

Διάχυτες Παρεγχυματικές Πνευμονοπάθειες

Ηλίας Παπανικολάου¹

¹ Πνευμονολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας

Περίληψη: Οι Διάχυτες Παρεγχυματικές Πνευμονοπάθειες αναφέρονται σε πολλά ετερογενή μεταξύ τους νοσήματα. Η πρόοδος που έχει συντελεστεί με την αξονική τομογραφία θώρακος επιτρέπει ώστε όλο και λιγότεροι ασθενείς να υποβάλλονται σε χειρουργική βιοψία πνεύμονα. Η πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας πολλών εξ'αυτών των νοσημάτων μέσω και της γενετικής ενδεχομένως να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών. Απαραίτητη είναι η συνεργασία μεταξύ πνευμονολόγου, ακτινολόγου και παθολογοανατόμου. Επίσης απαραίτητη είναι η εκτίμηση των δύσκολων περιπτώσεων από εξειδικευμένο ιατρό ή αντίστοιχο κέντρο.

Εισαγωγή

Ο όρος Διάχυτες Παρεγχυματικές Πνευμονοπάθειες (ΔΠΠ) έχει επικρατήσει τελευταία στην περιγραφή των παθήσεων του διαμέσου ιστού, αντικαθιστώντας τον παλαιότερο όρο Διάμεσες Πνευμονοπάθειες. Ο λόγος είναι ότι οι ΔΠΠ εκτός από τον διάμεσο ιστό των πνευμόνων (ο οποίος σε κάποιες από αυτές δε συμμετέχει ιδιαίτερα) προσβάλλουν συνήθως και άλλες ανατομικές δομές, όπως τους μικρούς αεραγωγούς, τις κυψελίδες ή τον υπεζωκότα. Ενώ για καιρό η παθογένεση ορισμένων έστω εξ'αυτών παρέμενε ομιχλώδης και η αντιμετώπισή τους πτωχή, τελευταία η πρόοδος που έχει συντελεστεί στην αιτιοπαθολογία τους (μεταξύ άλλων και με μελέτη του ανθρώπινου γονιδιώματος) δημιουργεί ελπίδες για τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους στο εγγύς μέλλον. Στο παρόν άρθρο θα ανασκοπηθούν οι κυριότερες ΔΠΠ, με έμφαση στα νεότερα δεδομένα που έχουν προκύψει.

Οι ΔΠΠ ταξινομούνται παραδοσιακά στις Ιδιοπαθείς Διάμεσες Πνευμονίες, στις Δευτεροπαθείς Διάμεσες Πνευμονοπάθειες (από γνωστό αίτιο), στις Κοκκιωματώδεις νόσους και στα Υπόλοιπα/Ορφανά νοσήματα.

Διεύθυνση επικοινωνίας:
email: irapanikolaou76@hotmail.com
τηλ.: 26613 606 94

Ιδιοπαθείς Διάμεσες Πνευμονίες (ΙΔΠ) (Idiopathic Interstitial Pneumonias)

Η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία (ATS) και η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (ERS) εξέδωσαν πρόσφατα νέες οδηγίες σε ότι αφορά την ταξινόμησή τους (Πίνακας 1) ¹.

Κύριες Ιδιοπαθείς Διάμεσες Πνευμονίες
Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (IPF)
Ιδιοπαθής Μη Ειδική Διάμεση Πνευμονία (Idiopathic NSIP)
Αναπνευστική βρογχιολίτιδα με διάμεση πνευμονία
Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία
Κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία
Οξεία διάμεση πνευμονία
Σπάνιες ΙΔΠ
Ιδιοπαθής Λεμφοειδής διάμεση πνευμονία
Ιδιοπαθής υπεζωκο-παρεγχυματική ινοελάστωση
Αταξινόμητες ΙΔΠ*

*: Σε ασθενείς όπου τα δεδομένα είναι ανεπαρκή ή υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ ιστολογικών με ακτινολογικές εξετάσεις: α) σε ασθενείς που έχουν αρχίσει θεραπεία, β) σε νέες νοσολογικές οντότητες, γ) σε συνύπαρξη 2 ή περισσότερων ιστολογικών προτύπων, όπως σε νοσήματα του συνδετικού ιστού ή μετά από λήψη φαρμάκων.

Πίνακας 1.

Νεότερη Ταξινόμηση των ΙΔΠ.

Οι ΙΔΠ διακρίνονται περαιτέρω στις (Πίνακας 2):

Χρόνιες ινωτικές	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
	Μη ειδική διάμεση πνευμονία
Σχετιζόμενες με το κάπνισμα	Αναπνευστική βρογχιολίτιδα με διάμεση πνευμονία
	Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία
Οξείας/Υποξείας έναρξης	Κρυπτογενή οργανούμενη πνευμονία
	Οξεία διάμεση πνευμονία

Πίνακας 2.

Κατηγοριοποίηση των κύριων ΙΔΠ.

Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (ΙΠΙ)(Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

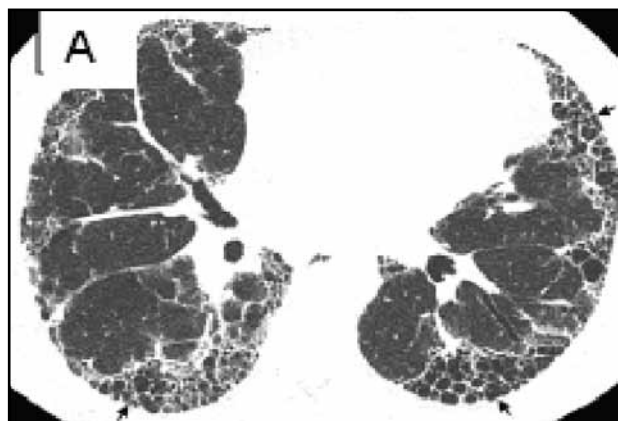
Η ΙΠΙ προσβάλλει συνήθως ανθρώπους στην 6η και 7η δεκαετία της ζωής τους και συνηθέστερα άνδρες. Η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται στις μελέτες από 4.6 έως 16.3 νέα περιστατικά ανά 100,000 άτομα/έτος και ο επιπολασμός από 2 έως 29 περιπτώσεις ανά 100,000 άτομα. Για τη διάγνωση της νόσου, ενθαρρύνεται η συνεργασία του πνευμονολόγου με τον ακτινολόγο και εάν ο ασθενής υποβληθεί σε βιοψία πνεύμονα και του παθολογοανατόμου.

Με βάση τις πρόσφατα αναθεωρημένες οδηγίες², η διάγνωση της ΙΠΙ απαιτεί:

- Αποκλεισμό άλλης αιτίας (επαγγελματικά νοσήματα, εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα [ΕΑΚ], νοσήματα του συνδετικού ιστού) και

- Τυπικό πρότυπο usual interstitial pneumonia (UIP) στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Σε αυτές τις περιπτώσεις δε χρειάζεται χειρουργική βιοψία πνεύμονα.
- Σε ασθενείς, που παρουσιάζουν πιθανό UIP πρότυπο στη HRCT θα απαιτηθεί βιοψία πνεύμονα και για να τεθεί η διάγνωση, θα πρέπει η ιστολογική εξέταση να αναδείξει βέβαιο ή πολύ πιθανό ιστολογικό UIP πρότυπο.

Τυπικό ακτινολογικό UIP πρότυπο: Περιγράφεται από δικτυωτού τύπου σκιάσεις, που εντοπίζονται κυρίως υποϋπεζωκοτικά στις βάσεις των πνευμόνων, και συνοδεύονται από κυστικές αλλοιώσεις μελικηρύθρας (honeycombing) με ή χωρίς βρογχεκτασίες εξ' έλξεως. Θα πρέπει επίσης να απουσιάζουν ασύμβατα θεωρούμενα ευρήματα, δηλαδή διάχυτη θαμβή ύαλος, διάχυτοι όζοι, πυκνώσεις, περιβρογχοαγγειακή κατανομή, εντόπιση σε άνω και μέσα πνευμονικά πεδία, διακριτές κύστες και εικόνα μωσαϊκού (Εικόνα 1α). Η διαφορά μεταξύ βέβαιου και πιθανού προτύπου είναι η απουσία honeycombing στο δεύτερο (Εικόνα 1β).



Εικόνα 1α.

Δικτυωτό πρότυπο με honeycombing (τυπικό UIP πρότυπο).



Εικόνα 1β.

Απουσία honeycombing (πιθανό UIP πρότυπο).

Το τυπικό ιστολογικό UIP πρότυπο χαρακτηρίζεται από την ανεύρεση ίνωσης, διαταραχής της αρχιτεκτονικής του παρεγχύματος, ανομοιογενή προσβολή του πνεύμονα, εστίες ινοβλαστών και απουσία άλλων ευρημάτων (όπως κοκκιωμάτων ή εκσεσημασμένης φλεγμονής). Πολύ πιθανό χαρακτηρίζεται το πρότυπο, όταν απουσιάζουν είτε η ανομοιογενής προσβολή είτε οι ινοβλαστικές εστίες.

Τονίζεται ότι πλέον, αντίθετα με τις παλαιότερες οδηγίες, δεν απαιτείται για τη διάγνωση η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) και διαβρογχικής βιοψίας. Το BAL ωστόσο πρέπει να εκτελείται σε μία μειοψηφία ασθενών, όταν υπάρχει υπόνοια χρόνιας ΕΑΚ (8% των περιπτώσεων ακτινολογικού UIP προτύπου).

Φυσική πορεία: Η ΙΠΙ χαρακτηρίζεται από προοδευτική σταδιακή επιδείνωση. Κάποιοι ασθενείς όμως θα εκδηλώσουν άμεσα βαριά επιδείνωση, ενώ άλλοι παραμένουν σταθεροί για χρόνια και επιδεινώνονται αιφνιδίως. Ενδείξεις κακής πρόγνωσης είναι: α) η βαρύτητα και η προοδευτική επιδείνωση της δύσπνοιας, β) Διαχυτική ικανότητα CO <40% και πτώση της $\geq 15\%$ σε 1 έτος, γ) Δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών, που καταλήγει σε κορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης $\leq 88\%$, δ) Πτώση στη ζωτική πνευμονική χωρητικότητα (VC) $\geq 10\%$ σε 1 έτος, ε) Πνευμονική υπέρταση, στ) Η έκταση του honeycombing στη CT θώρακος και η προοδευτική επέκτασή του.

Τελευταία έχουν περιγραφεί και συν-νοσηρότητες της ΙΠΙ, όπως το συνυπάρχον πνευμονικό εμφύσημα, η υπνική άπνοια, η πνευμονική υπέρταση, η παχυσαρκία και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ).

Θεραπεία της ΙΠΙ

1. Απαγορεύεται έντονα η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (ΚΣ), συνδυασμός ΚΣ με αζαθειοπρίνη, ιντερφερόνη και κολχικίνη. Επίσης πρόσφατα ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) απαγό-

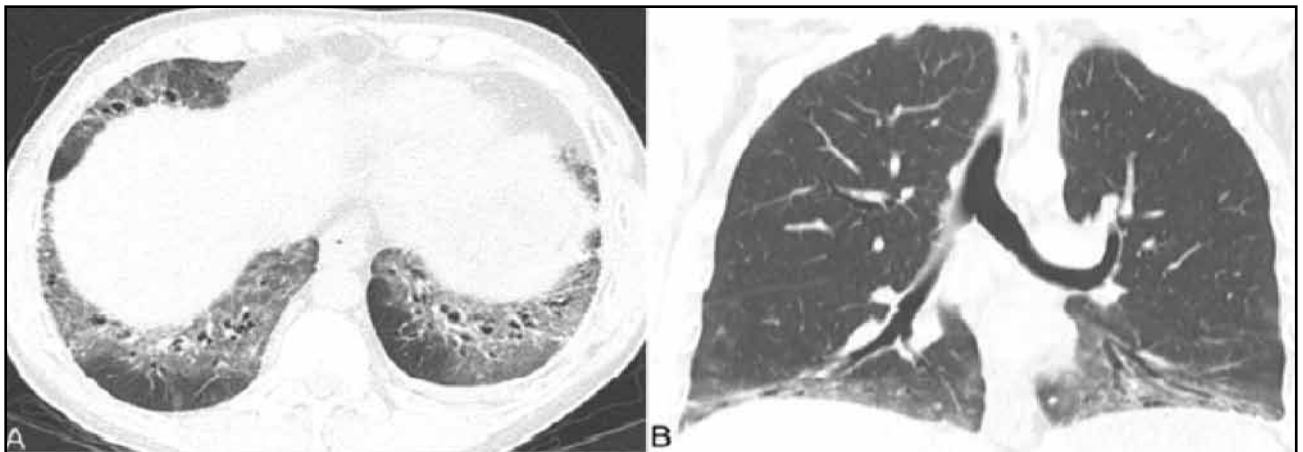
ρεψε την αρκετά διαδεδομένη παλαιότερα θεραπεία με ΚΣ, αζαθειοπρίνη και Ν-ακέτυλοκυστεΐνη (ΝΑΚ).

2. Δεν ενδείκνυται η μονοθεραπεία με ΝΑΚ, πιρφενιδόνη και αντιπηκτικά, πρόκειται όμως για αδύνατη σύσταση καθώς πιστεύεται πως κάποια μειοψηφία των ασθενών μπορεί να ωφεληθεί από αυτά. Πιο συγκεκριμένα, διχογνωμία επικρατεί σχετικά με τα ωφέλη της πιρφενιδόνης. Φαίνεται πως επιβραδύνει την πτώση της FVC κατά 4.4% και αυξάνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση, σε ασθενείς με ήπια/μέτρια ΙΠΙ (FVC >70%, SpO₂ <90%)³. Η σύσταση έως τώρα είναι πως, εάν ο ασθενής έχει ήπια ΙΠΙ και θέλει και ο ίδιος, μπορεί να πάρει το φάρμακο κατ'αρχήν για 1 έτος.
3. Ενδείκνυται σαφώς η κατ'οίκον οξυγονοθεραπεία και η μεταμόσχευση πνεύμονα ή πνευμόνων.
4. Η σύσταση κατά της μηχανικής υποστήριξης ασθενών με ΙΠΙ είναι ισχνή και συνεπώς δε θα πρέπει να αποκλείονται όλοι οι ασθενείς από αυτήν.
5. Αναπνευστική αποκατάσταση συστήνεται στη πλειοψηφία των ασθενών (ισχνή σύσταση).
6. Την ίδια βαρύτητας (ασθενώς θετική) σύσταση απολαμβάνει η χορήγηση ΚΣ στην οξεία παρόξυνση της ΙΠΙ και η θεραπεία ασυμπτωματικής ΓΟΠ.
7. Ασθενώς αρνητική σύσταση ισχύει για ειδική αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΙΠΙ.

Αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατα σε μία μελέτη φάσης II ένας ανταγωνιστής τυροσινικής κινάσης (nintedanib) είχε θετικά αποτελέσματα (επιβράδυνση του ρυθμού πτώσης της FVC, καλύτερη ποιότητα ζωής και λιγότερες παροξύνσεις)⁴. Τρεχόντως, το φάρμακο βρίσκεται σε μελέτες φάσης III.

Μη-Ειδική Διάμεση Πνευμονία (non-specific interstitial pneumonia, NSIP)

Η NSIP έως πρόσφατα θεωρούνταν ένας «προσωρινός» ορισμός και αμφίβολη παθογενετική οντότητα. Πλέ-



Εικόνα 2.

Αξονική και στεφανιαία διατομή πνευμόνων με NSIP: Χαρακτηριστική η περιβρογχοαγγειακή κατανομή και η απουσία υποϋπεζωκοτικής εντόπισης.

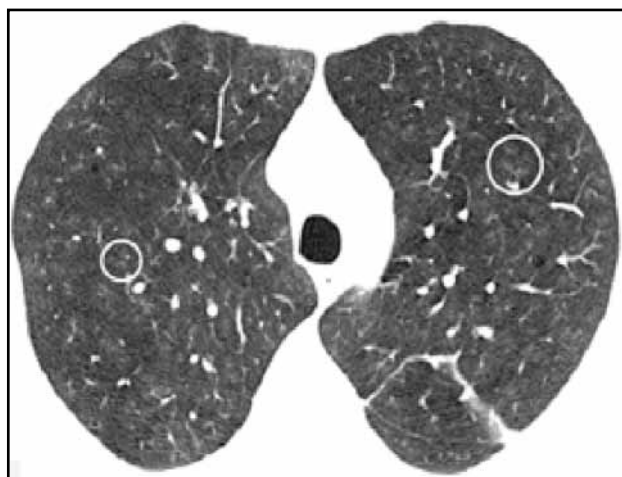
ον έχει αναγνωρισθεί ως ξεχωριστή νόσος, η οποία δύναται να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής σε νοσήματα του συνδετικού ιστού, στην ΕΑΚ και σε φάρμακα ¹.

Ακτινολογικά στη HRCT θώρακος επικρατούν αλλοιώσεις θαμβής υάλου, επιβάρυνση του διαμέσου ιστού, βρογχεκτασίες εξ' έλξεως, συχνά με περιβρογχοαγγειακή και όχι υποϋπεζωκοτική κατανομή (Εικόνα 2). Honeycombing συνήθως δεν ανευρίσκεται στην αρχή, αλλά εμφανίζεται πιο έντονα στην πορεία της νόσου.

Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται από ομοιογενή προσβολή του παργγύματος με φλεγμονή του διαμέσου ιστού και ίνωση. Η πρόγνωση ποικίλει ευρέως. Η νόσος μπορεί να βελτιωθεί ή να μείνει στάσιμη με θεραπεία ή να εξελιχθεί σε τελικού σταδίου ίνωση.

Αναπνευστική Βρογχιολίτιδα με Διάμεση Πνευμονία (respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, RB-ILD)

Η RB-ILD απαντάται αποκλειστικά σε καπνιστές. Όλοι οι καπνιστές πάσχουν ουσιαστικά από βρογχιολίτιδα (RB). Η έκταση της βλάβης είναι εκείνη που οδηγεί ορισμένους σε RB-ILD. Για τη διάγνωση δεν απαιτείται βιοψία πνεύμονα. Απαιτείται ιστορικό καπνίσματος, HRCT θώρακος με αλλοιώσεις θαμβής υάλου και κεντρολοβιδιακούς όζους (Εικόνα 3) και BAL, που να είναι αρνητικό για λεμφοκυττάρωση και να χαρακτηρίζεται από αυξημένα σε αριθμό και μέγεθος χρωματισμένα μακροφάγα¹.



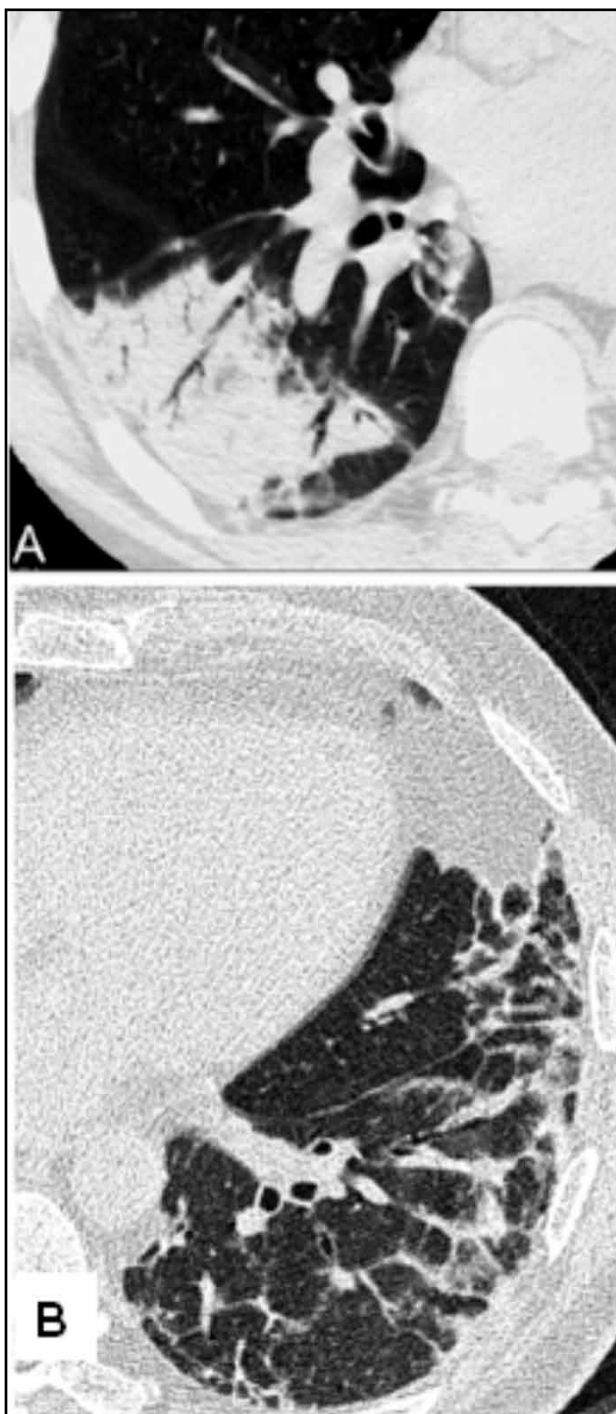
Εικόνα 3.

Αλλοιώσεις θαμβής υάλου, κεντρολοβιδιακοί όζοι (σε κύκλο) και εμφύσημα σε ασθενή με RB-ILD.

Η πρόγνωση είναι γενικά καλή με τη διακοπή του καπνίσματος. Σε ένα μικρό ποσοστό όμως (10%), το οποίο είναι σημαντικά μεγαλύτερο στην Αποφολιδωτική Διάμεση Πνευμονία (DIP 30%), η νόσος εξελίσσεται προοδευτικά σε ίνωση παρά τη διακοπή του καπνίσματος και επηρεάζει σαφώς την επιβίωση.

Κρυπτογενής Οργανούμενη Πνευμονία (cryptogenic organizing pneumonia, COP)

Πρόκειται για νόσο υποξείας έναρξης διάρκειας <3 μηνών. Χαρακτηρίζεται από αναπνευστικά και συστηματικά συμπτώματα. Σε 10-30% των περιπτώσεων μπορεί να υπάρχουν και υπεζωκοτικές συλλογές. Τυπικά απεικονιστικά ευρήματα είναι πυκνώσεις, συχνά μεταναστευτικές, όμως μπορεί να εκδηλώνεται και με περιλοβιδιακούς όζους και θαμβή ύαλο (Εικόνα 4).



Εικόνα 4.

A. Πύκνωση δεξιού κάτω λοβού σε ασθενή με COP.
B. Reverse halo sign.

Η ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή είναι άριστη, παρόλο που οι υποτροπές είναι ιδιαίτερα συχνές. Σε μία υπο-ομάδα ασθενών, παρά τη θεραπεία, παρατηρείται υπολειπόμενη/εξελισσόμενη ίνωση, ώστε να συνυπάρχουν ινωτικό τύπου NSIP και οργανούμενη πνευμονία. Πιστεύεται πως συχνά αυτό το πρότυπο υποκρύπτει αδι-άγνωστη πολυμυοσίτιδα ή σύνδρομο αντισυνθετασών.

Οξεία Διάμεση Πνευμονία (acute interstitial pneumonia, AIP)

Πρόκειται για το λεγόμενο ιδιοπαθές ARDS, καθώς και ιστολογικά δεν διαφέρουν (πρότυπο διάχυτης κυψελιδικής βλάβης-diffuse alveolar damage [DAD]). Ακτινολογικά εκδηλώνεται με θαμβή ύαλο ή πυκνώσεις αμφοτερόπλευρα. Παρ'όλο που δίνονται κορτικοστεροειδή, καμία τεκμηριωμένη θεραπεία δεν υπάρχει και η θνητότητα ξεπερνάει το 50%. Εάν σύγχρονα με την οξεία βλάβη αναγνωρίζονται και αλλοιώσεις τύπου μελικηρύθρας (UIP) στη HRCT θώρακος, τότε δεν πρόκειται για AIP αλλά για οξεία παρόξυνση ΙΠΙ.

Οξείες Παροξύνσεις

Οξείες Παροξύνσεις (ΟΠ) συμβαίνουν στις χρόνιες ινωτικές ΙΔΠ, δηλαδή στις IPF και NSIP, αλλά και σε άλλες χρόνιες ινωτικές νόσους, όπως η χρόνια ΕΑΚ ή δευτεροπαθώς σε νοσήματα του συνδετικού ιστού⁵. Είναι άγνωστο εάν αποτελούν εκτροπή οφειλόμενη σε υποκλινικό αίτιο (μη αναγνωρισμένη λοίμωξη) ή στην ίδια τη νόσο. Ιστολογικά ανευρίσκεται DAD επιπροβαλλόμενο σε πρότυπο UIP ή NSIP, ενώ και πρότυπο οργανούμενης πνευμονίας (ΟΠ) βρίσκεται στην οξεία φάση. Τα κριτήρια για τη διάγνωση ΟΠ είναι: επιδείνωση από τη σταθερή κα-

τάσταση, συμβατή ακτινολογική εικόνα και αποκλεισμός άλλων αιτιών (καρδιακή ανεπάρκεια, λοίμωξη, πνευμοθώρακας κά) (Εικόνα 5). Τα κορτικοστεροειδή, παρ'ότι δίνονται, δεν έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα.

Σπάνιες ΙΔΠ

Ιδιοπαθής Λεμφοειδής Διάμεση Πνευμονία (lymphoid interstitial pneumonia, LIP)

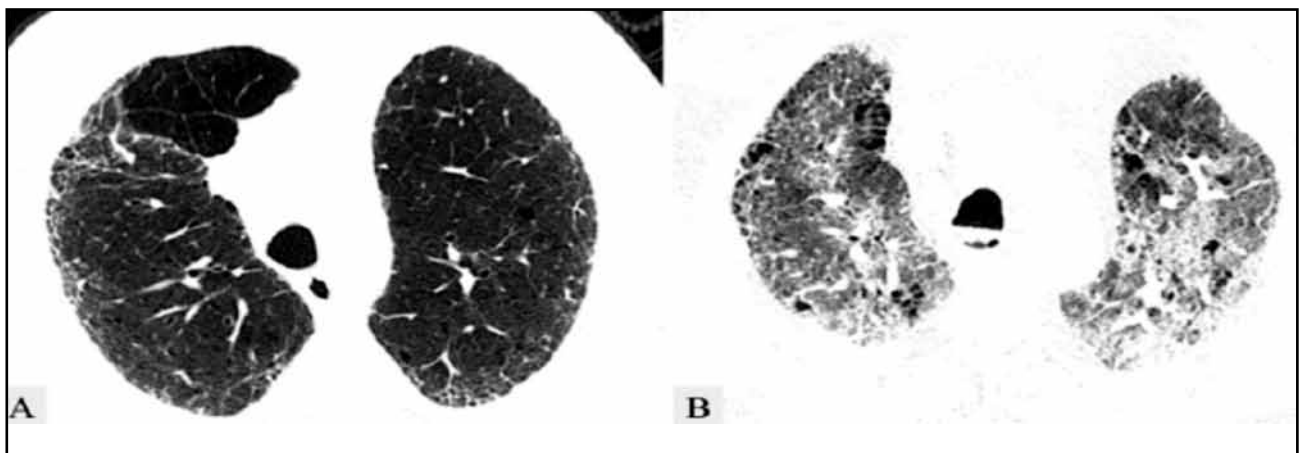
Θεωρείται κυρίως δευτεροπαθής (π.χ σε αιματολογικές κακοήθειες), ενώ φαίνεται συχνά να συγγέεται με την NSIP. Παρ'όλ'αυτά συνεχίζει να ταξινομείται στις ΙΔΠ.

Ιδιοπαθής Υπεζωκο-Παρεγχυματική Ινοελάστωση (Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis)

Είναι μία νέα οντότητα που εκδηλώνεται σε μέση ηλικία 57 ετών. Χαρακτηρίζεται από πάχυνση του υπεζωκότα και ελαστωτικού τύπου ίνωση του υποκείμενου παρεγχύματος, ιδίως δε των άνω λοβών, οι οποίοι παρουσιάζουν απώλεια όγκου και βρογχεκτασίες εξ' έλξεως (Εικόνα 6). Περίπου 50% των ασθενών έχουν θετικό ιστορικό επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων, ενώ και οι πνευμοθώρακες είναι συχνοί. 60% των ασθενών παρουσιάζουν εξελισσόμενη νόσο και το 40% θα καταλήξει από αυτή.

Άλλα σπάνια ιστολογικά πρότυπα

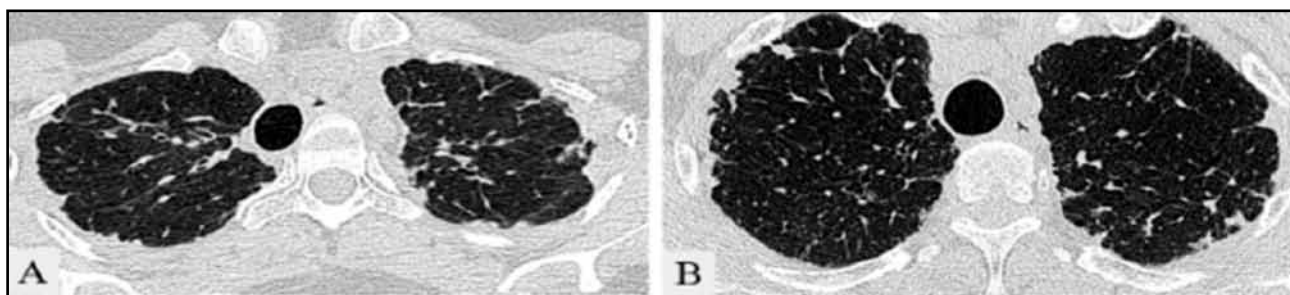
Πρόκειται για πρότυπα που έχουν αναγνωρισθεί τελευταία και δεν έχουν συμπεριληφθεί στην ως άνω περιγραφείσα ταξινόμηση ως νέες ΙΔΠ, είτε γιατί μπορεί να αποτελούν παραλλαγές ήδη γνωστών ΙΔΠ, είτε γιατί ίσως εκδηλώνονται δευτεροπαθώς σε νοσήματα, όπως η ΕΑΚ και εκείνα του συνδετικού ιστού.



Εικόνα 5.

A. Ασθενής με IPF και αλλοιώσεις honeycombing με εμφύσημα.

B. Ο ίδιος ασθενής σε Οξεία Παρόξυνση IPF όπου επιπροβάλλουν αλλοιώσεις θαμβής υάλου.



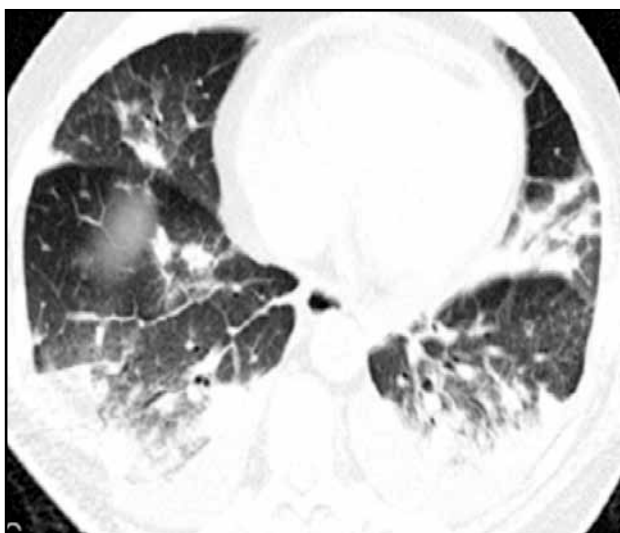
Εικόνα 6.

Πάχυνση του υπεζωκότα και δικτυωτού τύπου σκιάσεις άνω λοβών (PPFE).

Οξεία Ινοποιός και Οργανούμενη Πνευμονία (Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia-AFOP)

Αρχικά είχαν περιγραφεί 17 περιστατικά με AFOP, η οποία φαίνεται πως μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής σε ΕΑΚ, φάρμακα ή νοσήματα του συνδετικού ιστού [6]. Κλινικά εκδηλώνεται με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Ακτινολογικά χαρακτηρίζεται από σκιάσεις κυρίως στους κάτω λοβούς (Εικόνα 7). Ιστολογικά ανευρίσκεται ενδοκυψελιδική εναπόθεση ινικής και πρότυπο οργανούμενης πνευμονίας. Δεν ανευρίσκονται υάλινες μεμβράνες του προτύπου DAD-ARDS. Επομένως, από παθολογοανατομικής πλευράς θεωρείται ένα πρότυπο μεταξύ DAD και OP, ή απλά ένα ζήτημα μεθοδολογίας λήψης ιστού. Σημειώνεται πάντως πως θα πρέπει να αποκλειστούν οι ηωσινοφιλικές πνευμονίες, καθώς σχετίζονται με τέτοια ιστολογική βλάβη. Στην AFOP απουσιάζει η ιστική ή/και ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα.

Άλλα πρότυπα βρογχολοκεντρικών διαμέσων πνευμονοπαθειών έχουν περιγραφεί, ενδέχεται όμως να σχετίζονται με το κάπνισμα ή με περιβαλλοντική έκθεση.



Εικόνα 7.

Οζοι και πυκνώσεις πνευμονικών βάσεων, με περιβρογχοαγγειακή και υποϋπεζωκοτική κατανομή. Συνυπάρχουν πλευριτικές και περικαρδιακή συλλογή. Ασθενής με Οξεία Ινοποιό και Οργανούμενη Πνευμονία (AFOP).

Συνδυασμός Πνευμονικής Ίνωσης και Εμφυσήματος

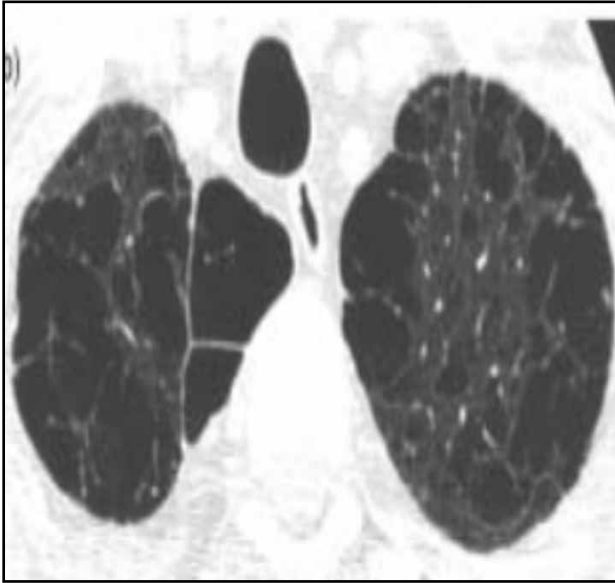
Αυτός ο συνδυασμός (Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema-CPFE), παρ'όλο που έχει περιγραφεί εδώ και δεκαετίες, τα τελευταία 8 έτη έχει ανασυρθεί από την αφάνεια. Ο λόγος είναι η εξοικείωση με την αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT), που επιτρέπει πληρέστερη αναγνώριση τόσο του εμφυσήματος όσο και της πνευμονικής ίνωσης.

Το σύνδρομο αυτό είναι άγνωστο προς το παρόν, εάν παριστά μία ξεχωριστή νοσολογική οντότητα και για αυτό δεν συμπεριλαμβάνεται ως τέτοια στις τελευταίες αναθεωρημένες οδηγίες της Αμερικανικής Θωρακικής και Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας. Αφορά κυρίως άνδρες, καπνιστές ή πρώην καπνιστές στο 98% των περιπτώσεων, στους οποίους ανευρίσκεται στη HRCT θώρακος εμφύσημα στους άνω λοβούς και ακτινολογικό πρότυπο UIP στους κάτω λοβούς ή εάν έχουν υποβληθεί σε χειρουργική βιοψία πνεύμονα ιστολογικό πρότυπο UIP (Εικόνα 8)⁷. Παρ'όλο που το σύνδρομο έχει αναγνωρισθεί κατ'αρχήν σε ασθενείς με IPF, είναι άγνωστο



Εικόνα 8α.

Ακτινογραφία θώρακος ασθενούς με CPFE όπου αναγνωρίζονται δικτυωτού τύπου βλάβες στις βάσεις και υπερδιαυγαστικοί άνω λοβοί.



Εικόνα 8β.

HRCT θώρακος του ίδιου ασθενούς: εμφύσημα άνω λοβών.



Εικόνα 8γ.

Διάμεση ίνωση με honeycombing και βρογχεκτασίες εξ'έλεως στους κάτω λοβούς (UIP).

εάν αφορά και ασθενείς με ιδιοπαθή μη-ειδική διάμεση πνευμονία ινωτικού τύπου (NSIP), ενώ έχει περιγραφεί και σε ασθενείς καπνιστές με διάμεσες πνευμονοπάθειες στα πλαίσια νοσήματος του συνδετικού ιστού⁸.

Χαρακτηρίζεται από σχετική διατήρηση των πνευμονικών όγκων σε σχέση με την IPF, ιδιαίτερα χαμηλή διαχυτική ικανότητα CO, χαμηλά επίπεδα οξυαιμοσφαιρίνης και ανάγκη οξυγονοθεραπείας κατ'οίκον καθώς και μεγάλη επίπτωση πνευμονικής υπέρτασης (περίπου 50%). Η θνητότητα είναι παρόμοια με την IPF⁹. Μπορεί να επιπλέκεται από καρκίνο πνεύμονα και οξέα συμβάματα. Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει. Παθογενετικά πιστεύεται

πως, είτε τα δύο νοσήματα είναι ξεχωριστά και τυχαία συνυπάρχουν, είτε κάποιοι αιτιολογικοί παράγοντες με πρώτο το κάπνισμα σε γενετικούς προδιατεθειμένα άτομα, δημιουργούν το συγκεκριμένο συνδυασμό βλαβών.

Παρακολούθηση των ΙΔΠ

Χρήσιμο είναι να γνωρίζει ο κλινικός τα πέντε πρότυπα κλινικής εξέλιξης/πρόγνωσης, που έχουν περιγραφεί στις ΙΔΠ [1]. Αυτά είναι:

1. Νόσος αναστρέψιμη και αυτο-περιοριζόμενη (όπως στην αναπνευστική βρογχιολίτιδα με διάμεση πνευμονία). Απαιτείται βραχυχρόνια (σε 3-6 μήνες) παρακολούθηση, για να τεκμηριωθεί η ύφεση.
2. Νόσος αναστρέψιμη με κίνδυνο όμως επιδείνωσης (π.χ NSIP, αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία, οργανούμενη πνευμονία). Βραχυχρόνια όπως πριν αλλά και μακροχρόνια παρακολούθηση για πιθανές υποτροπές.
3. Νόσος στάσιμη με υπολειπόμενα στοιχεία (π.χ ινωτική NSIP). Μακροχρόνια παρακολούθηση.
4. Νόσος εξελισσόμενη, μη αναστρέψιμη, δυνητικά σταθεροποιούμενη με θεραπεία (π.χ ινωτική NSIP). Μακροχρόνια παρακολούθηση.
5. Νόσος εξελισσόμενη, επιδεινούμενη παρά τη θεραπεία (π.χ IPF). Μακροχρόνια παρακολούθηση/ εκτίμηση για μεταμόσχευση πνεύμονα ή παρηγορητική αντιμετώπιση.

Η Χρησιμότητα του Βρογχοκυψελιδικού Εκπλύματος (Bal) στη Κλινική Εκτίμηση των Διαμέσων Πνευμονοπαθειών

Το Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (Bronchoalveolar Lavage-BAL) εκτελείται κατά τη βρογχοσκόπηση και συνιστάται στην έγχυση φυσιολογικού ορού σε τμηματικό ή υποτμηματικό βρόγχο και την άμεση αναρρόφησή του, με σκοπό την αποτύπωση της παθοφυσιολογίας του αναπνευστικού συστήματος σε επίπεδο κυψελίδων. Ο αρχικός ενθουσιασμός για τη χρησιμότητά του στη διερεύνηση των ΔΠΠ ακολουθήθηκε από σκεπτικισμό και την ευρεία χρήση της χειρουργικής βιοψίας πνεύμονα. Πρόσφατα, η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία εξέδωσε οδηγίες, που προσανατολίζουν στην ορθή χρήση του¹⁰. Επιγραμματικά, τα συμπεράσματα της επιτροπής είναι τα εξής:

1. Μετά την αρχική κλινική και ακτινολογική προσέγγιση των ΔΠΠ, στους ασθενείς εκείνους, που δεν παρουσιάζουν βέβαιο πρότυπο συνήθους διάμεσης πνευμονίας (UIP) στη HRCT θώρακος, η κυτταρική ανάλυση του BAL μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στη διαγνωστική εκτίμηση. Θα πρέπει όμως να συνεκτιμώνται η πιθανότητα διάγνωσης κατά περίπτωση, η καρδιοπνευμονική επάρκεια του ασθενούς, η αιμορραγική

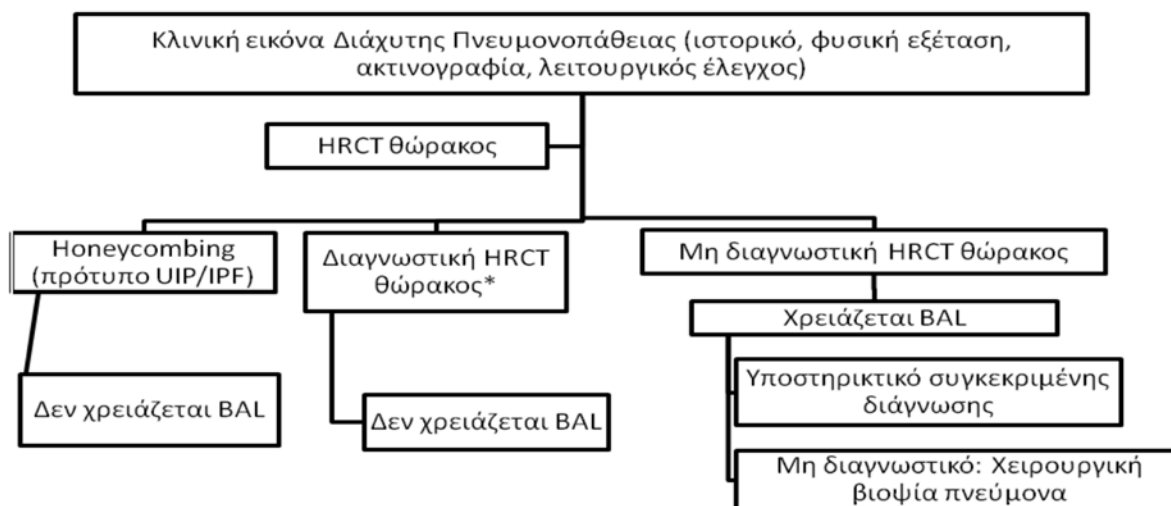
- του διάθεση και οι επιθυμίες του ιδίου (αλγόριθμος 1).
2. Η αναγνώριση συγκεκριμένου κυτταροφλεγμονώδους προτύπου (λεμφοκυτταρικό, ηωσινοφιλικό ή ουδετεροφιλικό), παρ'ότι στερούνται ειδικότητας, συχνά βοηθάει στον περιορισμό της διαφορικής διάγνωσης (αλγόριθμος 2).
 3. Ενα φυσιολογικό BAL δεν αποκλείει πνευμονική παθολογία σε μικροσκοπικό επίπεδο.
 4. Η κυτταρική ανάλυση του BAL από μόνη της δεν επαρκεί για τη διάγνωση συγκεκριμένων ΔΠΠ, εκτός από κακοήθειες και κάποιες σπάνιες ΔΠΠ (π.χ κυψελιδική πρωτεΐνωση). Μπορεί όμως να υποστηρίξει τη διάγνωση σε συνδυασμό με συμβατή κλινική εικόνα

και ακτινολογικά ευρήματα.

5. Η κυτταρική ανάλυση του BAL δεν έχει προγνωστική αξία, ούτε προβλέπει την ανταπόκριση στη θεραπεία.

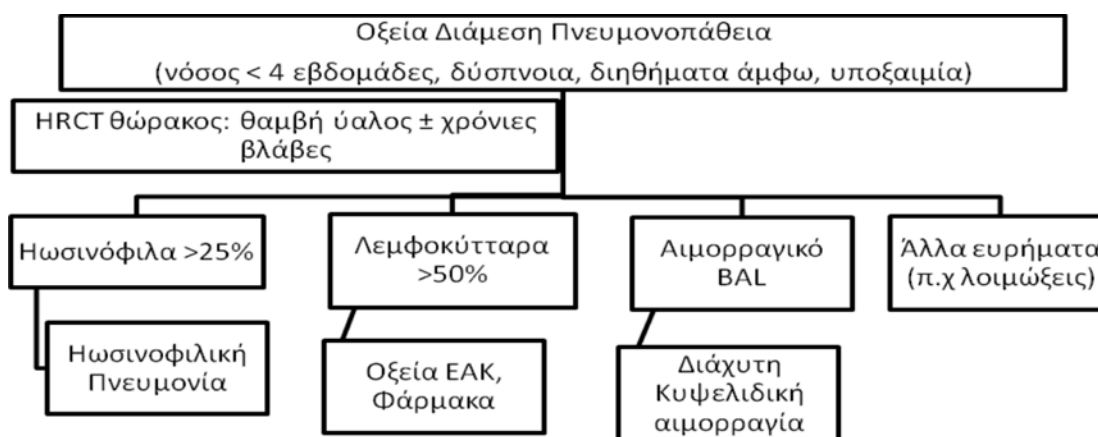
Η επιτροπή προβαίνει στις ακόλουθες συστάσεις:

- A. Η επιλογή της θέσης όπου θα ληφθεί το BAL προτιμότερο είναι να γίνεται βάσει μίας πρόσφατης HRCT θώρακος (εντός 6 εβδομάδων) και όχι απαραίτητα στις συνήθεις θέσεις (μέσος λοβός και γλωσσίδα).
- B. Στο συλλεχθέν BAL θα πρέπει οπωσδήποτε να γίνεται ποσοτική μέτρηση των κυτταρικών πληθυσμών (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα). Εάν περισσεύει δείγμα, μπορεί να σταλεί για μικροβιολογική και κυτταρολογική ανάλυση.



Αλγόριθμος 1.

Προσέγγιση Διάχυτων Πνευμονοπαθειών. *: Διαγνωστική HRCT θώρακος θεωρείται στην IPF, τη Σαρκοείδωση και την Ιστοκύττωση Langerhans.



Αλγόριθμος 2.

Διαφορική διαγνωστική προσέγγιση οξείας διάμεσης πνευμονοπάθειας.

Γ. Δεν συνιστάται ο προσδιορισμός των υποτύπων των λεμφοκυττάρων ως εξέταση ρουτίνας.

Όταν το BAL περιέχει >15% λεμφοκύτταρα, είναι λεμφοκυτταρικό, >3% ουδετερόφιλα ουδετεροφιλικό, >1% ηωσινόφιλα ηωσινοφιλικό και >0.5% μαστοκύτταρα μαστοκυτταρικό. Κυριαρχία των μακροφάγων με έγκλειστα σωματίδια καπνού συναντάται στις DIP, RB-ILD και στην Ιστιοκύτωση Langerhans.

Σαρκοείδωση

Σε ότι αφορά την αιτιο-παθογένεση της νόσου, σήμερα επικρατεί η άποψη πως κάποιο εξωτερικό άγνωστο προς το παρόν ερέθισμα, σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα, οδηγεί σε Th-1 κοκκιωματώδη φλεγμονή. Έχουν ανακαλυφθεί γενετικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (HLA), στο γονίδιο της βουτυροφυλλίνης (BTNL-2) και της ανεξίνης (A-11) που φέρουν προδιάθεση στη νόσο και που αναδεικνύουν συγγένεια της σαρκοείδωσης με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου^{11, 12}. Επίσης έχει ανακαλυφθεί η συμμετοχή κυτταρομεμβρανικών υποδοχέων (Nod-like receptors-NLR) μέσω της οδού της τυροσινικής κινάσης¹³. Ενδείξεις για ενεργοποίηση της φλεγμονής από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης έχουν επίσης προκύψει¹⁴.

Στη διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενή με μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια, πριν υποβληθεί σε μεσοθωρακοσκόπηση, θα πρέπει να υποβάλλεται σε βρογχοσκόπηση με χρήση ενδοβρογχικού υπερήχου (EBUS) και λήψη ιστολογικής διά βελόνης υπό την καθοδήγησή του. Στον έλεγχο για καρδιακή σαρκοείδωση αρχικά θα πρέπει να εκτιμώνται εκτός από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπέρηχος καρδιάς και holter ρυθμού και επί υποψίας μαγνητική καρδιάς ή PET scan και ηλεκτροφυσιολογική μελέτη¹⁵.

Τελευταία έμφαση δίνεται στο αίσθημα κόπωσης (fatigue) που αναφέρουν συχνά οι ασθενείς με σαρκοείδωση ακόμα και όταν η νόσος τους είναι σε ύφεση. Ένα φάρμακο, που φαίνεται να βοηθάει, είναι η υδροχλωρική μεθυλ-φαινιδάτη¹⁶. Όταν αναγνωρίζεται πνευμονική υπέρταση σε ασθενή με σαρκοείδωση, αυτός θα πρέπει να παραπέμπεται για καρδιακό καθετηριασμό.

Πρόσφατα εκδόθηκαν οδηγίες για την ορθή χρήση της μεθοτρεξάτης (MTX) στη σαρκοείδωση¹⁷. Η MTX χρησιμοποιείται ως 2ης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς, που δεν ανταποκρίθηκαν στα κορτικοστεροειδή (ΚΣ) ή ανέπτυξαν επιπλοκές από αυτά ή προκειμένου να μειωθεί η δόση τους ή ως 1ης γραμμής, όταν υπάρχει αντένδειξη για τη λήψη ΚΣ. Η αρχική δόση θα πρέπει να είναι 5-15mg/εβδομάδα, ενώ απαραίτητη είναι η συγχρόνηση φυλλικού οξέως 5mg/εβδομάδα ή 1mg/ημέρα. Αντενδείξεις

στη χορήγηση MTX είναι η σοβαρή ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, η μυελοκαταστολή και η ενεργός λοίμωξη. Επομένως, πριν την έναρξη MTX πρέπει να ελέγχεται η ηπατική βιοχημεία, η νεφρική λειτουργία, μία γενική αίματος και ενδεχόμενα δείκτες HIV, HBV, HCV και δοκιμασία mantoux. Μετά την έναρξη της MTX ο έλεγχος πρέπει να γίνεται αρχικά κάθε 3-6 εβδομάδες και επί σταθεροποίησης κάθε 1-3 και αργότερα κάθε 6 μήνες και να περιλαμβάνει γενική αίματος, ουρία, κρεατινίνη, SGOT και SGPT. Επί γαστρεντερικών διαταραχών η MTX μπορεί να δοθεί σε 2 δόσεις με διαφορά 12 ωρών, αλλά επί ηπατικής βλάβης θα πρέπει να μειωθεί η δόση ή να διακοπεί πλήρως και βιοψία ήπατος μπορεί να απαιτηθεί. Είναι κατάλληλη για μακροχρόνια χρήση, απαγορεύεται όμως στην εγκυμοσύνη, το θηλασμό και για τουλάχιστον 3 μήνες πριν από επιδιωκόμενη σύλληψη.

Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού

Εν συντομία θα αναφερθούν δύο νεότερες ανακινώσεις. Σε αρκετές μελέτες τελευταία τονίζεται η κακή πρόγνωση που έχει, κατ'εξάιρεση προς τις άλλες δευτεροπαθείς σε νοσήματα του συνδετικού ιστού διάμεσες πνευμονοπάθειες, η σχετιζόμενη με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα Συνήθης Διάμεση Πνευμονία (UIP). Η πρόγνωση θεωρείται αντίστοιχη της IPF και αφορά ιδίως άνδρες¹⁸.

Φαίνεται από αρκετές πρόσφατες μελέτες πως το mycophenolate mofetil έχει θέση στη θεραπεία συντήρησης της διάμεσης πνευμονοπάθειας σχετιζόμενης με το συστηματικό σκληρόδερμα, καθώς επιτυγχάνει σταθεροποίηση ή και βελτίωση με ικανοποιητικό προφίλ ασφαλείας¹⁹.

Ορφανά νοσήματα/Λεμφαγγειολειομυώτωση (LAM)

Η LAM είναι μία νόσος που προσβάλλει γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας και σχετίζεται με την οξώδη σκλήρυνση, μία νόσος που εκδηλώνεται μετά τη γέννηση. Στον πνεύμονα δημιουργεί κύστες και προκαλεί συχνά πνευμοθώρακα και χυλοθώρακα, εξωπνευμονικά δε σχετίζεται με αγγειομυολιπώματα νεφρών. Δεν υπάρχει θεραπεία, παρά μόνο μεταμόσχευση στα τελικά στάδια. Τελευταία όμως ανακαλύφθηκε πως στη νόσο συμμετέχουν οι υποδοχείς θηλαστικών για τη ραπαμυκίνη (m-TOR). Συνακόλουθα, φαίνεται πως φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε μεταμοσχευμένους (sirolimus, everolimus) και είναι αναστολείς αυτών των υποδοχέων μπορεί να αποτελέσουν στο εγγύς μέλλον θεραπευτική επιλογή για αυτή τη νόσο²⁰.

Summary**Diffuse Parenchymal Lung Diseases**

I Papanikolaou, Pneumologist

Diffuse Parenchymal Lung Diseases constitute an heterogeneous group of diseases. The advent of high resolution computed tomography of the chest allows often a confident diagnosis making surgical lung biopsy less necessary. Progress in the understanding of many of those diseases through genetics may lead to the development of new therapies. Cornerstone of the evaluation of such diseases is the cooperation between the pulmonary physician, the radiologist and the pathologist. Also, difficult cases should be evaluated by a doctor or a medical facility specialized in treating these diseases.

Βιβλιογραφία

1. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, 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
3. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–1769
4. Richeldi L, Costabel U, Selman MN, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–1087
5. Papanikolaou IC, Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos VS. Acute exacerbations of interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 480–486
6. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochuico B, Travis WD. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1064–1070
7. Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–593
8. Papiris SA, Triantafyllidou C, Manali E D, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7: 19–32
9. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST* 2013; 144: 234–240
10. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of Bronchoalveolar Lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004–1014
11. Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 307–12
12. Fischer A, Nothnagel M, Franke A, et al. Association of inflammatory bowel disease risk loci with sarcoidosis, and its acute and chronic subphenotypes. *Eur Respir J* 2011; 37:610–616
13. Tigno-Aranjuez JT, Asara JM, Abbott DW. Inhibition of RIP2's tyrosine kinase activity limits NOD2-driven cytokine responses. *Genes Dev* 2010; 24: 2666–2677
14. Oswald-Richter KA, Culver DA, Hawkins C, et al. Cellular responses to mycobacterial antigens are present in bronchoalveolar lavage fluid used in the diagnosis of sarcoidosis. *Infect Immun* 2009; 77: 3740–3748
15. Hamzeh NY, Wamboldt FS, Weinberger HD. Management of cardiac sarcoidosis in the United States: a Delphi study. *Chest*. 2012; 141: 154–162.
16. Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexamethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest* 2008; 133: 1189–1195
17. Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 545–561
18. Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, et al. Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respir Med* 2013; 107: 1247–1252
19. Tzouveleki A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med* 2012; 2012: 143637
20. Cai X, Pacheco-Rodriguez G, Haughey M, et al. Sirolimus decreases circulating LAM cells in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2013; doi: 10.1378