

PNEUMOPATII INTERSTITIALE FIBROZANTE

Introducere:

Pneumoniile interstițiale idiopatice = grup heterogen de afecțiuni care au în comun leziuni ce cuprind peretele alveolar, țesutul perialveolar și alte structuri adiacente

Procesele lezionale au tendința spre fibroza pulmonară difuză generatoare de insuficiență respiratorie

Clasificare pe baza criteriilor clinice, histopatologice și imagistice:

1. Fibroza pulmonară idiopatică
2. Pneumonia interstițială descuamativă
3. Bronsiolită respiratorie asoc. cu boala interstițială pulmonară
4. Pneumonia interstițială non-specifică
5. Pneumonia interstițială acută
6. Pneumonia criptogenică organizată
7. Pneumonia interstițială limfoidă

I. PIDF DE CAUZA NECUNOSCUITA

1. FIBROZA PULMONARA IDIOPATICA

- prototipul de fibroza pulmonara de cauza necunoscuta (sd Hamman- Rich)
- afecteaza exclusiv plamanul
- prezente leziuni inflamatorii de alveolita- fibroza difuza alveolara si interstitiala pana la IResp

Epidemiologie:

- boala rara
- la peste 70% din pacienti, fumatul e prezent
- la aproape 40%- infectii de tip viral in antecedente

Morfopatologie:

- *macroscopic*: “plaman mic”, cu pleura moderat ingrosata si suprafata neregulata, cu semne de fibroza extinsa si de transformare fibro-chistica (“fagure de miere”)

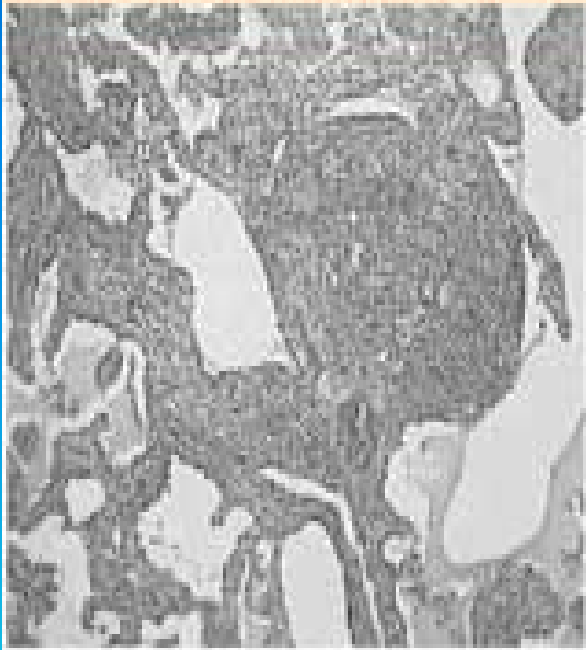
- *microscopic*: leziuni distribuite inegal in etape diferite de evolutie in fazele precoce

epiteliu alveolar : hiperplazie, descuamare si necroza

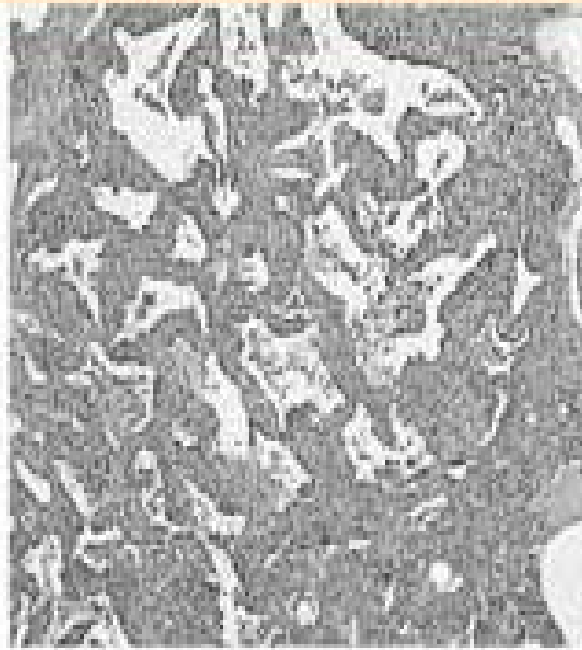
lumen alveolar : exudat fibrinos sau cu proteine

peretele alveolar : infiltrat celular cu limfocite, plasmocite, mononucleare, cel gigante si eozinofile

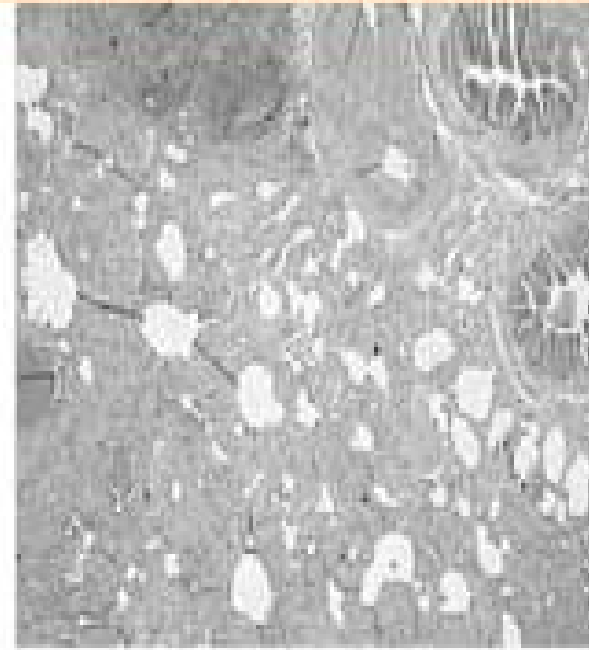
- fibroza interstitiala prezenta constant in grade variate (initial fibroblasti mari, mai tarziu predomina fibrele de colagen)



A.



B.



C.

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

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

- in ordine cronologica : alveolita focala cu ingrosare prin edem si celularizare a peretilor alveolari - pierdere de pneumocite I - proliferarea pneumocitelor II - migrarea epiteliului bronhiolar in alveole - pierderea de septe alveolare si capilare sanguine si ingrtasarea peretilor cailor respiratorii distale si a arterelor - expansiunea matricei interstitiale insotita de ingrosarea membranelore bazale (fibroza)

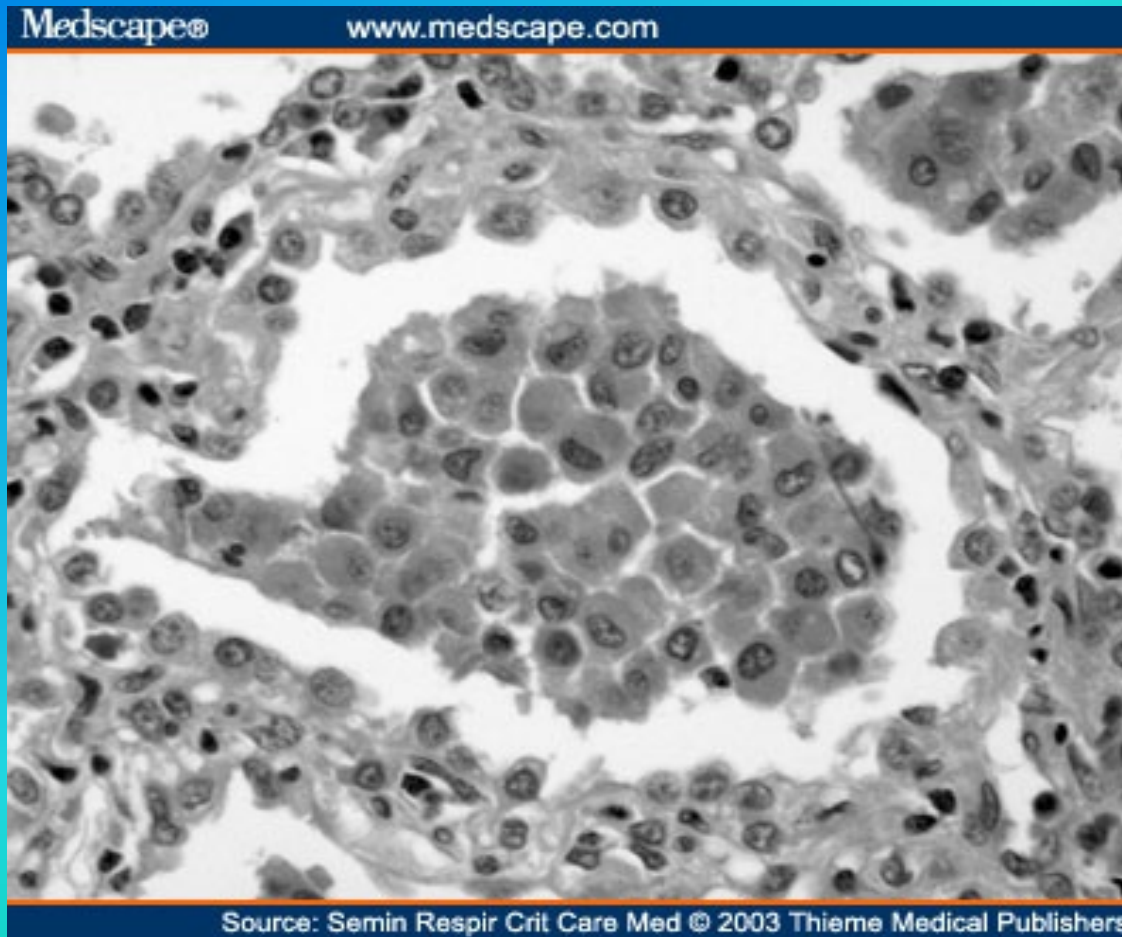
Exista 3 tipuri histologice:

1. *Pneumonita interstitiala descuamativa*: inflamatie mica a interstitiului alveolar, pastrarea arhitecturii alveolare, numar mare de macrofage in spatiul alveolar

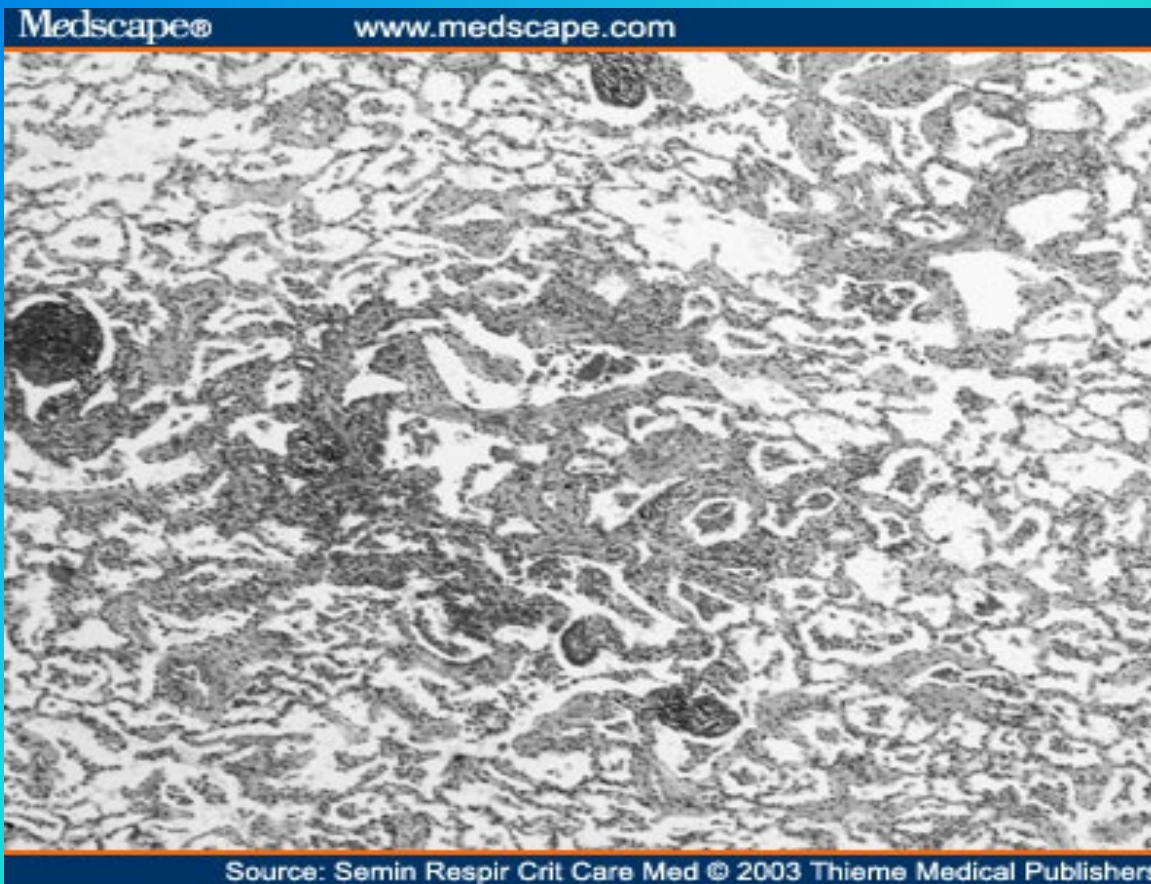
2. *Pneumonita interstitiala uzuala*: perete alveolar ingrosat cu celule inflamatorii si tesut conjunctiv

! Dupa multi autori, cele 2 tipuri ar reprezenta etape diferite ale ac proces patogenetic

3. *Pneumonita interstitiala acuta*: modificari ce seamana cu cele din SDRA: - celule epiteliale si endoteliale modificate, membrane hialine intraalveolare, interstitiu septal largit prin edem si proliferare fibroblastica
- fibroza dezv in cateva sapt- in final aspect de "plaman in fagure"



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



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

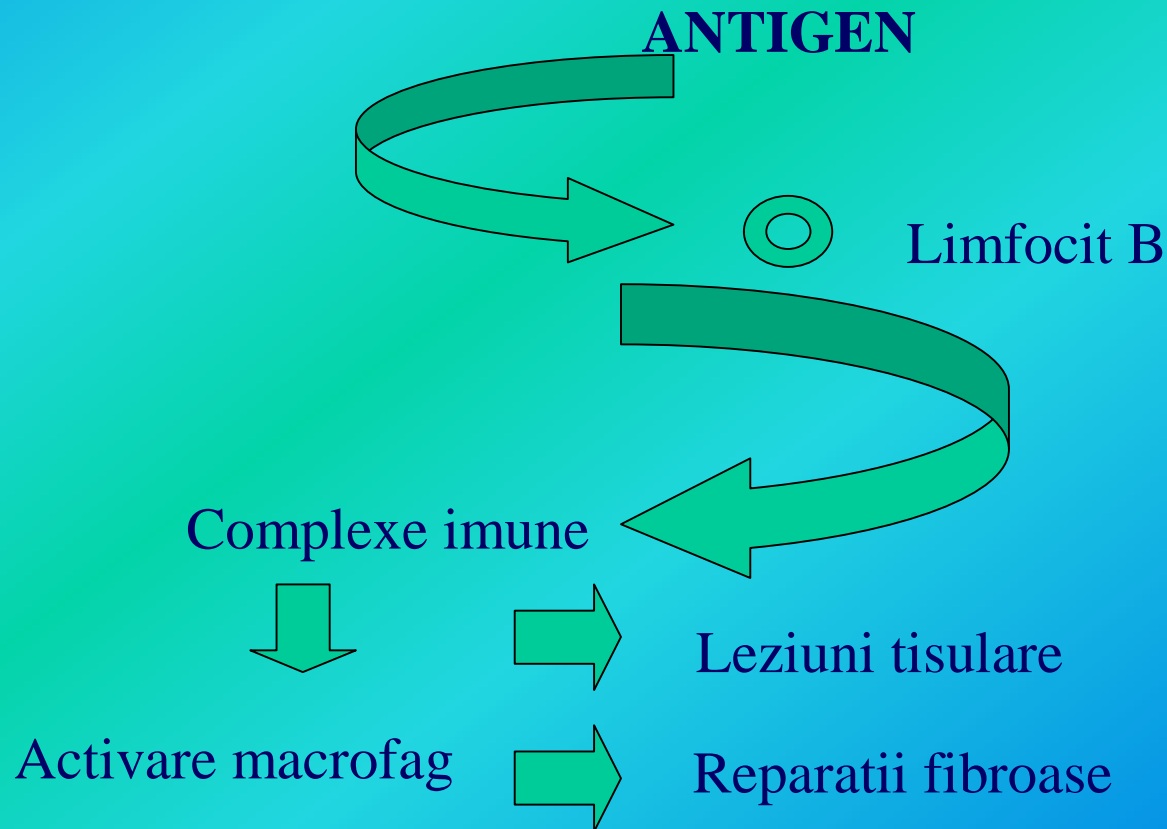
- citologia LLBA:

- a) cresterea globala a nr de celule
- b) neutrofile > 10%
- c) cresterea nr de eozinofile

Patogeneza: patogenie imuna

Ag necunoscut → Producere de IgG de catre LB locale → CI locale

→ Activarea macrofagelor alveolare



Fiziopatologie

- perturbarea functiei respiratorii a plamanului :

1. Restrictia ventilatorie- rezultatul scaderii distensibilitatii plamanului, a obliterarii unor spatii alveolare si disparitiei surfactantului alveolar; tractiunea fibroasa dilata lumenul cailor aeriene, det sd restrictiv pur: VEMS/ CV normal sau crescut

2. Transferul gazelor prin membrana alveolo - capilara este redus prin micșorarea suprafetei de schimb gazos

- *hipoxemia de efort* : anomalie precoce initial prin inegalitatea raportului ventilatie/ perfuzie si agravata ulterior de tulburarile de difuziune si de sutul sanguin dr-stg; reducerea severa a patului capilar poate det HTP si CPC

3. Hiperventilatia de repaus : prin stimularea cailor nv proprioceptive de catre remanierile structurii pulmonare

Tablou clinic:

- debut: insidios prin dispnee de efort agravata progresiv
- simptome: dispnee, tuse (uscata sau slab productiva), astenie si pierdere ponderala (in stadii avansate)
- ! Hipocratismul digital: f frecvent, semn precoce
- CPC si IC dr in stadii avansate
- auscultatie: raluri crepitante fine in regiunile mediobazale, fara wheezing

Explorari paraclinice:

1. Rx toracic: - normala in stadii precoce

- in formele subacute: de tip bronhopneumonic (opacitati neregulate bilaterale, mai numeroase la baze)

- in formele cronice: reticulatie fina la baze

reticulonodulatie neregulata bazala

zone de transformate fibro- chistica a

leziunilor cu aspect de “fagure de miere”

- in pneumoniile interstitiale descuamative : aspect de opacifiere granulara a bazelor plamanilor, mai ales catre periferie (image de “sticla mata” sau “nisip ud”)

2. CT (tomodensitometrie) : mai sensibilă decât Rx

- furnizează elemente suplimentare privind : topografia leziunilor, distribuția acestora în plan transversal, formațiunile fibrochistice, bronșiectaziile de tracțiune, distorsionarea plămânului

3. Scintigrafia cu Ga-67 : evidențiază când boala este activă histologic o hiperfixare difuză, limitată în parenchimul pulmonar. Intensitatea hiperfixării se corelează cu gradul alveolitei pe biopsiile pulmonare și cu procentul de neutrofile pe LLBA

4. Examenul functional respirator : explorarile functionale respiratorii sunt cei mai buni indicatori ai severitatii, indiferent de stadiul de evolutie

- in stadiul initial:
 - volumele pulmonare in limite normale
 - reful elastic crescut
 - scaderea factorului de transfer gazos (scaderea capacitatii de difuziune a CO- cea mai precoce si sensibila modificare
 - hipoxemie de efort

- in stadiul patent al bolii:
 - reducerea volumelor pulmonare (sd restrictiv tipic: VEMS/CV normal sau crescut)
 - hipoxemie arteriala frecventa si moderata (>60mmHg)

- in stadiul avansat:
 - restrictie severa
 - reducerea factorului de transfer alveolo-capilar
 - hipoxemie arteriala severa asoc cu hipercapnie
 - HTP de repaus si efort

5. Date de laborator : VSH normal sau crescut; poliglobulie in caz de hipoxemie cronica severa; gamaglobuline crescute in special in caz de FPI familiala, cu hepatita cronica asociata; FR, crioglobuline in unele cazuri

6. LLBA : evalueaza inflamatiile alveolare, monitorizeaza raspunsul la tratament si estimeaza prognosticul

- cresterea nr de limfocite = inflamatie activa si raspuns la tratament corticosteroid

- cresterea nr de neutrofile = prognostic prost

7. Biopsia pulmonara : metoda controversata din cauza limitelor sale si a faptului ca FPI determina leziuni inegal distribuite cu regiuni pulmonare neafectate

Forme particulare ale FPI:

Sd Hamman- Rich : forma cu evolutie rapida ce det deces in abs
tratamentului

leziunile ac pulm coexista cu cele cr
cazurile cu evol subac si deteriorare
morfofunctionala accelerata

Pneumonia interstitiala descuamativa : considerata fie stadiu precoce
al bolii, fie un simplu tip lezional intricat la majoritatea cazurilor cu tipul
comun de alveolita murala

Evolutie si prognostic:

- 50% din bolnavii cu FPI decedeaza in 4-5 ani prin agravarea Iresp
- deces in 6-12 luni in cazul sd Hamman- Rich
- in numeroase cazuri evol se poate prelungi pana la 15-30ani
- raspuns favorabil la trat corticosteroid = fact de prognostic favorabil
- alti fact de prognostic favorabil : varsta tanara, sex feminin, dispnee mica sau moderata, modificari Rx minime, absenta deviatiei la dr a axului QRS
- 5-10% evol spre adenocarcinom bronsic (frecvent periferic si considerat cancer pe cicatrice)
- 40% din decese se dat IResp netratabile, iar restul CPC, emboliei pulm, cancerului bronhopulmonar

Tratament:

- de lunga durata si cu rezultate limitate (bola in stadiul de alveolita rasp
mai bine la trat decat in etapa fibrotica)

1. **Corticoterapia**- terapia de baza in forma ac si cr; D= 60-80mg/zi pe o
perioada de 6-8 sapt, ulterior D reduce progresiv pana la 20mg/zi sau
administrare la 2 zile

- rezultatele terapiei functie de:
 - 1) evaluare dg initiala
 - 2) modul de monitorizare al raspunsului
 - 3) dozajul medicamentelor

- nu actioneaza asupra fibrozei constituite

- nu se instituie decat in caz de FPI activa (prezenta semnelor inflamatorii, tablou histologic de alveolita +/- fibroza asociata, LLBA cu neutrofile si eozinofile crescute, fixarea difuza si intensa a Ga-67 la scintigrafie)

2. Medicatia imunosupresiva cu **ciclofosfamida** (D=1-2mg/kg)- se adauga in caz de esec al corticoterapiei

3. **Clorambucilul** (D=2-6mg) - alternativa la ciclofosfamida

4. **Azathioprina** (D=2-3mg/kg)- rezultate neconcludente

5. **Colchicina** (D=0,6mg), **Fibroblast growth factor**- efect antifibrotic

6. **D- penicilamina** (inhibitor al acumularii colagenului)- adm in fibroza pulm asoc colagenozei sistemice

7. **Ciclosporina** (supresor al functiei LT)- indicatie limitata dat reactiilor adverse (HTA, nefrotoxicitate)

Urmarirea eficientei tratamentului : criteriu principal : examenul functional respirator si indicatorii activitatii procesului morbid

! Transplantul pulmonar - indicatie de electie pt bolnavii cu FPI forma avansata

2. FIBROZA PULMONARA IN SARCOIDOZA

- succede invariabil lez initiale (adenopatii bilat simetrice, nodulatie miliara, reticulonodulatie difuza)
- Rx : fibroza ce apare ca umbre liniare grosolane si neregulate care radiaza de la hil spre periferie, predomina in zonele inalte
- tabloul clinic si functia resp sunt comune celor din PIDF

3. FIBROZA PULMONARA IN COLAGENOZE

A. LES: pleurezie lupica frecventa, det interstitiale rare
manifestari clinice similare celor din FPI, dar fibroza lupica se
asoc cu pleurezie in 40% cazuri
apare la subgrupa cu manifestari de sclerodermie

B. PAR : 2-5 % din pacientii cu PAR au FPI
histologic: infiltratie interstitiala cu limfocite si plasmocite si
noduli limfoizi cu centru germinativ

Rx: nodulatie difuza miliariforma → Modificari asemanatoare cu cele
din FPI fara noduli si ingrosari
pleurale

Teste functionale respiratorii: 30-40% pac anomalii de tip restrictiv

! Scaderea precoce a capacitatii de difuziune CO = cel mai bun predictor de
fibroza la ex biptic

C. SCLEROZA SISTEMICA

- Afectarea plamanului mai frecventa si mai severa decat in orice alta colagenoza
- Histopatologic : fibroza intersitiala difuza cu componenta alveolitica slaba sau absenta, vasculita
- Rx : secventa: reticulatie fina-reticulatie grosolana-plaman distrus, fibros, predominant bazal

D. DERMATOPOLIMIOZITA:

- Asociaza fibroza difuza cu infiltratie limfo si plasmocitara a interstitiului alveolar

E. SD. SJOGREN:

- in 50% asoc cu alte colagenoze ce det PIDF secundar
- in 9-75% det PIDF primar

F. BOALA MIXTA A TESUTULUI CONJUCTIV

4. HISTIOCITOZA X:

- pacienti tineri, fumatori; dg intamplator la Rx sau dat simptomelor (dispnee si pneumotorax spontan)
- Rx: plaman in fagure
- Dg: tablou radio-clinic+ asoc sd restrictiv sio obstructiv + predominante magrofage in LLBA + determinari extratoracice

II. PIDF DE CAUZA CUNOSCUTA

-pneumopatiile de hipersensibilizare pot realiza in evolutie aspect de fibroza interstitiala difuza (alveolite alergice extrinseci)

1. PNEUMOCONIOZE MINERALE: det de pulberi cu silicati fibrosi (asbest, tac, argila), particule metalice, rar siliciu

Asbestoza: pneumoconioza grava cu fibroza peribronsiolara, ce realizeaza in evol tablou de FID

- se intalnesc “corpi asbestozici” (fibre de asbest invelite in feritina si proteine)

- dispnea = spt caract, dupa 20-30ani de expunere, asoc cu tuse

- ex obiectiv : raluri crepitante bazale, degete hipocratice, CPC in stadii avansate

- cancer bronsic si mezoteliom pleural = complic frecvente

Berilioza: forma ac: dupa expuneri scurte si intense cu debut la cateva h sau zile de la expunere

forma cr : mai frecventa, cu debut insidios, dupa 10-15ani de la expunere

-tablou morfopatologic similar cu cel al pneumopatiilor de hipersensibilizare

Silicoza : cea mai frecventa pneumoconioza cu evol ac sau subac spre Iresp sau IC dr

- dg pneumoconiozelor minerale se sustine prin corelarea caract expunerii cu tabloul radioclinic

2. PIDF PRIN NOXE CHIMICE

Oxygenoterapia prelungita: reprodus experimental pe animal, nocivitatea O₂ in conc mari ramane controversata la om

Oxizii azotului: actioneaza prin HNO₃ si se formeaza in silozurile de cereale (“boala lucratorilor din silozuri”)

Fumurile industriale (de bauxita, beriliu si probabil cadmiu)

3. RADIATII IONIZANTE

Pneumonita de iradiere: complicatie a terapiei cu radiatii dupa 8sapt de la incheierea trat cu minum 40Gy

- localizare in reg pulm ce a primit dozele terapeutice de radiatii
- poate fi total aspt; dispneea = spt principal, initial de efort, ulterior de repaus
- in forme avansate poate aparea detresa respiratorie

Fibroza pulmonara postiradiere:

- precedata de pneumonita de iradiere
- modificarile Rx (baza dg) apar la 6-24 luni postiradiere si persista tot restul vietii
- manifestarile clinice = minime sau absente
- modificarile Rx : mai frecvente decat simptomele :
 - apar cu 2-3sapt inaintea manifestarilor clinice
 - initial aspect de “geam mat”, ulterior opacitati multiple micronodulare sau nodulare cu tendinta la confluenta
 - caracteristic : limitarea modific Rx in aria iradiata
- modificarile morfologice: - la 4-12sapt dupa incheierea radioterapiei, in etapa de pneumonita, modificarile sunt la niv vascular, alveolar, interstitial
 - dupa >6luni, dupa incheierea curelor de iradiere se constituie un aspect de fibroza nespecifica
- diagnostic: adesea dificil
- dg diferential: recurenta neoplaziei, infectia pulmonara, determinarile pulmonare la chimioterapie, TEP
- tratament: - simptomatic pt formele usoare
 - corticoterapie (1mg/kg/zi) timp de cateva sapt pt forme grave

DIAGNOSTICUL PIDF:

1. Clinic: - simptome respiratorii cu progresie cronica, centrate de dispneea de efort
- crepitatii fine la bazele pulmonare
2. Rx : - infiltratie difuza de tip interstitial sau mixt
- semne de fibroza retractila (plaman mic)
- imagini fibrochistice (“fagure de miere”)
3. Functionale : - restrictie volumetrica
- rigiditate pulmonara
- transfer alveolo-capilar redus
- hipoxemie

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL :

- PIDF nefibrozante (limfangita carcinomatoasa, staza pulmonara cardiogena, infectii respiratorii cu tropism interstitial)
- identificarea PIDF de cauza cunoscuta prin “ancheta epidemiologica” intr-un context clinic, radiologic si de laborator sugestiv
- dg diferential intre cazurile acute sau subacute care evolueaza rapid spre fibroza difuza (prin conditiile de aparitie ale bolii, caracterul acut, progresiv, rebel la oxigenoterapia de rutina a IResp, imagine radiologica de edem alveolar si interstitial)
- dg diferential intre PIDF idiopatice (sd Hamman-Rich) si cele cu etiologie precizata (viroza, pneumocistoza, TBC, medicamente citolitice, noxe chimice)

EVOLUTIE, COMPLICATIILE SI PROGNOSTICUL PIDF

- tablouri de IResp ac - in caz in agresiuni brutale de natura infectioasa, toxica sau antigenica (SDRA si unele bronhopneumopatii chimice acute: mercur, beriliu, oxizi de azot)
- evolutia spontana - variabila : progresiva sau stabilizare spontana
- evolutia sub tratament : - variabila in colagenoze, dupa radiatii
- dezvoltarea extensiva a fibrozei = modalitatea comuna de evolutie a PIDF
- unele fibroze difuze = risc cancerigen crescut (FPI, asbestoza, sclerodermie)

TRATAMENTUL PIDF:

Obiective : - in formele acute- combaterea IResp
- in formele subacute sau cronice- suprimarea fenomenelor inflamatorii si imunologice ce produc fibroza

Tratamentul IResp ac : - corectarea hipoxemiei prin oxigenoterapie
- in SDRA ventilatie asistata, ventilatie in presiune expiratorie pozitiva

Tratamentul in formele subacute sau cronice:

- eliminarea agentului etiologic
- corticoterapie (ca medicatie simptomatica in majoritatea formelor ac de PIDF cu rol auxiliar in combaterea edemului lezional) +/- chimioterapie imunosupresoare

Tratamentul in PIDF de cauza necunoscuta:

- corticoterapie +/- medicatie imunosupresiva DOAR in formele active de boala
- in PIDF asoc cu boli sistemice (sarcoidoza, colagenoze, vasculite) terapia bolii de fond
- corticoterapia putin eficace in histiocitoza X; neindicata in pneumoconiozele minerale

IResp cr : - oxigenoterapia ca mijloc de corectare a hipoxemiei (adm doar in cursul efortului sau cvasipermanent la domiciliu functie de severitatea hipoxemiei)

- masuri specifice in caz de instalare a CPC sau IC dr
- indicatie de transplant pulmonar (corticoterapia in doze mari restrange indicatia datorita riscului operator crescut)