

**CERCETARI RECENTE PRIVIND DIAGNOSTICUL SI
MANAGEMENTUL PNEUMONIILOR INTERSTITIALE
NON-SPECIFICE**

Rezumat si introducere:

- **Rezumat:** - pneumoniile interstițiale non-specifice = grup heterogen de afecțiuni

- clasificare pe baza aspectului clinic, a CT de înaltă rezoluție, LLBA și examenului histopatologic

- **Introducere:** clasificare histologică : dezorganizare pulmonară intralobulară, nongranulomatoasă, inflamatorie și fibrotică, implicând și afectarea peretilor alveolari

Clasificare pe baza criteriilor clinice, histopatologice si imagistice (7 entitati) :

1. Fibroza pulmonara idiopatica (IPF)
2. Pneumonia interstitiala descuamativa
3. Bronsiolita asociata bolii pulmonare interstitiale
4. Pneumonia interstitiala nonspecifica (NSIP)
5. Pneumonia interstitiala acuta
6. Pneumonia criptogenica organizata
7. Pneumonia interstitiala limfoida

! Criteriile de dg, in absenta biopsiei pulmonare sunt valabile DOAR pt IPF (fibroza pulmonara idiopatica)

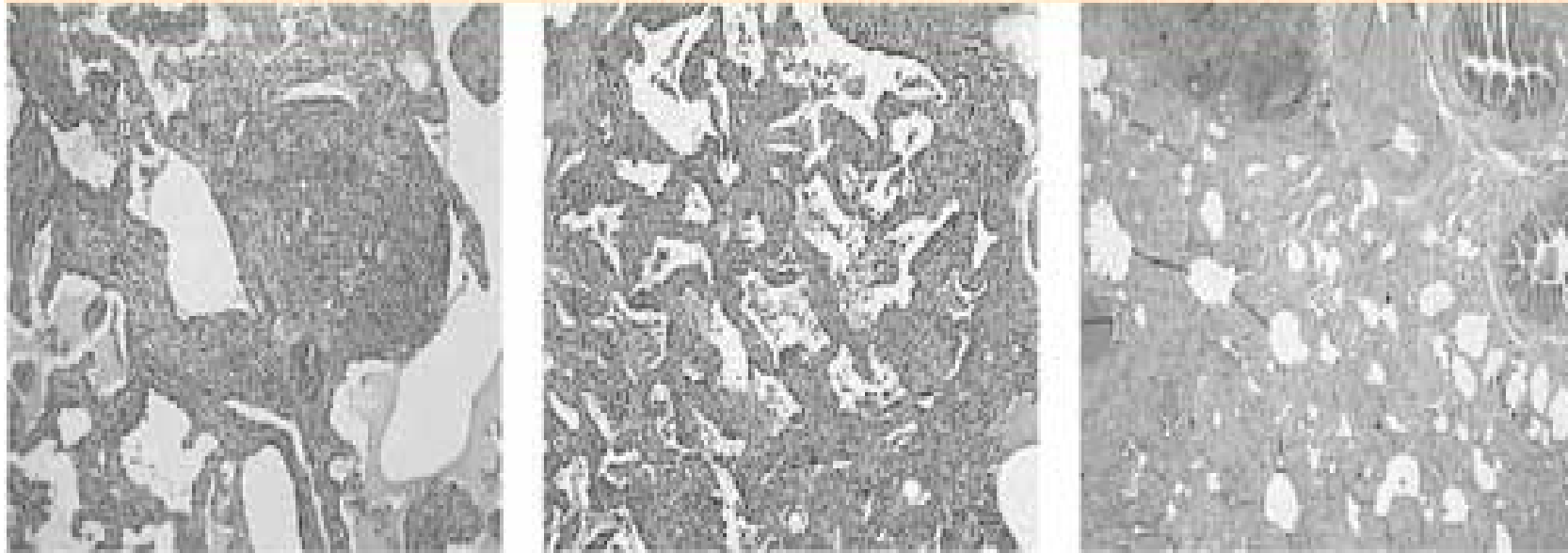
IPF = forma specifica de pneumonie interstitiala fibrozanta limitata la nivelul plamanului si asociata cu aspect histopatologic de pneumonie interstitiala comuna la biopsia pulmonara

NSIP (pneumonia interstitiala non-specifica) =
“pneumonie interstitiala neclasificata” (Carrington)
“pneumonie interstitiala celulara” (Poletti, Kitaichi)

! Dg diferential intre IPF si NSIP dificil ; pe baza aspectului de biopsie pulmonara

Definitie si patologie:

- deoarece unele forme de NSIP raspund mai favorabil la o cura sistemica de corticoizi este esential ca diagnosticul sa fie cert si precoce
- din punct de vedere histopatologic, NSIP reprezinta o forma de pneumonie interstitiala cu implicarea uniforma a interstitiului , caracterizata de grade variate de fibroza, amestecate cu celule inflamatorii , in special limfocite si putine celule localizate in interstitiu
- cazurile de NSIP se pot clasifica in :
 1. NSIP forma celulara, cu predominanta modificarilor inflamatorii
 2. NSIP forma mixta (cu inflamatie si fibroza)
 3. NSIP forma cu predominanta fibrozei



A.

B.

C.

Source: Curr Opin Pul Med © 2003 Lippincott Williams & Wilkins

- A. Largire intersitiala determinata de inflamatie cronica a celulelor mononucleare
- B. Inflamatie si fibroza
- C. Fibroza acelulara in septurile alveolare

Morfopatologie :

Forma celulara :

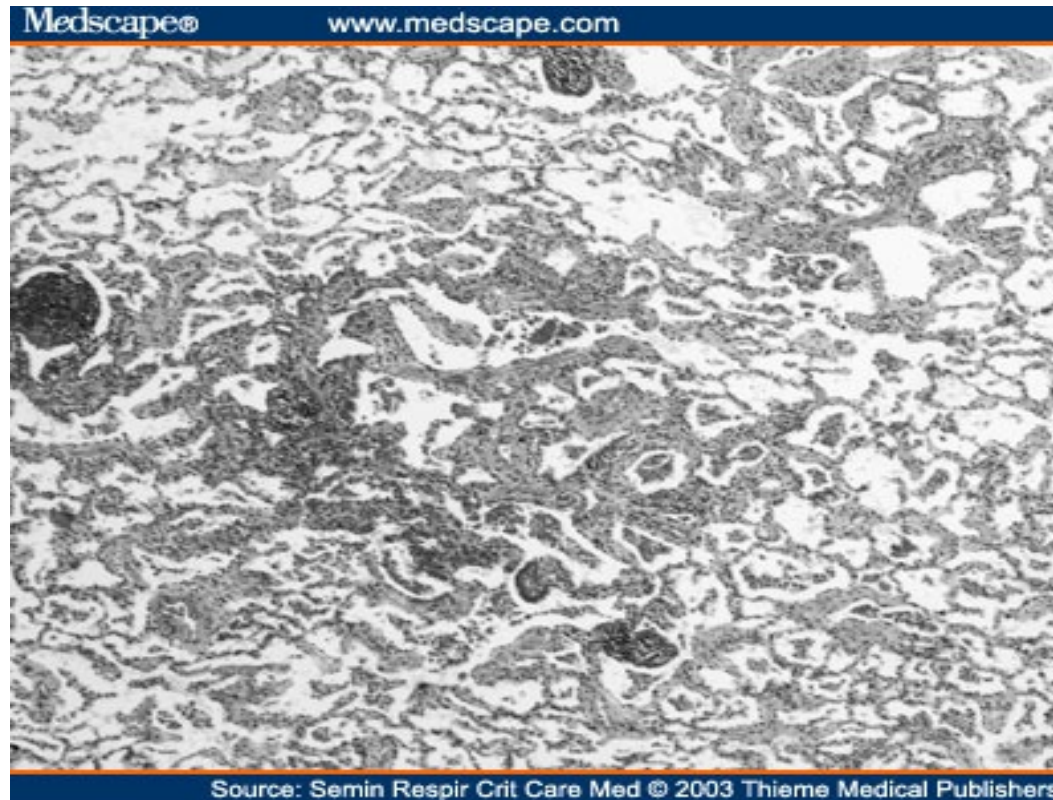
- predomina infiltratul inflamator cu celule mononucleare (in special limfocite), care largesc septele interalveolare, avand distributie uniforma sau focala
- +/- afectare interstitiala, a vaselor sangvine, a septurilor interlobulare si a pleurei
 - hiperplazia pneumocitelor tip II, intotdeauna prezenta
 - +/- organizare focala intraalveolara si agregate limfoide, dar nu este componenta histopatologica cea mai importanta

Forma fibroasa:

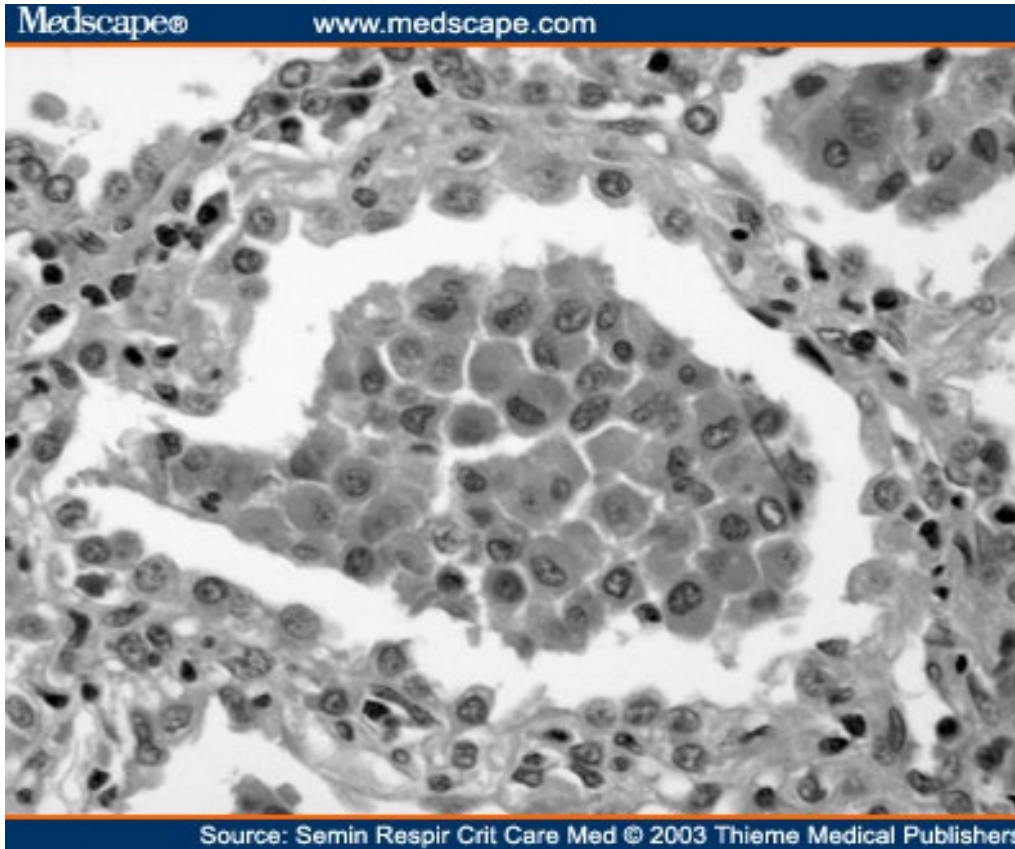
- criteriile morfologice mai puțin elucidate
- patognomonic : prezenta fibrozei interstițiale dense și lipsa heterogenității pe biopsia pulmonară
- +/- distribuție subpleurală a leziunilor
- +/- focare de fibroză în ” fagure de miere” și proliferarea musculaturii netede
- modelul fibrozei din NSIP reprezintă un grup de tulburări fibrotice cu etiologie și patogenie diverse
- diferențierea între diferitele forme este importantă deoarece un prognostic mai bun se asociază cu varianta celulară

! O clasificare mai precisa se poate efectua pe baza investigatiilor imuno-histochimice orientate patogenetic

- modificarile in “fagure de miere” sunt prezente in majoritatea cazurilor de pneumonie interstitiala comuna si doar la o minoritate din cazurile de pneumonii interstitiale non-specifice
- mai mult chiar, in unele cazuri de pneumonie interstitiala comuna s-au gasit zone asemanatoare cu cele din cazul pneumoniilor interstitiale nonspecifice
- nu se cunoaste inca daca pneumoniile interstitiale non-specifice cu modificari in “fagure de miere” au un prognostic mai rezervat, pentru acest lucru fiind necesare studii ulterioare
- Flaherty si colab. au descoperit ca gradul fibrozei observat prin CT de inalta rezolutie a fost diferit in toate grupurile studiate, fiind mai mare in grupul cu pneumonie interstitiala comuna si mai mic in grupul cu pneumoniile interstitiale non-specifice, formele fibrotica si celulara



Un caz de pneumonie interstitiala descuamativa ce evidentiaza inundare alveolara abundenta de catre macrofage cu distributie difuza in acinii pulmonari



Macrofage alveolare intr-un caz de pneumonie interstitiala descuamativa ; peretii alveolari evidentiaza celule hiperplazice si infiltrat inflamator cronic in cantitate medie

Prevalenta, Etiologie si Patogeneza:

- varsta medie a pacientilor : 49ani cu o supravietuire medie de 13,5 ani dupa stabilirea diagnosticului
- controverse privind etiologia NSIP: idiopatica, sau asociata cu inhalarea de Ag, cu afectare alveolara preexistenta (manifestari ale colagenozelor cu afectare vasculara), iatrogena (administrare de medicament sau toxicitatea radiatiilor)
- NSIP = cea mai frecventa manifestare histopatologica ca urmare a toxicitatii unor medicamente (Amiodarona, Nitrofurantoin, Metotrexat, saruri de aur, Vincristina, Fludarabina)
- prevalenta toxicitatii pulmonare indusa medicamentos este in crestere (exista >100medicamente ce determina leziune pulmonara); leziunea pulmonara poate progresa sau poate fi chiar fatala, de aceea e necesara dg precoce si intierea tratamentului

In studiul lui Shimizu, una dintre cele mai importante modificari observate a fost distributia limfocitelor:

- majoritatea limfocitelor B erau infiltrate in foliculii limfatici
- limfocitele CD4+ si CD8+ erau distribuite difuz in zonele de fibroza sau in jurul foliculilor limfatici si mai multe celule CD8+ decat CD4+ erau localizate in jurul DCs S 100
- DCs S 100 pot juca un rol cheie in activarea limfocitelor T citotoxice
- Shimizu si colab au emis ipoteza conform careia in NSIP procesarea intracelulara a Ag endogene (inclusiv virusuri) poate fi un proces initiator important ce poate determina alveolita prin distrugerea pneumocitelor de tip II care contribuie la repararea parenchimului pulmonar dezorganizat si la aparitia procesului inflamator cronic

- predispozitia genetica in cazul multor boli pulmonare idiopatice:
 - *modificari ale polimorfismului unei singure nucleotide* (mutatia genei proteinei surfactantului- SP, localizata la nivelul exonului 5 care are ca efect acumularea de propeptide SP-C in pneumocitele de tip II, rezultand astfel injuria celulara ce actioneaza ca un trigger in patogeneza pneumoniilor interstitiale idiopatice)
 - *rolul surfactantului* (1. structura proteica a surfactantului joaca un rol important in reglarea capacitatii de scadere a tensiunii surfactantului- nivel SP-A scazut in LLBA
 - 2. alterarea in compozitia lipidica a surfactantului care ii schimba proprietatile, determinand scaderea compliantei pulmonare si promovand aparitia fibrozei)

Tratament:

- exista putine studii referitoare la eficacitatea tratamentului (conform lui Katzenstein si Meyers 45% dintre pacienti s-au refacut complet dupa corticoterapie, 42% au ramas stabili sau si-au imbunatatit starea clinica sub tratament)
- deoarece nu este intotdeauna posibila obtinerea specimenelor histopatologice, indicatiile pentru utilizarea corticoterapiei includ informatiile obtinute clinic, pe baza CT de inalta rezolutie, a lavajului bronhoalveolar si a biopsiei pulmonare trans bronsice

I. Terapia corticosteroida:

- e tratamentul de prima linie in NSPI, ca si in IPF
Prednisolon 20mg administrat in zile alternative ,
asociat cu *Azatioprina 2,5mg/kg (Dmax=150mg/zi)*
sau cu *Ciclofosfamida 2mg/kg (Dmax=150mg/zi)*
- Watanabe si colab. au evidenciat un efect benefic al
corticoterapiei in cazurile cu NSIP prezentand pneumonie
interstitiala celulara in probele bioptice pulmonare
recoltate transbronsic

II. Terapia combinata utilizand corticosteroizi si terapie imunosupresoare:

- folosita in cazul lipsei de raspuns la tratamentul doar cu corticosteroizi
- mai eficace decat monoterapia corticosteroida, cu mai putine reactii adverse
- putine studii privind eficienta acestei terapii duale (corticoterapie + medicatie imunosupresiva)

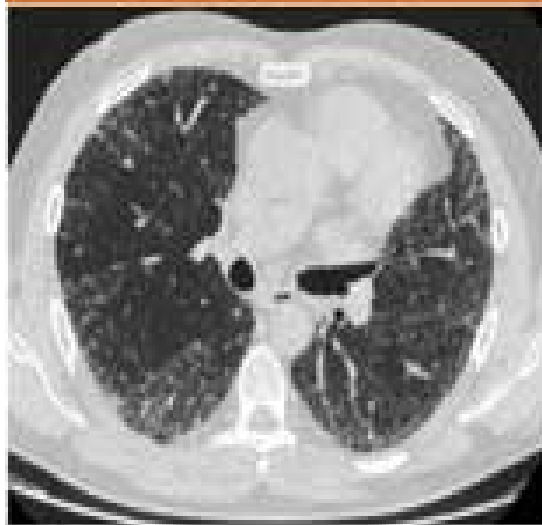
III. Alti agenti terapeutici:

- radicalii liberi de oxigen eliberati de celulele inflamatorii de la nivel pulmonar sunt implicati in aparitia inflamatiei si a distructiei celulare si joaca un rol important in patogeneza IPF, SDRA, cancerului pulmonar
- glutatiunul (antioxidant) e deficitar pe suprafata epiteliului alveolar la pacientii cu IPF

→ Efect benefic al D crescute de *N-acetilcisteina*

(stresul oxidativ si dezechilibrul factori oxidanti/antioxidanti ar contribui la injuria celulelor epiteliale in cazul pacientilor cu NSIP)

- medicamente ce interfera sau determina regresia procesului de fibroza (*Interferon g, Pirfenidona*)



A.



B.



C.

Source: Curr Opin Pul Med © 2003 Lippincott Williams & Wilkins

A. NSIP, varianta fibrotica. CT de inalta rezolutie la nivelul segmentului pulmonar inferior. Linii reticulare subpleurale cu distributie uniforma, bronsiectazii si arii de opacitate in "sticla mata".

B. NSIP, varianta celulara. Opacitati difuze si bronsiectazii tractionante. Desi regiunile pulmonare posterioare sunt implicate, afectarea pulmonara este difuza si nodulara.

C. Fibroza pulmonara idiopatica. CT de inalta rezolutie la nivelul segmentului pulmonar inferior. Desen reticular subpleural neregulat si opacitati nodulare asociate cu imagini in "fagure de miere" si bronsiectazii.