din entitățile specifice⁸.

Nu există suficiente argumente pentru a considera PIDN o entitate nosologică specifică, acesta fiind în prezent un **diagnostic de excludere**.

Managementul pacienților cu PIDN

Pentru toți acești pacienți sunt utile **măsurile non-farmacologice**⁶:

- Sevrajul fumatului
- Oxigenoterapie de lungă durată pentru cei cu insuficiență respiratorie hipoxemică
- Reabilitare respiratorie
- Vaccinare antigripală
- Tratamentul comorbidităților

Transplantul pulmonar este indicat la pacienții cu evoluție rapidă severă.

Alegerea unui tratament farmacologic la pacienții cu PIDN este dificilă, datorită divergenței terapeutice relevată de ultimele studii: eficacitatea tratamentului antifibrotic, ca și efectele negative ale tratamentului imunosupresor la pacienții cu FPI. Astfel, un tratament “de probă” trebuie să se bazeze tot pe decizia multidisciplinară, care să încerce să aleagă cea mai bună asemănare a unui caz individual de PIDN fie cu FPI fie cu alte maladii non-FPI (ex: NSIP, PH cronică, boli autoimune). Și în cazul PIDN, diferențierea între FPI și celelalte maladii non-FPI rămâne cea mai importanta decizie^{4,6}.

La pacienții care au probabilitate redusă de FPI se poate tenta un tratament imunosupresiv, cu corticosteroizi sistemici asociați sau nu cu imunosupresoare. Tratamentul trebuie planificat pe o perioadă limitată (2-3 luni), după care trebuie evaluat răspunsul la tratament (clinic, funcțional, radiologic) și intensitatea reacțiilor adverse. Tratamentul trebuie continuat pe termen lung numai dacă se constată un răspuns rezonabil la tratament și un raport favorabil între eficacitate și efectele adverse^{4,6}.

Pentru pacienții la care se consideră o probabilitate mai mare de FPI, nu există nici o indicație privind utilitatea tratamentului antifibrotic. Totuși, în studiul

INPULSIS au fost incluși în brațul de tratament cu nintedanib și pacienți cu aspect imagistic de UIP posibil, dar fără biopsie, având și ei un răspuns bun la tratament⁹.

S-a mai propus tratamentul orientat în funcție de comportamentul bolii. Astfel, un pacient cu boală stabilă în timp va beneficia de mijloacele nefarmacologice, în timp ce la un pacient cu degradare rapidă se va tenta un tratament intensiv în scopul obținerii stabilizării sau reversia bolii. Deși studiile observaționale pot recunoaște cu ușurință retrospectiv un model de comportament al bolii, nu este posibil în prezent să se precizeze la data diagnosticului felul în care va evolua boala la un pacient individual, astfel încât terapiile bazate pe comportamentul bolii necesită studii suplimentare pentru validare⁸.

Prognosticul PIDN se situează între FPI și pneumopatiile non-FPI. Astfel, s-a raportat o mortalitate de 31% la 5 ani⁴. Prognosticul mai prost pare să fie semnalat de necesitatea oxigenoterapiei, de fibroză mai extensivă pe HRCT și de prezența aspectului de fagure de miere la HRCT.

Bibliografie

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 733–748
2. 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: 277–304.
3. Zhang D, Liu Y. Surgical lung biopsies in 418 patients with suspected interstitial lung disease in China. *Intern Med.* 2010; 49: 1097–1102.
4. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, Elicker BM, Koth LL, King TE Jr, Wolters PJ et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013; 42: 750–757.
5. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, Montero C, Sueiro A, Disdier C, Vendrell M et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 64–70.
6. Troy L, Glaspole I, Goh N, Zappala C, Hopkins P, Wilsher M, Moodley Y, Corte T. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2014; 43: 1529–1530.
7. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, Carretta E, Tantalocco P, Piciucchi S, Ravaglia C et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS ONE* 2014; 9: e86716.
8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA 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; 183: 788–824.
9. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2071–2082.
10. Cottin V, Wells A. Unclassified or unclassifiable interstitial lung disease: confusing or helpful disease category? *Eur Respir J.* 2013; 42: 576–579.

Partea a III-a

MIJLOACE COMPLEMENTARE DE TRATAMENT

OXIGENOTERAPIA

Cristian Oancea, Voicu Tudorache

Pentru a compensa deficitul produs de scăderea funcțională a suprafeței membranei alveolare, pacienții trebuie să beneficieze de un aport crescut de oxigen¹. La pacienții cu BPOC care prezintă hipoxemie menținerea unei saturații > 90% a demonstrat creșterea duratei de supraviețuire, creșterea anduranței la efort, îmbunătățirea somnului și a performanțelor cognitive². S-a considerat rezonabil să se stabilească același obiectiv și la pacienții cu PID, motiv pentru care ghidul ATS/ERS/JRS/ALAT¹ ia ca repere în instituirea oxigenoterapiei experiența dobândită în BPOC^{2,7}. La pacienții cu PID s-a stabilit că factorul limitator în efectuarea exercițiilor fizice îl reprezintă hipoxemia arterială^{1,3}.

Criteriile de instituire a oxigenoterapiei de lungă durată (OLD) sunt reprezentate de⁶:

- $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ (măsurat în sângele arterial) sau
- un nivel a $\text{SaO}_2 < 88\%$ (măsurată prin pulsoximetrie) în aerul ambiental.

Ca această terapie să aibă efect, pacientul trebuie instruit și să conștientizeze că *oxigenul este un medicament*, iar administrarea acestuia să fie zilnică pe o durată de minin 15 ore/24 ore.

Pacienții incluși într-un program de reabilitare și care folosesc suplimentar oxigen în timpul exercițiilor fizice prezintă o anduranță și o intensitatea crescută a nivelelor de exerciții fizice efectuate, comparativ cu cei care nu folosesc oxigen în timpul efortului².

Se recomandă să se prevadă suplimentarea terapiei cu oxigen la pacienții care prezintă hipoxemie de repaus sau care desaturează semnificativ la exerciții (fig. 46, adaptat după 7).

Hipoxemia nocturnă și cea indusă de efort se întâlnesc frecvent la pacienții cu PID. Pe de altă parte este demonstrat că concentrația de oxigen în timpul zilei este cel mai bun predictor de hipoxemie nocturnă⁴. Aceasta este asociată cu un nivel redus de energie și deprecierea funcțiilor fizice și sociale. Mai trebuie avut în vedere că:

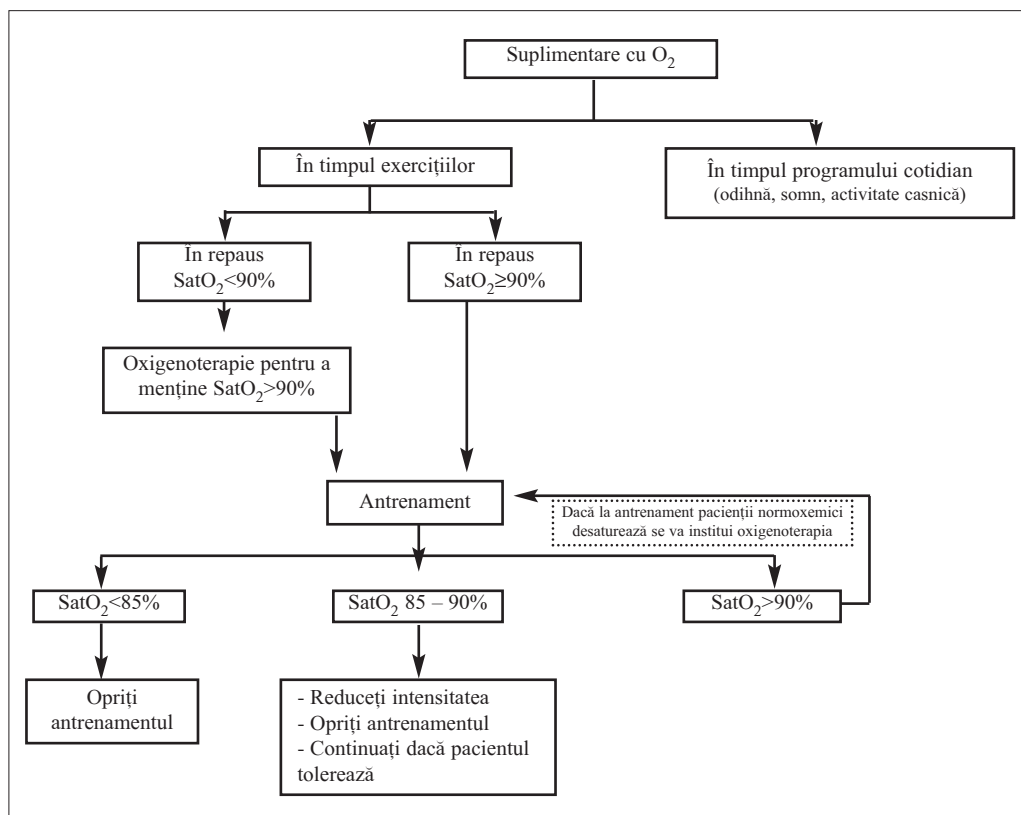


Figura 46. Criteriu de instituire a oxigenoterapiei în efortul fizic⁷

- Saturația de oxigen trebuie să fie măsurată obligatoriu prin pulsoximetrie, atât în repaus, cât și la efort pentru a identifica nevoia suplimentării cu oxigen.
- Oximetria se va determina după un repaus de 5 minute în aerul ambiant (fără ca pacientul să fie conectat la vreo sursă de O₂).
- Dacă se efectuează testul de mers (indiferent de ce tip de test) este important ca înregistrarea saturației de oxigen să fie făcută în sistem holter pentru a se urmări timpul până când pacientul desaturează, cât și nivelul desaturării. În acest fel se poate estima atât gradul de efort pe care pacientul poate să-l facă, cât și monitoriza evoluția bolii.

Toate **sursele de oxigen** sunt considerate ca echivalente din punct de vedere al eficacității clinice. Diferențele sunt legate de probleme de întreținere (zgomot, folosirea ambulatorie în exteriorul domiciliului, volumul aparatului, umplerea buteliei de către pacient etc) și costul. În cazul pacienților care necesită un debit superior 9L/min sau în ambulator un debit mai mare de 3 L/min oxigenul lichid reprezintă singura sursă disponibilă.

Pentru monitorizarea saturației se recomandă ca toți pacienții cu PID să posede și să știe cum să utilizeze un pulsoximetru. Este necesară verificarea periodică a validității înregistrării pulsoximetrice (calitatea semnalului necorespunzătoare, circulație periferică deficitară, baterii slabe etc.). În general, ghidul ATS/ERS precizează (fără a exista studii clinice randomizate în acest sens, doar părerea specialiștilor) că *un nivel de saturație sub 88% în timpul unui test de mers de 6 minute sau echivalent, poate fi folosit pentru a prescrie oxigen suplimentar*⁷. Unele studii au arătat că un nivel de desaturare în oxigen mai scăzut de 88% în timpul testului de mers de 6 minute reprezintă un marker crescut de mortalitate⁴.

Astfel de măsurători ar trebui să fie efectuate la momentul inițial și în monitorizarea pacientului la intervale de 3 sau 6 luni (în funcție de starea clinică).

După sistemul GRADE (de evaluare a calității probelor/experienței clinice), ghidul ATS/ERS recomandă ca *nivel puternic de evidență, "strong", folosirea oxigenoterapiei de lungă durată la pacienții care prezintă hipoxemie în repaus*⁷.

Terapia cu oxigen reprezintă o componentă critică în gestionarea tratamentului pacienților cu PID. Suplimentarea terapiei cu oxigen produce:

- scăderea senzației de dispnee,
- creșterea nivelului activității zilnice cotidiene,
- îmbunătățește calitatea vieții,
- crește durata de viață prin reducerea travaliului cardiac.

Bibliografie

1. Pulmonary rehabilitation and oxygen management for the idiopathic pulmonary fibrosis patient. www.coalitionforpf.org
2. Ryo Kozu et al. Differences in Response to Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2011;81:196-205
3. S. Pouwels-Fry. Effects of oxygen on exercise-induced increase of pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases* 2008; 25; 133-139
4. Scott A.S. et al. Oxygen desaturation during a 6 min walk test is a sign of nocturnal hypoxemia. *Can. Respir J.* 2011 (Nov-Dec); 18 (6): 333-7
5. <http://www.thoracic.org/statements/resources/copd/copdexecsum.pdf>
6. J.L. Hook, S.M. Arcasoy, D. Zimmel, M.N. Bartels, S.M. Kawut, D.J. Lederer. Titrated oxygen requirement and prognostication in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39: 359-365
7. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 788-824, 2011

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR ȘI COMORBIDITĂȚILOR

Daniel Trăilă, Voicu Tudorache

Prognosticul și evoluția clinică a pneumopatiilor interstițiale difuze (PID) este variabilă, o serie de condiții putând complica istoria naturală, cu influențarea morbidității și a mortalității. Boala de reflux gastroesofagian, exacerbările acute, emfizemul, hipertensiunea pulmonară, sindromul obstructiv de apnee în somn și depresia reprezintă complicații și comorbidități frecvent asociate cu fibroza pulmonară idiopatică (FPI).

Boala de reflux gastro-esofagian

Microaspirația cronică a conținutului gastric poate genera leziuni pulmonare repetitive subclinice, fiind considerată un factor de risc pentru fibroza pulmonară¹. Rolul refluxului gastroesofagian (RGE) în patogeniza fibrozei pulmonare este susținut de prevalența crescută (66%–87%)² la pacienții cu FPI.

Aspirația silențioasă recurentă de acid gastric a fost asociată cu exacerbările acute ale FPI (demonstrată prin evidențierea nivelurilor crescute de pepsina la lavajul bronho-alveolar). Pacienții cu leziuni asimetrice de fibroză prezintă în procent mai mare RGE (62.5% vs. 31.3%) și exacerbări (46.9% vs. 17.2%) decât cei cu leziuni simetrice³.

RGE se poate dezvolta și ca o consecință a bolii fibrotice pulmonare progresive prin distorsiunea arhitecturală și tracțiunea structurilor mediastinale cu afectarea sfincterului esofagian inferior².

Utilizarea medicației anti-reflux este asociată cu atenuarea modificărilor radiologice de fibroza pulmonară și este un factor independent de prelungire a supraviețuirii la pacienții cu FPI³. Evitarea alimentației înaintea somnului poate fi benefică, refluxul acid fiind exagerat de poziția pronă sau supină.

Fibroza pulmonară asociată cu emfizem

Coexistența fibrozei pulmonare cu leziuni emfizematoase la același pacient determină un sindrom clinic distinct caracterizat prin dispnee severă de efort, afectarea severă a schimbului gazos, disproporționată comparativ cu volumele pulmonare relativ normale, și risc crescut pentru dezvoltarea hipertensiunii pulmonare (tabelul 24)⁹.

Simptomele și morbiditatea se datorează dezvoltării HTP precapilare. Terapia medicamentoasă nu a demonstrat efecte semnificative¹⁰, oxigenoterapia și transplantul pulmonar fiind singurele măsuri rezonabile în managementul HTP din cadrul fibrozei pulmonare asociate cu emfizem.

Tabelul 25. Profilul pacienților cu fibroză pulmonară asociată cu emfizem

Prevalență:	- până la 35% din pacienții cu FPI
Predominant bărbați	- vârstă medie 65 ani
	- istoric fumat > 40 pachete-an)
Aspect imagistic caracteristic:	- emizem lobi superiori (centrolobular și/sau panlobular)
	- fibroză lobi inferiori
Profil funcțional caracteristic:	- volume pulmonare statice și dinamice conservate
	- afectarea severă a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară
	- desaturare severă la efort
Complicații:	- hipertensiune pulmonară precapilară (risc de HTP precapilară ~ 50%, mai mare comparativ cu pacienții cu FPI sau emfizem)
	- risc crescut pentru cancer pulmonar
	- risc crescut pentru injurie pulmonară acută post rezecție pulmonară

Hipertensiunea pulmonară asociată pneumopatiilor interstițiale difuze (PID)

Prevalența HTP în cadrul PID variază larg în funcție de forma și severitatea afecțiunii pulmonare primare, prezența acesteia fiind un predictor al mortalității. Entitățile cel mai frecvent asociate cu HTP sunt colagenozele, în special scleroza sistemică (45%), sarcoidoza (5.7 până la 73.8%), fibroza pulmonară idiopatică (până la 84%) și histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans (până la 100% în boala avansată)¹¹.

Deoarece prezența HTP, chiar în formă ușoară, influențează semnificativ prognosticul pacienților cu PID, se recomandă screeningul HTP coexistente. Cateterismul cardiac drept rămâne standardul de aur pentru diagnosticul HTP.

Tratamentul HTP asociat PID este ghidat de contextul clinic, mecanismul patologic, severitatea hipertensiunii și rezultatele testelor de vasodilatație. Terapiile disponibile cuprind măsuri generale (oxigenoterapie, diuretice, anticoagulante, digoxin) și medicație vasoactivă¹².

Tratamentul bolii pulmonare interstițiale reprezintă o componentă importantă în managementul HTP asociate. Corticoterapia poate ameliora hipertensiunea pulmonară la unii pacienți cu sarcoidoza¹³, iar unii pacienți cu HTP asociată colagenozelor răspund la tratamentul combinat cu corticoizi și ciclofosfamidă¹⁴.

Oxigenoterapia este considerată „standard of care” pentru pacienții cu desaturare semnificativă, vasoconstricția hipoxică fiind un potențial mecanism patogenic pentru dezvoltarea HTP în PID. Deoarece hipoxemia intermitentă

poate să nu fie evidentă în repaus, testul de mers de 6 minute și oximetria nocturnă detectează desaturarea la efort sau nocturnă¹⁵.

Oxygenoterapia cu debit mic (2 l/min) timp de 16 ore pe zi determină scăderea PAP, fiind indicată în prezența $\text{PaO}_2 < 65$ mmHg în repaus, sau în scăderea tranzitorie în timpul nopții a SaO_2 sub 85%.

Utilizarea agenților terapeutici specifici HTP nu este aprobată pentru pacienții ce aparțin grupelor 3 și 5 din clasificarea Dana Point, fiind cazul tuturor PID. De notat că în HTP asociată FPI, opțiunile de tratament specific testate recent în trialurile clinice (ambrisentan, macitentan, bosentan, sildenafil) s-au dovedit neeficiente^{16,17,18}.

HTP asociată PID reprezintă indicație pentru *transplantul pulmonar*¹⁹. Evaluarea pentru transplant trebuie considerată în momentul diagnosticului, acesta fiind ultima posibilitate terapeutică pentru pacienții cu deteriorare severă și progresivă a HTP sau PID, sau neresponsivi la tratamentul farmacologic.

Cancerul pulmonar asociat fibrozei pulmonare

Numeroase studii au raportat un risc crescut pentru cancerul pulmonar la pacienții cu fibroza pulmonară, cu o incidență de cinci ori mai mare față de populația generală, acesta reprezentând 10% din cauzele de deces în FPI²⁰. Localizarea carcinoamelor pulmonare, periferică, în lobii inferiori, în concordanță cu distribuția leziunilor fibrotice, implică procesul inflamator și metaplazia scuamoasă bronhiolară în patogeneza cancerului pulmonar.

Distribuția tipurilor histopatologice nu diferă față de populația generală, carcinomul scuamos fiind cel mai frecvent (47%) la bărbați, iar adenocarcinomul cel mai frecvent la femei (64%). Neoplaziile sincrone au fost de asemenea raportate mai frecvent la pacienții cu FPI, cele mai comune asociații fiind între carcinomul cu celule mici și adenocarcinom²¹.

Timpul mediu de supraviețuire după diagnosticul de cancer pulmonar la pacienții cu FPI este de 13.1 luni²². Pacienții cu FPI și rezecție chirurgicală pentru cancer pulmonar au rate semnificativ mai mari de mortalitate și morbiditate, exacerbarile acute post-operatorii fiind cauza majoră de deces²³.

Tulburările în timpul somnului

Desaturarea, trezirile frecvente și aritmiile sunt probleme frecvente în timpul somnului la pacienții cu PID. Scăderea capacității pulmonare totale, ce reflectă severitatea restricției pulmonare, predispune pacienții la tulburări de somn în special în timpul perioadei REM vulnerabile.

Apneea de somn obstructivă este prevalentă la pacienții cu FPI (>80%²⁴) și frecvent subdiagnosticată. Evaluarea somnului și polisomnografia trebuie să facă parte din strategia de management a pacienților cu FPI.

Sindromul depresiv

Simptomele de depresie sunt frecvente la pacienții cu PID (prevalență de 21%²⁵ în FPI), fiind strâns corelate cu dispneea, durerea, calitatea somnului și capacitatea vitală forțată. Este recomandat screeningul pacienților cu PID pentru depresie, măsurile terapeutice adresate acestei comorbidități fiind importante prin impactul asupra dispneei și a calității vieții.

Bibliografie

1. Lee JS, Collard HR, Raghu G, Sweet MP, Hays SR, Campos GM, Golden JA, King TE Jr. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010;123:304–311.
2. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE II, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–142.
3. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, King TE Jr, Collard HR. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. 2011 Dec 15;184(12):1390-4.
4. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, Lasky JA, Loyd JE, Noth I, Olman MA, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636–643.
5. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management., *Am J Respir Crit Care Med*, 2011.
6. Sode BF, Dahl M, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 May 15; 181(10):1085-92.
7. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, Sasaki H *Chest* 2005 Sep; 3(128):1475-82.
8. Simon-Blancal V. *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors*. *Respiration* 83:28 (2012).
9. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013 Jun 1;22(128):153-7.
10. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al; GERM“O”P. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010; 35(1): 105-111.
11. Ryu JH,; Krowka MJ,; Pellikka PA,; et al Pulmonary Hypertension in Patients With Interstitial Lung Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(3):342-350.
12. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131:1917–1928.
13. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006;61:68-74.
14. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130:182-189.
15. Joel Anthony Nations, MD, and Steven D. Nathan, MD Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease Diagnosis and Management. *Clinical Pulmonary Medicine • Volume 16, Number 5, September 2009*.

16. D. A. Zisman, M. Schwarz, K. J. Anstrom, H. R. Collard, K. R. Flaherty, and G. W. Hunninghake. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 7, pp. 620–628, 2010.
17. T. E. King, J. Behr, K. K. Brown et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 177, no. 1, pp. 75–81, 2008.
18. T. E. King, K. K. Brown, G. Raghu et al. BUILD-3: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 184, no. 1, pp. 92–99, 2011.
19. Orens J, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745–755.
20. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in FPI. *Respirology* 2009;14:723–8.
21. Mizushima Y, Kobayashi M. Clinical characteristics of synchronous multiple lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis: a review of Japanese cases. *Chest* 1995; 108:1272–1277.
22. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in FPI. *Respirology* 2009;14:723–8.
23. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: Risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1321–7.
24. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136:772-778.
25. *Respirology*. 2012 Apr;17(3):525-32. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02122.x. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. Ryerson CJ1, Arean PA, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, Collard HR.

REABILITAREA PULMONARĂ ÎN PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE DIFUZE

Cristian Oancea, Voicu Tudorache

Reabilitarea pulmonară a devenit un standard pentru îngrijirea pacienților cu boli pulmonare cronice¹ fiind recomandate cu *nivel de evidență A* în ultimul ghid ATS/ERS al pneumopatiilor interstițiale difuze². Pacienții care urmează să fie incluși într-un program de transplant trebuie obligatoriu să urmeze un program de reabilitare pulmonară (PRP) pre și post operator (vezi detalii în capitolul referitor la transplantul pulmonar). Această atitudine ajută echipa de transplant să selecteze candidatul optim care să beneficieze de intervenția chirurgicală, precum și să pregătească pacienții atât fizic cât și psihic să facă față actului chirurgical.

Antrenamentul fizic la pacienții cu PID¹⁻⁶

Deși nu s-a stabilit încă un program standard pentru reabilitarea pacienților cu PID, acesta va trebui să țină cont de câteva caracteristici ale acestei patologii^{3,4}:

- bolnavii dezvoltă o dispnee manifestată prin respirații superficiale, rapide, și care se agravează în timpul exercițiilor sau când boala evoluează;
- hipoxemia indusă de efort este un fapt obișnuit;
- hipertensiunea pulmonară apare mult mai frecvent în PID decât în BPOC și limitează sever toleranța la efort;
- depresia moderat – severă acompaniază 25% din bolnavii cu IPF.

Obiectivul general constă în efectuarea de către pacienți a unor exerciții timp de mai mult de 30 de minute/sesiune^{4,5}. Exercițiile trebuie să se focalizeze în primul rând pe creșterea forței și masei musculaturii membrelor inferioare, dar și a mușchiului diafragm. Exercițiile trebuie să includă creșterea rezistenței musculare aerobice cu intensitate și durată variată¹. Exercițiile aerobice pot să includă mersul de jos, pedalarea pe bicicleta medicală sau folosirea unui ergometru adaptat pentru membrele inferioare.

În stadiile inițiale ale antrenamentului sunt recomandate exerciții de intensitate joasă urmând să fie crescute incremental la o intensitate moderată sau până la apariția pragului de siguranță clinic. În funcție de gradul bolii sau de decondiționarea musculară, pacienții pot începe inițial antrenamentul cu 5-10 minute/zi urmând o creștere progresivă (dacă condiția clinică o permite) ajungând la mai mult de 30 minute/zi.

Efectele obținute în urma unui PRP⁷⁻¹¹

O îmbunătățire de 29 – 34 metri la testul de mers de 6 minute poate fi considerată semnificativă pentru pacienții cu PID^{3,9}.

Efectele pozitive demonstrate ca apărând consecutiv desfășurării unui PRP se referă la:

- creșterea distanței la testul de mers de 6 minute;
- scăderea gradului de dispnee;
- scăderea gradului de fatigabilitate;
- reducerea gradului de anxietate și depresie;
- creșterea calității vieții.

Deoarece la pacienții cu PID efectele unui PRP diminuează rapid, *antrenamentul fizic trebuie să facă parte din rutina zilnică a pacientului.*

Programele de reabilitare trebuie adaptate tipului de patologie interstițială^{6,11}. Deși programele urmează principiile reabilitării din BPOC, pe parcurs ele au devenit mai specifice¹¹. De exemplu, la cei ce dezvoltă o PID în context de boală de colagen, durerile și mobilitatea articulară pot impune ajustarea PRP; astfel, desfășurarea exercițiilor fizice într-un bazin cu apă poate fi o alternativă prioritară.

Educarea pacientului

Programul de educare trebuie să aibă ca obiectiv principal în primul rând schimbarea stilului de viață al pacientului și acomodarea / acceptarea acestuia cu boala. Trebuie să se focalizeze pe:

- Gestionarea simptomatologiei și managementul exacerbării incluzând controlul tusei și a refluxului gastroesofagian;
- Prevenția, recunoașterea și managementul infecțiilor respiratorii;
- Cunoașterea medicației și a efectelor adverse (pentru controlul aderenței la tratament);
- Identificarea celor mai bune strategii pentru controlul anxietății și atacurilor de panică;
- Consiliere nutrițională;
- Utilizarea corectă a oxigenoterapiei;
- Pregătirea pentru transplant pulmonar și pentru perioada de reabilitare post-transplant;
- Sfaturi în avans pentru îngrijire paliativă.

Bibliografie

1. Alicia Ferreira et al. Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease. Benefits and Predictors of Response. *Chest* 2009; 135:442–447
2. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 788–824, 2011
3. Anne E. Holland et al. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respiratory Medicine* (2009); 103: 1430-1435
4. Chris Garvey. Interstitial Lung Disease and Pulmonary Rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2010; 30: 141–146
5. Gerald H Markovitz, Christopher B Cooper. Mechanisms of exercise limitation and pulmonary rehabilitation for patients with pulmonary fibrosis/restrictive lung disease. *Chronic Respiratory Disease* 7(1) 47–60
6. Jeffrey J Swigris, Anita L Stewart, Michael K Gould, Sandra R Wilson. Patients' perspectives on how idiopathic pulmonary fibrosis affects the quality of their lives. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005, 3:61
7. J.J. Egan. Follow-up and nonpharmacological management of the idiopathic pulmonary-fibrosis patient. *EurRespir Rev* 2011; 20: 120, 114–117
8. O. Nishiyama et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *EurRespir J* 2010; 36: 1067–1072
9. Osamu Nishiyama et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* (2008) 13, 394–399
10. R. Jackson, C. Ramos, C. Gupta, O. Gomez-Marin. Exercise decreases plasma antioxidant capacity and increases urinary isoprostanes of IPF patients. *Respiratory Medicine* (2010); 104, 1919-1928
11. Anne E. Holland, Karin Wadell, Martijn A. Spruit How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *EurRespir Rev* 2013; 22: 577–586

TRANSPLANTUL PULMONAR ÎN MANAGEMENTUL PID

Alexandru Nicodin, Ovidiu Burlacu

Date generale

După cum se știe, fibroza pulmonară idiopatică este o afecțiune al cărei prognostic rămâne rezervat, studiile diferiților autori nu raportează o rată de supraviețuire mai mare de 30-50% la 5 ani¹⁻⁴. Arsenalul terapiei medicamentoase este reprezentat de corticoterapie și agenți citotoxici, iar rezultatele sunt însoțite de eșec într-o proporție descurajant de mare (70-90%)³. Singurul tratament care si-a dovedit beneficiul în bolile interstițiale cu evoluție progresivă fibrozantă este transplantul pulmonar¹, preferabil cel bilateral.

Din momentul implementării LAS (Lung Allocation Score – Scorul de alocare a plămânului donat), pe teritoriul Statelor Unite, cea mai frecventă indicație pentru transplantul pulmonar a devenit fibroza pulmonară idiopatică.

Selecția pacienților. Indicații generale

Pacienții diagnosticați cu fibroză pulmonară idiopatică au indicație de transplant atunci când speranța de viață post procedură o depășește pe cea din situațiile în care transplantul pulmonar nu are loc. Pentru o mai bună cuantificare a indicației de transplant, ghidurile internaționale propun următoarele algoritmi⁵:

- Prezența aspectelor histologice sau/și imagistice de boală interstițială pulmonară difuză uzuală, la care se adaugă cel puțin unul din următorii parametri:
 - a) DLCO < 39%;
 - b) Scăderea FVC cu 10% într-o perioadă de 6 luni;
 - c) Scăderea pulsoximetriei sub 88% în timpul testului de 6 minute de mers;
 - d) Scorul de fibroză pulmonară mai mare de 2 la computer tomografie;
- Prezența aspectelor histologice sau/și imagistice de boală interstițială pulmonară difuză nespecifică, la care se adaugă cel puțin unul din următorii parametri:
 - a) DLCO < 39%;
 - b) Scăderea CVF cu 10% într-o perioadă de 6 luni;
 - c) Scăderea DLCO cu 15% într-o perioadă de 6 luni;

Din păcate, nu există studii randomizate pentru validarea acestor recomandări. De aceea, experiența și practica medicală trebuie să-și spună cuvântul în stabilirea indicației de transplant pulmonar.

Contraindicațiile transplantului pulmonar⁵

a) **Contraindicații absolute:**

- prezența unei afecțiuni neoplazice în ultimii 2 ani (excepție neoplasmele cutanate bazocelulare),
- infecții extrapulmonare active (ex. HIV, HVB, HVC),
- insuficiențe de organ (de exemplu insuficiența cardiacă, renală, hepatică),
- malformații mari toracice sau de coloană vertebrală,
- afecțiuni psihiatrice netratabile,
- absența unei rețele de suport social,
- probleme documentate de nerespectare a tratamentului medical în antecedente,
- probleme de dependență (alcool, fumat, droguri).

b) **Contraindicații relative:**

- pacient cu vârsta > 65 ani,
- condiții clinice instabile (ex. șoc, dependență de suport ventilator),
- status funcțional limitat cu potențial de reabilitare scăzut,
- indicele de masă corporală mai mare de 30.

Lista de așteptare

Ghidurile internaționale recomandă ca lista de așteptare și prioritățile să fie făcute pe baza LAS (Lung Allocation Score). Înainte de implementarea LAS, mortalitatea pacienților de pe listele de așteptare a fost raportată între 28 și 47%⁶, comparativ cu 15% la pacienții cu alte diagnostice decât fibroza pulmonară idiopatică. După aplicarea LAS, mortalitatea a scăzut la 11%².

În calculul LAS intră o serie de factori⁷:

- diagnosticul pacientului (fibroza pulmonară idiopatică, emfizemul pulmonar etc),
- vârsta,
- indicele de masă corporală,
- prezența sau absența diabetului zaharat,
- prezența insuficienței cardiace NYHA III sau IV,
- valoarea în procente a CVF,
- presiunea în artera pulmonară,
- presiunea medie în artera pulmonară (numai la pacienții cu sarcoidoză),
- presiunea segmentară în capilarele pulmonare,
- volumul de oxigen suplimentar necesar,
- testul de mers timp de 6 minute,
- absența sau nevoia de suport ventilator continuu,
- nivelul plasmatic al creatininei.

Evaluarea acestor parametri nu trebuie să fie mai veche de 6 luni. Pe site-urile de specialitate există un calculator on line al LAS. Acest scor este important în alcătuirea listei de așteptare, dar și alți factori sunt luați în considerare. De exemplu, pacienții sub 12 ani au prioritate, în funcție de cât timp au petrecut pe lista de așteptare.

Tipul de transplant pulmonar

Numeroase studii au analizat transplantul unipulmonar comparativ cu cel bilateral, iar rezultatele comportă discuții⁸. În cazul celui bilateral, rezultatele pe termen lung sunt mai bune dar procedura chirurgicală este urmată de o rată mai mare a morbidității și mortalității, comparativ cu cel unipulmonar. Oricum, majoritatea autorilor^{9,10}, ținând cont de progresele făcute în tehnica chirurgicală a transplantului și perfecționarea unităților de terapie intensivă, recomandă, în cazul fibrozelor pulmonare idiopatice difuze, transplantul bilateral.

Complicațiile transplantului pulmonar

În ciuda perfecționării tehnicii chirurgicale, a îmbunătățirii continue a terapiei intensive, terapiei post transplant și măsurilor de recuperare, transplantul pulmonar pentru fibroza pulmonară idiopatică rămâne o operație dificilă, grevată de un potențial ridicat al complicațiilor. Mai mult de 50% dintre pacienții transplantați pentru această afecțiune suferă de complicații. Cea mai frecventă este sepsisul¹¹, care reprezintă principala cauză de deces în primele 6 luni de la transplant. O altă complicație frecventă este rețetul acut (aproximativ 36%).

Alte complicații relativ frecvente sunt: instabilitatea hemodinamică, insuficiența renală, miopatiile, hemoragia, stenoze ale căilor aeriene la nivelul anastomozelor, bronhomalacia, dehiscența anastomozelor, embolia pulmonară.

Sindromul de bronșiolită obliterantă este principalul factor care limitează supraviețuirea pe termen lung, cu o incidență de 28% în primii 2,5 ani și 74% la 10 ani¹¹.

Bibliografie

1. Elicker BM, Golden JA, Ordovas KG, Leard L, Golden TR, Hays SR. Progression of native lung fibrosis in lung transplant recipients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2010;104(3):426-433.
2. O'Beirne S, Counihan IP, Keane MP. Interstitial lung disease and lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(2):139-146.
3. Wahidi MM, Ravenel J, Palmer SM, McAdams HP. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis in native lungs after single lung transplantation. *Chest.* 2002;121(6):2072-2076.
4. Sulica R, Teirstein A, Padilla ML. Lung transplantation in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2001;7(5):314-322.

5. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 update: a Consensus Report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):745-755.
6. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120(1):99-107.
7. Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Lung allocation score predicts survival in lung transplantation patients with pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(6):1757-1764.
8. Rinaldi M, Sansone F, Boffini M, et al. Single versus double lung transplantation in pulmonary fibrosis: a debated topic. *Transplant Proc*. 2008;40(6):2010-2012.
9. Neurohr C, Huppmann P, Thum D, et al; Munich Lung Transplant Group. Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Transpl Int*. 2010;23(9):887-896.
10. Nwakanma LU, Simpkins CE, Williams JA, et al. Impact of bilateral versus single lung transplantation on survival in recipients 60 years of age and older: analysis of United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):541-547.
11. Vicente R, Morales P, Ramos F, Solé A, Mayo M, Villalain C. Perioperative complications of lung transplantation in patients with emphysema and fibrosis: experience from 1992-2002. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2560-2562.