



INTERSTICIJALNE BOLESTI PLUĆA

INTERSTITIAL LUNG DISEASES (ILD)

Vesna Kuruc¹

1. The Clinic for Granulomatous and Interstitial Lung Diseases, Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Correspondence:
Prof. Vesna Kuruc, MD PhD, Address for
Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina,
The Clinic for Granulomatous and Interstitial Lung Diseases,
Put Goldmana 4, 21204 Sremska Kamenica, Serbia
Telephone: +381 21 4805 154,
Cell Phone: +381 066 8805 154,
Fax: +381 21 527 960,
e-mail: vesnakuruc@gmail.com

RespiRon 2016; 52, supp 2:10-17

SAŽETAK

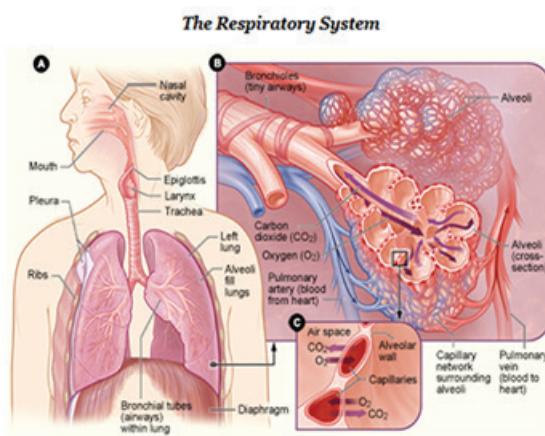
Intersticijalne bolesti pluća (ILD) predstavljaju vrlo šaroliku grupu bolesti kojima je zajednička karakteristika to da zahvataju plućni parenhim, najpre u vidu alveolitisa sa inflamacijom i svih ostalih delova parenhima a kasnije sa manjom ili većom fibrozom intersticijuma što vodi respiratornoj insuficijenciji, plućnoj hipertenziji i sekundarnoj infekciji. Podela ovih bolesti, koja se mahom zasniva na njihovim patohistološkim karakteristikama vuče krene iz 60-tih godina prošlog veka. Ona je tokom godina pretrpela brojne promene, ali za nas kliničare najznačajnija je podela ona na ILD poznatog i ILD nepoznatog uzroka.

Postavljanje dijagnoze a kasnije i lečenje ovih bolesnika je veoma kompleksno i zahteva multidisciplinarni pristup. U ovom procesu moraju učestvovati kliničari (pulmolozi), radiolozi, patofiziolozi disanja, bronholozi, hirurzi i patolozi koji će svojom saradnjom doći do prave dijagnoze, koja je od velikog značaja za prevenciju, dalje lečenje i prognozu bolesti.

Uvod

Prošlo je više od 70 godina (1944.) od kada su Hamman i Rich prvi put opisali patohistološki nalaz kod četiri pacijenta sa akutnompneumonijom plućnog intersticijuma fudrojantnog toka i nepoznatog uzroka. Nazvali su je progresivnom plućnom fibrozom, ali je trebalo da prođe još 20 godina pre nego što je počelo detaljnije izučavanje intersticijalnih pneumonija. Od tada je opisano više akutnih i hroničnih plućnih poremećaja sa različitim stepenom plućne fibroze.

Bolji naziv za ove bolesti bi bio difuzne bolesti plućnog parenhima a evo zbog čega: plućni intersticijum predstavlja skup vezivnog tkiva unutar pluća koji obuhvata alveolarni epitel, plućni kapilarni endotel, perivaskularno i perilimfatično tkivo dok plućni parenhim obuhvata bilo koje plućno tkivo uključujući i bronhe, bronhole, krvne sudove, interstici-



Slika 1. Respiratori sistem



jam i alveole.

Plućni intersticijum se može podeliti u tri zone: centralnu (aksijalnu), parenhimsku i perifernu. Neke intersticijalne bolesti pluća zahvataju sve zone dok druge prevashodno zahvataju samo pojedine od njih:

- aksijalna zona – okružuje bronhovaskularno stablo
 - » karcinomatozni limfangitis
 - » plućna sarkidoza
 - » plućni limfom
- parenhimska zona –okružuje plućni parenhim
 - » karcinomatozni limfangitis
 - » plućna sarkidoza
 - » silikoza
 - » hipersenzitivni pneumonitis
 - » neurofibromatoza
 - » lekovi
 - » plućni vaskulitisi
- perifernazona – vezana za pleuru
 - » karcinomatozni limfangitis
 - » plućna sarkidoza
 - » idiopatska plućna fibroza
 - » reumatodino pluće
 - » plućna sklerodermija

Postoji više od 300 različitih stanja koja spadaju u bolesti plućnog intersticijuma. Iz epidemioloških i praktičnih razloga osnovna podela ovih bolesti je na one poznatog i one koje su nepoznatog uzroka.

Etiologija/patogeneza

Uzrok ILD je nepoznat u oko 65% slučajeva. U ne-

Tabela 1. Klasifikacija intersticijalnih bolesti pluća

Najznačajnije ILD poznate etiologije (~35% od svih pacijenata sa ILD)

- Pneumokonioze (na pr. asbestoza, silikoza)
- Hipersenzitivni pneumonitis(ekstrinzični alergijski alveolitis)
- Jatogene ILD izazvane lekovima i/ili radijacijom
- Post-infektivne ILD

Najznačajnije ILD nepoznate etiologije (~65% od svih pacijenata sa ILD)

- Sarkidoza
- Idiopatske intersticijalne pneumonije, od kojih su najznačajnije*:
 - IPFsa patohistološkom slikom uobičajene intersticijalne pneumonije UIP (~55% od IIP)
 - Nespecifična intersticijalna pneumonija - NIP (~25% od IIP)
 - ILD sa respiratornim bronhitisom, koja se javlja u pušačima (~10% od IIP)
 - Deskvamativna intersticijalna pneumonija – DIP (~5% od IIP)
 - Kriptogena organizirajuća pneumonija – COP (~3% od IIP)
 - Limfoidna intersticijalna pneumonija – LIP (~1% od IIP)
 - Akutna intersticijalna pneumonija – AIP (~1% od IIP)
 - ILD u sklopu kolagenovaskularnih bolesti

*American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIPs) 2013

kim stanjima, ipak, postoje dokazi o ulozi spoljašnjih faktora.

Sarkidoza se povezuje sa osetljivošću domaćina uz ekspoziciju još uvek nepoznatom agensu (mikroorganizmi, neorganske materije itd.).

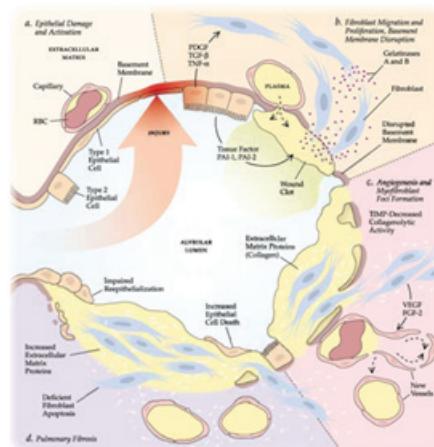
Ekspozicija metalima (mesing, olovo, gvožđe) i drvenoj prašini predstavlja faktor rizika za IPF.

Spoljašnji uzroci su prisutni kod 35% pacijenata sa ILD, posebno organske (hipersenzitivni pneumonitis), neorganske materije (pneumokonioze), reakcije na lekove i infekcije.

Bilo da se radi o bolesti poznatog ili nepoznatog uzroka uvek je neophodno prisustvo nekog stimulusa koji izaziva inicijalni odgovor osetljivog domaćina. Ovaj odgovor u početku podrazumeva inflamaciju alveolarnih zidova, intersticijuma i terminalnih bronhiola, što brže ili sporije vodi u fibrozirajući alveolitis a kasnije i sledstvenu ireverzibilnu fibrozu.

Humane genetske studije kod ILD su koncentrisane na opisivanje veze između određenih fenotipova i poznatih genetskih lokusa, naročito onih uključenih u inflamaciju i fibrogenezu.

U poslednjoj deceniji, molekularna genetska tehnologija se značajno usavršila i danas je moguće skeniranje celog genoma. Sve dostupnije postaju strategije mapiranja gena, čak i u tako kompleksnim bolestima kao što su ILD.



Slika 2. Patogeneza ILD

Epidemiologija

U nekim državama postoje registri pacijenata obolelih od ILD. Oni su, međutim, i dalje retki zbog teškoće u postavljanju prave dijagnoze, pošto su mnoge od ovih bolesti retke.

Mnogi dostupni podaci potiču iz registara pojedinačnih lekara pulmologa koji se bave ovim bolestima. Mane ovakvih registara su što oni ne moraju biti reprezentativni za celu populaciju, a često ne prestavljaju stvarnu incidencu i prevalencu ovih bolesti. Oni ipak omogućuju poređenje relativne ulestalosti različitih ILD.



Podaci pokazuju da su najčešće ILD sarkoidoza i IPF, koje zajedno čine 50% svih ILD. Ovi podaci takođe pokazuju i neke interesantne razlike između pojedinih država (tabela 2), kao na primer nisku incidencu IPF u Belgiji, sarkoidoze u Španiji, ILD u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva u Nemačkoj i hipersenzitivnog pneumonitisa u Italiji, Španiji i Grčkoj.

Tabela 2. Komparacija distribucije IBP u registrima pulmologa u pojedinim evropskim zemljama

	Flanders [Belgium] [1992–1996]	Germany [1995]	Italy [1997–1999]	Spain/RENIA [1998–2000]	Spain/SEPAR [2000–2001]	Greece [2004]	
Subjects n	Prevalent cases	Incident cases	Incident cases	Prevalent cases	Incident cases	Incident cases	Prevalent cases
Unknown aetiology							
Sarcoidosis	112 [31]	69 [26]	83 [35]	344 [30]	87 [12]	76 [15]	330 [34]
IPF/IIP	62 [17]	50 [19]	76 [32]	417 [37]	287 [39]	215 [42]	234 [24]
COP/BOOP	10 [2.3]	9 [3.4]	16 [6.8]	57 [5.0]	38 [5.1]	53 [10]	51 [5.3]
[C]IEP	9 [2.2]	7 [2.7]		27 [2.3]			21 [2.2]
CTD	27 [7.5]	19 [7.2]	5 [2.1]		69 [9.3]	51 [19]	120 [12]
Vasculitis*	5 [1.4]	4 [1.5]	2 [0.8]	25 [2.2]			14 [1.5]
EG/HX	13 [3.6]	7 [2.7]		73 [7.2]	6 [0.8]	15 [3]	37 [3.8]
Exogenous aetiology							
EAA	47 [13]	32 [12]	25 [11]	50 [4.3]	38 [5.1]	34 [7]	25 [2.6]
Drug†	12 [3.3]	12 [5]	6 [2.6]	21 [1.8]		21 [4]	17 [1.8]
Pneumoconiosis*	19 [5.0]	18 [6.8]	6 [2.6]		55 [7.4]		20 [2.0]
Variable aetiology							
Nonspecific fibrosis	33 [9.1]	27 [10]	12 [5.1]		69 [9.3]		82 [8.5]
Others	13 [3.8]	10 [3.8]		124 [11]	76 [10]	9 [2]	15 [1.5]
							6 [2.3]

Učestalost po polu i dobu

ILD a naročito IPF i lekovima izazvana fibroza se javlja u uglavnom u starijoj životnoj dobi.

Učestalost sarkoidoze je najveća kod mlađih odraslih osoba oba pola i kod žena iznad 50-te godine života.

Histiocitoza Langerhansovih ćelija je tipična za mlade pušače.

Dok su IPF, HP i profesionalne bolesti izazvane neorganskom prašinom najčešće kod muškaraca, sarkoidoze i ILD povezane sa kolagenozama su češće u žena.

Kliničke manifestacije

Karakteristične tegobe na koje se bolesnici žale su otežano disanje pri naporu, u početku pri većem naporu a kasnije i pri najmanjem naporu, uporan uglavnom suvi kašalj, ponekad sa iskašljavanjem sluzavog sekreta. Na radiogramu grudnog koša se mogu videti bilateralni plućni infiltrati, od sasvim diskretnih trakastih promena do masivnijih, sa područjima karaktera mlečnog stakla. U parametrima plućne funkcije se nalazi predominantno restriktivni poremećaj ventilacije, sa sniženim kapacitetom difuzije i poremećenim alveolo/arterijskim gradijentom za O₂. Ono što je takođe karakteristično je nepostojanje plućne infekcije, a biopsijom pluća se dobija patohistološki nalaz različitog stepena inflamacije i fibroze, sa ili bez granulomatoze ili sekundarnih vaskularnih promena u plućnom parenhimu.

Prevencija

Prevencija je od velikog značaja kod svih stanja poznate etiologije, posebno kod pneumokonioza, HP i jatrogennih ILD. Odgovarajuće mere prevencije u radnoj sredini se redovno primenjuju poslednjih nekoliko decenija, što je uticalo i na značajno smanjenje profesionalnih bolesti, ali je neprekidna budnost i dalje potrebna. Krajnji cilj je

bolja detekcija među osjetljivim osobama radi obezbeđivanja što specifičnijih preventivnih mera.

Lečenje

Poznati uzročnik: prevencija kontakta sa izazivačem i prekidanje ekspozicije inkriminisanim antigenima.

Nepoznati uzročnik: savremena terapija ovih bolesti sastoji se u primeni antifibrotičnih i antiinfliktornih lekova. Tokom poslednje dekade se intenzivno traga za što aktivnijim proizvodima.

Suporativna terapija: za uznapredovale stadijume fibroze bilo kog uzroka neophodna je oksigenoterapija, fizikalni tretman, a u krajnjim stadijumima neophodno je razmotriti transplantaciju pluća.

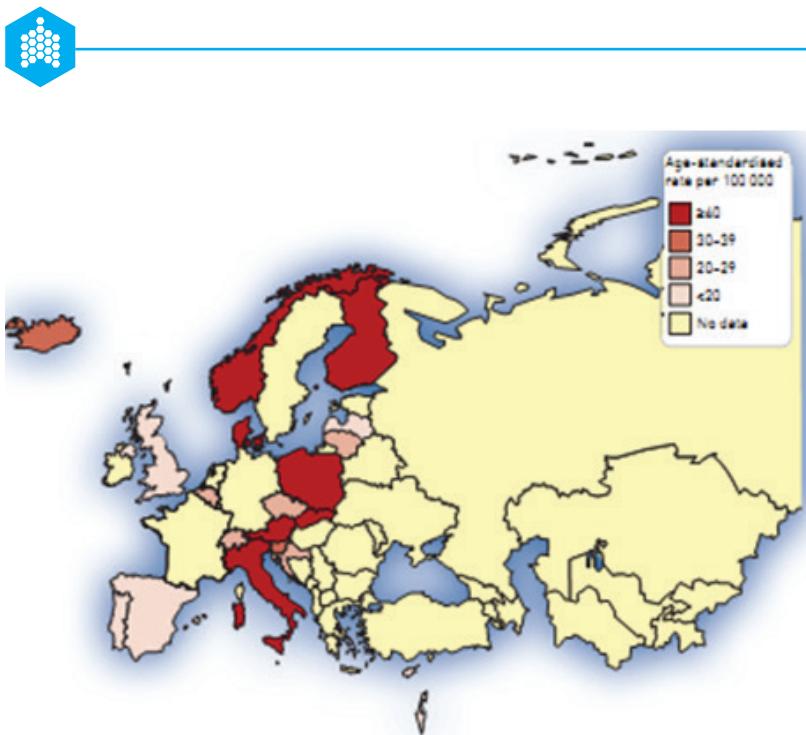
Prognoza

Tok bolesti i vreme preživljavanja se razlikuju od bolesti do bolesti.

Čak i unutar iste grupe bolesti (kao na pr. IIP) prognoza može biti veoma različita u zavisnosti od subklasifikacije: petogodišnje preživljavanje je svega oko 20% kod IPF, do 60% kod limfoidne IP, 80% kod ćelijski nespecifične IP a blizu 100% kod COP.

U istraživanjima u Velikoj Britaniji petogodišnje preživljavanje kod HP u periodu 1993–2004. je bilo 82%.

Procenjuje se da je preživljavanje kod sarkoidoze značajno iznad 90%.



Slika 3. Stopa hospitalizacija zbog IBP u Evropi (izvor: WHO Hospital Morbiditi Database Oct. 2011.)

Preživljavanje i mortalitet

Podaci o mortalitetu u većini evropskih zemalja su dostupni preko WHO i evropskih baza podataka mortaliteta (Europe Mortality Databases).

Postoje jasne razlike između pojedinih zemalja, koje su delom stvarne a delom su posledica različitih dijagnostičkih i terapijskih pristupa.

Najviše stope mortaliteta od hroničnih ILD (više od 2,5 na 100000 stanovnika) su zabeležene u UK, Irskoj, Skandinaviji, Holandiji i Španiji.

Najviše stope moratiteta su kod IPF i drugih formi fibrozirajućih alveolitisa (2-4 na 100 000), a zatim slede ILD kod sistemskih bolesti vezivnog tkiva (0,8-0,6).

Stopet mortaliteta kod sarkoidoze (ispod 0,15 na 100 000) i HP su značajno niže.

Dalja istraživanja

Postoji potreba za daljim istraživanjem u oblasti epidemiologije, klinike, bazičnih nauka i genetike ILD.

Iako su saznanja o genetskoj osetljivosti na različite ILD kao i o patogenetskim mehanizmima delovanja različitih spoljašnjih agenasa sve veća, još uvek preostaje mnogo toga da se otkrije.

Lečenje kod većine ILD je i dalje neu-
spešno, iako su poslednjih godina spro-
vedena brojna istraživanja i klinički tra-
jali, naročito kod IPF.

ILD predstavljaju sve veće finansijsko opterećenje za zdravstveni sistem. U cilju poboljšanja efikasnosti dijagnostike i eophodno je u budućnosti donositi strateške podržane od strane nacionalno pravila.

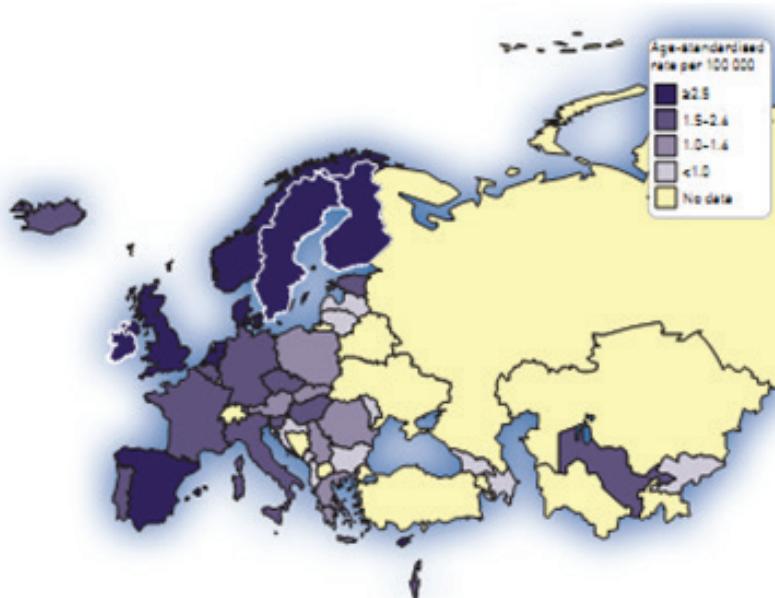
Zadatak zdravstvenih radnika je da minimalizuju pojavu jatrogenih ILD. Svaki takav slučaj treba da se registruje i prodiskutuje, na pr. preko vebusa Pneumotox.

Neophodni su vodiči za prevenciju, rano otkrivanje i lečenje lekovima izazvanih ILD, ali i drugih ILD poznatog uzroka.

Zaključak

U zaključku možemo reći da su intersticijalne bolesti pluća vrlo šarolika grupa bolesti kojima je zajednička karakteristika to da zahvataju plućni parenhim, najpre u vidu alveolitisa sa inflamacijom i svih ostalih delova parenhima a kasnije sa manjom ili većom fibrozom intersticijuma što vodi respiratornoj insuficijenciji, plućnoj hiper-tenziji i sekundarnoj infekciji.

Postavljanje dijagnoze a kasnije i lečenje ovih bolesnika je veoma kompleksno i zahteva multidisciplinarni pristup. U ovom procesu moraju učestvovati kliničari (pulmolozi), radiolozi, patofiziologzi disanja, bronholozi, hirurzi i patolozi koji će svojom saradnjom doći do prave dijagnoze, koja je od velikog značaja za prevenciju, dalje lečenje i prognozu bolesti.



Slika 4. Stopa mortaliteta zbog IBP u Evropi (izvor: WHO Hospital Morbiditi Database Oct. 2011.)



Literatura

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS International Consensus Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646–664.
2. du Bois RM, Richeldi L, eds. *Interstitial Lung Diseases*. Eur Respir Monogr 2009; 46.
3. Travis WD, King TE, Bateman ED, et al. ATS-ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. General principles and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
4. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: Suppl. V, v1–v58.
5. Agostini C, Albera C, Bariffi F, et al. First report of the Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID). *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 364–368.
6. Bourke SJ, Dolphin JC, Boyd G, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 81s–92s.
7. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980–985.
8. Hansell A, Hollowell J, Nichols T, et al. Use of the General Practice Research Database(GPRD) for respiratory epidemiology: a comparison with the 4th Morbidity Survey in General Practice (MSGP4). *Thorax* 1999; 54: 413–419.
9. Hubbard R, Johnston I, Coultas DB, et al. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996; 51: 711–716.
10. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009; 103: 1122–1129.
11. Kornum JB, Christensen S, Grijota M, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995–2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 24–30.
12. Lopez-Campos JL, Rodriguez-Becerra E. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998-2000: the RENIA study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 155–161.
13. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis
14. +05čž
636 in the UK. *Thorax* 2011; 66: 462–467.
15. Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, et al. Extrinsic allergic alveolitis: incidence in the general population. *Q J Med* 2007; 100: 233–237.
16. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 114s–118s.
17. von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med* 2003; 97: 428–435.
18. Xaubet A, Ancochea J, Morel F, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis* 2004; 21: 64–7



ZNAČAJ PREGLEDA KOMPJUTERIZOVANOM TOMOGRAFIJOM VISOKE REZOLUCIJE U DIJAGNOSTICI INTERSTICIJUMSKIH BOLESTI PLUĆA

THE MEANING OF HRCT IN THE DIAGNOSTICS OF INTERSTITIAL PULMONARY DISEASES

Dragan Dragičić¹, Slobodanka Pena Karan¹, Vesna Kuruc¹ i Svetlana Kašiković Lečić¹

1. Center for Radiology, Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Correspondence:
 Dragan Dragisic, MD, Address for
 Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina,
 Center for Radiology,
 Put Goldmana 4, 21204 Sremska Kamenica, Serbia
 Telephone: +381 21 4805 330,
 Cell Phone: +381 066 8805 330,
 Fax: +381 21 527 960,
 e-mail: drdragandragisic@gmail.com

Respirom 2016; 52, supp 2:10-17

SAŽETAK

Pregled kompjuterizovanom tomografijom visoke rezolucije danas je, kao sastavni deo višeslojnih uređaja za kompjuterizovanu tomografiju, radiološka metoda izbora kod difuznih oboljenja intersticijuma, vazdušnih prostora, puteva i vaskularnih struktura. Radiomorfološki uzorak koji je osnova nalaza, definisan je patološki izmenjenom strukturom pluća (sekundarni plućni lobulus) u vidu retikularnih/linearnih lezija, nodularnih promena i zona povišenog ili sniženog denziteta parenhima. Linearne lezije koje su odraz zadebljalih intra i interlobularnih septi se javljaju kod IIP, plućnih manifestacija sistemskih oboljenja, edema pluća, odnosno kod fibroze, kada su praćene narušavanjem plućne arhitektonike. Nodularne lezije mogu biti centrilobularno, perilimfatički ili nasumično distribuirane i tipični su radiološki nalazi kod hipersenzitivnog pneumonitisa, sarkoidoze, karcinomatoze, pneumokonioze. Lezije povišenog denziteta u prvom redu su karakteristika akutnih intersticijumske pneumonija, hemoragije i edema dok su karakteristični predstavnici grupe sniženog denziteta histiocitoza X i limfangiomatomatoza. Ekspertska grupa sastavljena od pulmologa, radiologa i patologa formirala je konsenzus za dijagnostiku i tretman idiopatske plućne fibroze sa definisanjem radioloških kriterijuma za idiopatsku plućnu fibrozu gde značajno mesto zauzima tzv. karakterističan nalaz (koji podrazumeva prisustvo sve četiri karakteristike) koji ne iziskuje biopsiju pluća kao potvrdu dijagnoze. Ne treba zaboraviti i činjenicu o značajnoj ulozi kompjuterizovane tomografije visoke rezolucije kod već dijagnostikovanih intu određivanju faze (stadijuma) oboljenja odnosno praćenje efekta terapija na kontrolnim snimcima što u velikoj meri pomaže u radu kliničkih lekara.

Ključne reči: Visokorezolutivni CT (HRCT - high resolution CT); Dijagnoza; Intersticijumske bolesti pluća; Radiomorfološki uzorak

SUMMARY

HRCT examination (High Resolution CT) nowadays, like a component of multilayered CT devices, is a method of choice in diffuse disease of interstitium, air gaps, airways and vascular structures. The radio-morphological sample which is the basis of HRCT finding is defined by a pathologically changed pulmonary structure (secondary pulmonary lobule) in the form of reticular/linear lesions, nodular changes and zones of increased or decreased parenchyma density. Linear lesions, which are the reflection of callous intralobular and interlobular septum,



appear in IIP, pulmonary manifestations of systemic diseases, pulmonary oedema, i.e. in fibrosis when followed by pulmonary architectonics violation. Nodular lesions can be centrilobularly, perilymphatically or randomly distributed, and they are a typical radiological finding in hypersensitive pneumonitis, sarcoidosis, carcinomatosis, pneumoconiosis. Lesion of the increased density is primarily attributed to acute interstitial pneumonia, haemorrhage and oedema, whereas the typical representatives of the decreased density group are histiocytosis X and lymphangiomatosis. An expert group of pulmonologists, radiologists and pathologists has formed a consensus about the diagnostics and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with defining the radiological criteria for IPF, where the significant place is taken by so called typical HRCT finding about IPF (which implies the presence of all 4 properties) which does not require lung biopsy as a confirmation of the diagnosis. What should be also taken into consideration is the fact about the significant role of HRCT finding in already diagnosed IPF in determining the phase (stadium) of the disease, i.e. following the effect of the therapy on control recordings, which helps a great deal in the work of clinical doctors.

Keywords: HRCT – High Resolution CT, diagnosis, interstitial pulmonary diseases, radio-morphological sample

UVOD

Nalaz kompjuterizovane tomografije visoke rezolucije (HRCT – high resolution CT) u početku kliničke upotrebe zahtevao je poseban protokol akvizicije tj. bio je dodatna metoda pregleda. Danas u eri višeslojnih uređaja za kompjuterizovanu tomografiju, HRCT snimci se dobijaju tokom postprocesinga – rekonstrukcijom tzv. „sirovih“ podataka, što praktično znači da je on danas sastavni deo standarnog CT pregleda grudnog koša.

HRCT pregled je radiološka metoda izbora kod difuznih oboljenja:

- intersticijuma pluća,
- vazdušnih prostora (air space diseases),
- vazdušnih puteva,
- vaskularnih struktura,
- dok dijagnostičke vredne podatke HRCT ne daje kod:
- plućnih „masa“ –tumora pluća,
- konsolidacija parenhima pluća (pneumonije, atelektaze),
- bolesti medijastinuma, pleuralnih prostora i zida grudnog koša.

Plućna anatomska struktura koja postaje „vidljiva“ ovom radiološkom metodom je sekundarni plućni lobulus sa njegovim definisanim centralnim (terminalna bronhio-ia i centrilobularna arterija) i perifernim regionom (interlobularne septe sa venskim sistemom i limfaticima) značajnim za diferenciranje distribucije lezija.

Široka lepeza raznovrsnih podela i složenosti klasifikacije intersticijumske bolesti pluća kako u kliničkom tako i u patohistološkom aspektu, u radiološkom se „pojednostavljuje“ postojanjem koncepta „4 grupe“ lezija radio-morfološkog uzorka:

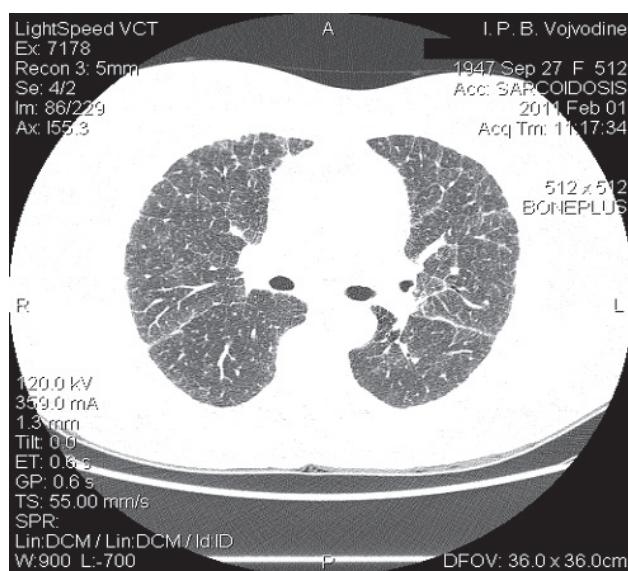
- I. retikularne/lineарне lezije,
- II. nodularne lezije,
- III. lezije povišenog denziteta i
- IV. lezije sniženog denziteta.

KONCEPT „4 GRUPE“ LEZIJA RADIOMORFOLOŠKOG UZORKA

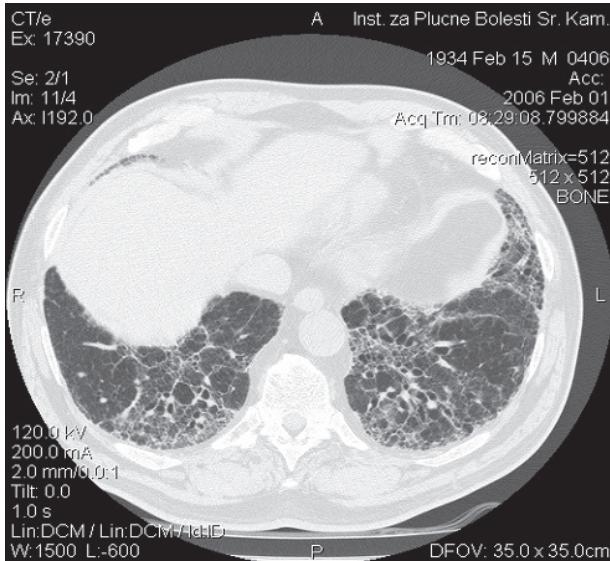
I. Retikularne/linearne lezije

Predstavljaju zadebljale intra/interlobularne septe usled inflamacije, edema, limfanginitisa, odnosno to su lezije koje narušavaju normalnu arhitekoniku pluća, karakteristične za fibrozu. Ova vrsta lezija (slike 1 i 2) evidentira se u nalazu kod:

- Idiopatske fibroze pluća
- Kolagenoza
- Reumatoidnog artritisa
- Sklerodermije
- Sistemskog lupusa eritematozus
- Polimiozitsa (dermatomiozitis)
- Sjorgenovog sindroma, ankilozirajućeg spondilitisa
- Radiacionog pneumonitisa (fibroza)
- Azbesotoze
- Plućnog edema
- Pneumokonioze izazvane teškim metalima (Hard-Metal pneumoconiosis)



Slika 1. „Glatka“ zadebljanja interlobularnog i intralobularnog intersticijuma, homogena distribucija – edem intersticijuma

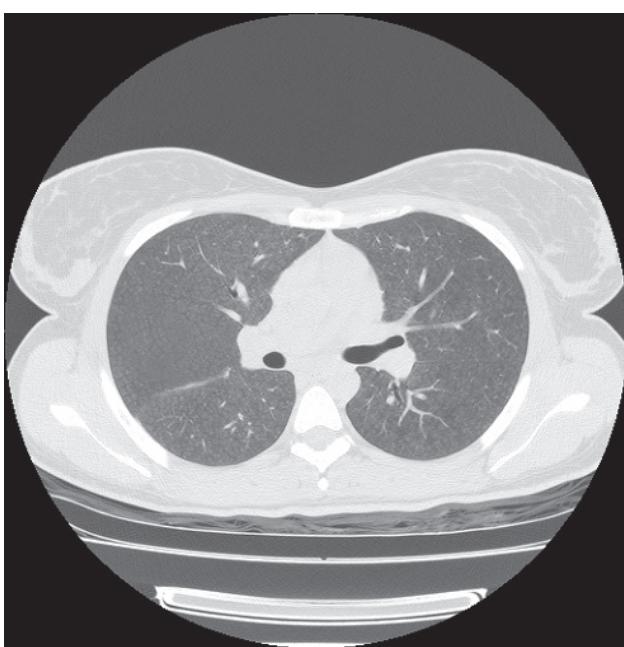


Slika 2. Linearne/retikularne lezije inter i intralobularnog intersticijuma sa narušavanjem plućne arhitektonike (cistične lezije, trakcione bronhiktazije) – definitivne lezije kod uobičajene intersticijumske pneumonije

II. Nodularne i retikulonodularne lezije

Radiološke karakteristike ove grupe lezije koje mogu biti distribuirane centrilobularno, perilimfatički i nasumično (random) su sledeće:

a) Centrilobularni nodusi (slike 3 i 4) uvek su u odnosu sa centrilobularnom arterijom „meki“ su i jasno demarkirani sa subpleuralnom „poštedom“, a ukoliko su peribronhijalno lokalizovani formiraju „znak pupoljka“ koji ukazuje na infekciju bronhiola. Predstavnici ove grupe su: hipersenzitivni pneumonitis, respiratorni bronholitis, alveolarni edem kao i endobronhijalni put širenja infekcije.

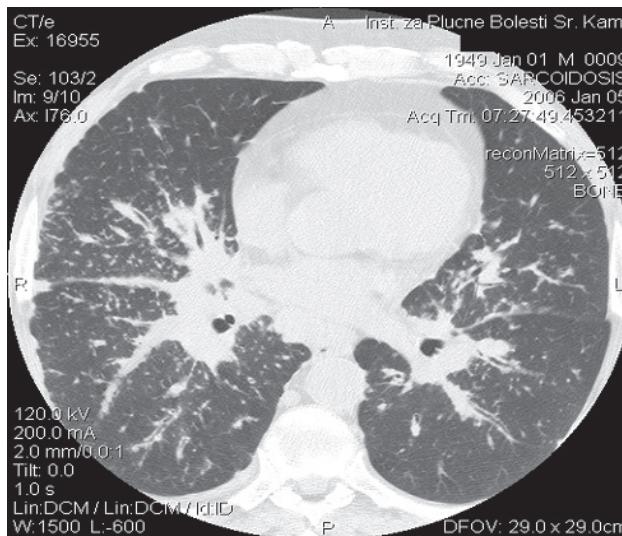


Slika 3. Mrljasti mikronodusi, striktno centrilobularnog rasporeda – akutna faza hipersenzitivnog pneumonitisa

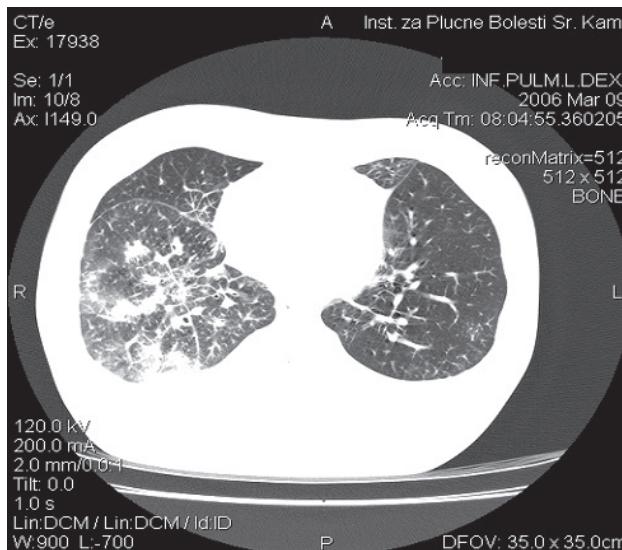


Slika 4. Peribronhijalna distribucija daje izgled „grane sa pupoljcima“ i ne dodiruju pleuralne površine – endobronhijalni put širenja TBC infekcije

b) Perilimfatički nodusi (Slika 5 i 6) lokalizovani su uz pleuru, interlobularne septe i peribronhovaskularno, jasno su demarkirani i mogu da konfuziraju u pseudoplakove, evidentiraju se u nalazu kod: sarkoidoze, karcinomatoznog limfangitsa, pneumokonioze.



Slika 5. Mikronodusi perilimičke distribucije, znak „brojanice“, zadebljanje interlobularnog i aksijalnog intersticijuma, simetrična slika, dominantno perihilarno – sarkidoza



Slika 6. Retikulomikronodularne lezije, nehomogeno raspoređene po plućnim krilima, izraženo neravnomerno zadebljanje aksijalnog intersticijuma, područja pravilne plućne arhitektonike, prisustvo primarne TU lezije, vanplućne lezije (izliv, osteoliza) – limfogozna karcinomatoza



c) **Nasumično (random)** distribuirani (Slika 7) mikronoduli i noduli koji se viđaju kod hematogenih metastaza, miliarne TBC i gljivične infekcije, silikoze i ekstenzivnijeg oblika sarkoidoze ne prate plućnu aritektoniku, te se mogu videti uz septe, centrilobularno i subpleuralno.

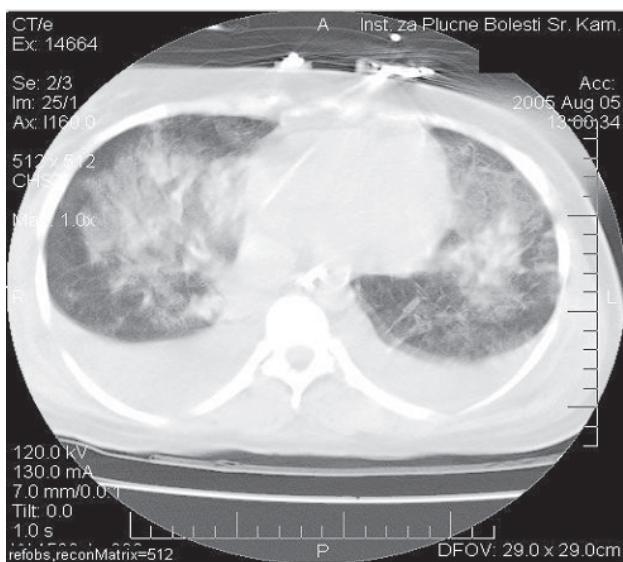


Slika 7. Nasumično raspoređeni mikronoduli i noduli (uz septe, subpleuralno, centrilobularno) koji ne prate arhitektoniku pluća – silikoza

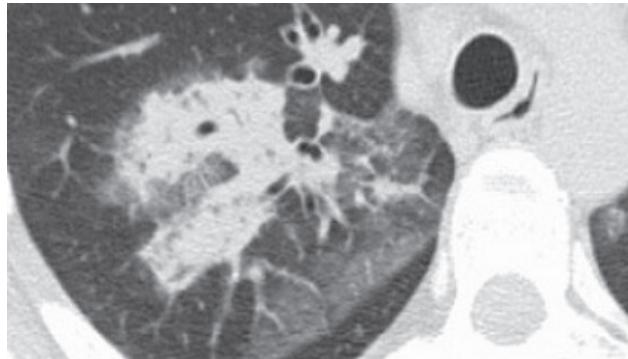
III. Lezije povišenog denziteta

Lezije iz ove grupe promena u patohistološkom pogledu nastaju „zamenom“ vazduha iz alveola celularnim infiltratom, fibrozom ili pak patološkom tečnošću koja uzrokuje pojavu povišene atenuacije u plućnom parenhimu sa prikazom krvnog suda – „ground glass“, odnosno po tipu konsolidacije gde je isti „zamagljen“ (slike 8, 9).

Inflamacija, idiopsatske intersticijumske pneumonije, maligne bolesti (bronchioalveolarni karcinom), edem, hemoragija došle bi u obzir prilikom diferencijalne dijagnoze ovog radiomorfološkog uzorka.



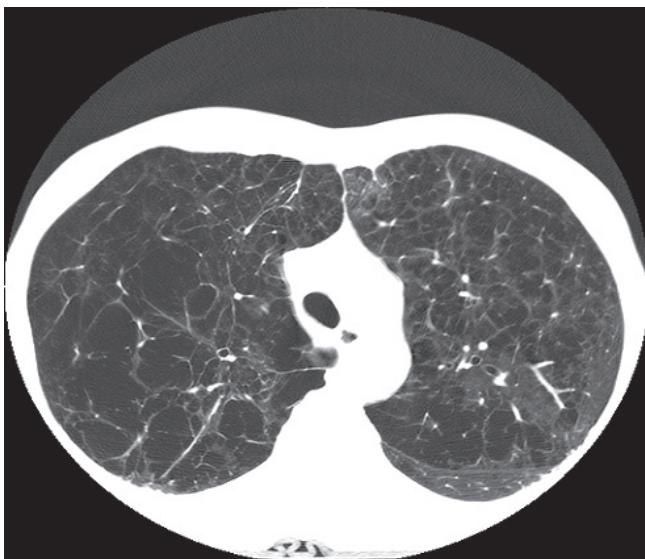
Slika 8. Homogeno, nejasno demarkirano područje denziteta mlečnog stakla – pomoći znaci: pleuralni izliv, izgled srca, plućne arterije



Slika 9. Bronchoalveolarni karcinom – područja konsolidacije i mlečnog stakla



Slika 10. Radiološka slika znaka kadrme (*crazy paving*)

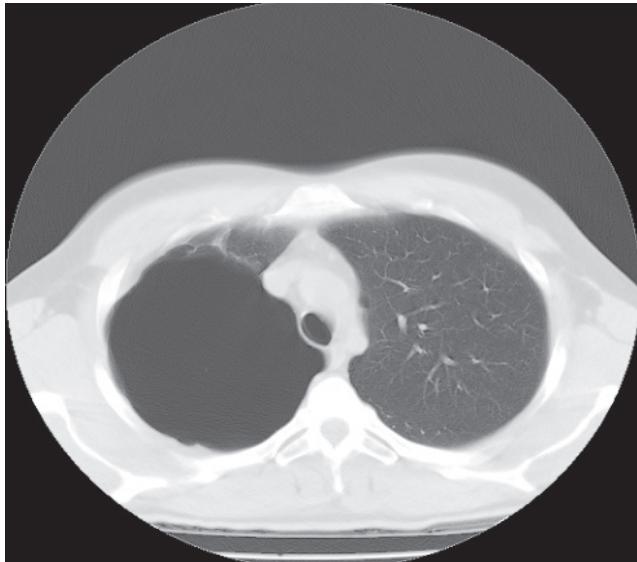


Slika 11. Emfizem pluća

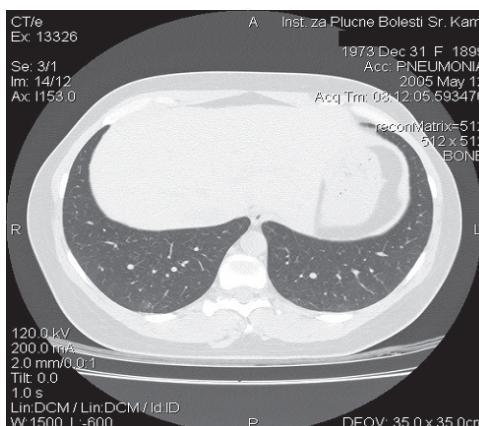
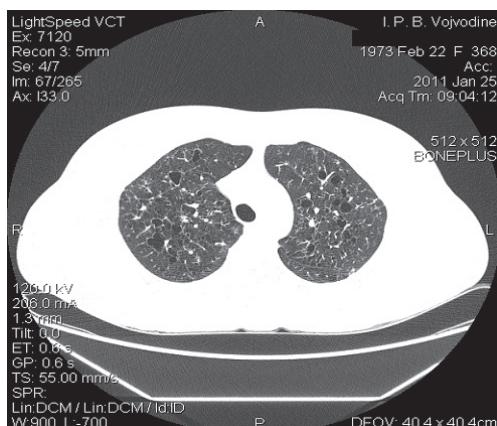
Kombinacija ground glass i retikularnih lezija interlobularnog intersticijuma „grade“ radiološku sliku **znaka kadrme (crazy paving)** koja je karakteristična za intraalveolarni hemoragični sadržaj i alveolarnu proteinozu (Slika 10).

IV. Lezije sniženog denziteta

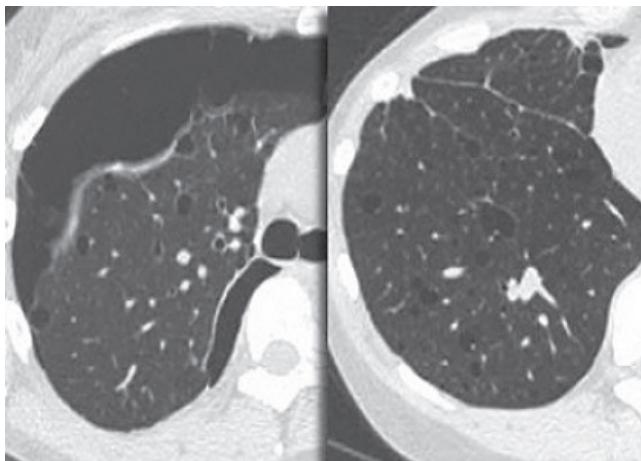
Grupa lezija u kojoj je osnova sniženje atenuacije plućnog parenhima predstavljena je polimorfnim oblicima hipodenzih difuznih i/ili lokalizovanih promena kao što su:



Slika 12. Plućna cista



Slike 13 i 14. Tankozidne i debelozidne ciste, većina okruglog oblika veličine do 10 mm, konfluiranjem postaju veće (preko 10 mm) poligonalnog oblika, „pošteda“ krajnjih posterobazalnih delova pluća – histiocitoza Langerhansovih ćelija



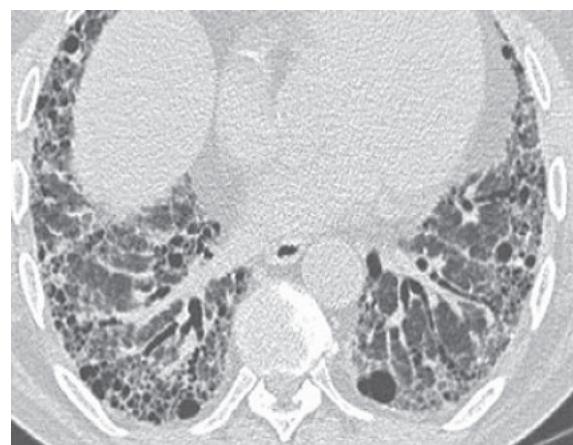
Slika 15. Cistične lezije nepravilnog oblika, neravnomerno raspoređenje često subpleuralno i sa komplikacijama po tipu pneumotoraksa- limfangiomiomatoza emfizem, plućne ciste, saćaste lezije, pneumotocele, bronhiekstazije, kavitacije (slike 11, 12).

Karakteristični predstavnici idiopatskih plućnih bolesti sa ovim radiomorfološkim uzorkom su histiocitoza Langerhansovih ćelija i limfangiomiomatoza (slike 13, 14).

Uloga nalaza kompjuterizovane tomografije visoke rezolucije nalaza u dijagnostici intersticijumskim bolestima pluća

Poznavanje ovih radiomorfoloških uzoraka, njihove distribucije, dinamike i evolucije u velikoj meri opravljava ulogu kompjuterizovane tomografije visoke rezolucije i njegovu dijagnostičku pouzdanost za upotpunjavanje dijagnostičkog mozaika kod postavljanja dijagnoze intersticijumskih bolesti pluća. To nam svakako potvrđuje i eksperetska grupa koju sačinjavaju pulmolozi, radiolozi i patolozi iz Evrope, Azije, Severne i Južne Amerike (ATS/ERS/JRS/ ALAT) koji su doneli internacionalni konsenzus za dijagnostiku i tretman idiopatske plućne fibroze koji podrazumeva definisane radiološke kriterijume za intersticijumskih bolesti pluća (Tabela 1.) te ukoliko je nalaz karakterističan za uobičajenu intersticijalnu pneumoniju (UIP), isključujući se potreba za biopsijom pluća, odnosno kombinacija radiološkog nalaza i biopsije pluća specifičnih za UIP je bitna za postavljanje dijagnoze.

Pored postavljanja dijagnoze, poznavanje dinamike lezija veoma je značajno za određivanje faze „evolucije“ oboljenja (Slika 17), odnosno praćenje odgovara na primjenjenu terapiju (Slika 18).

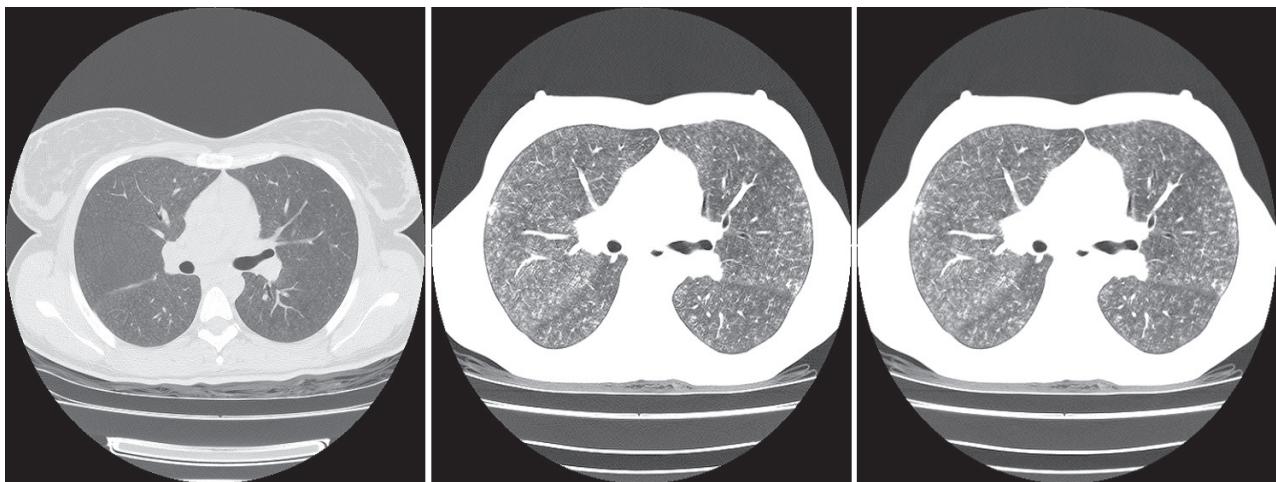


Slika 16. Prisustvo višeredno distribuiranih malih cisti (saćastih) sa iregularnim zadebljanim fibroznim zidom, predominantno u ubplerualnom prostoru i na periferiji saćasto pluće (honey combing) dif. dg. paraseptalne emfizematoze ciste – raspoređene u ednom „sloju“

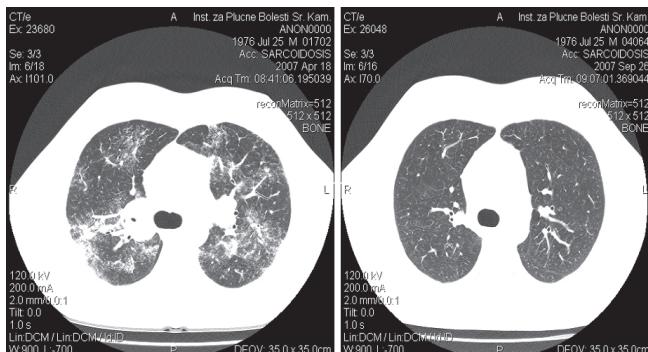


Tabela 1. Revidirani ATS/ERS/JRS/ALAT dijagnostički kriterijumi za idiopatsku plućnu fibrozu (IPF)

IPF sve 4 karakteristike	Moguća IPF – 3 karakteristike	Ne odgovara IPF (bilo koji od 7 izgleda)
Pretežno bazalna/subpleuralna lokalizacija	Pretežno bazalna/subpleuralna lokalizacija	Pretežno gornja i srednja polja
Retikularne promene	Retikularne promene	Pretežno peribronhovaskularno lokalizovano
Sačasto pluće sa bronhiekstazijama ili bez njih	Odsustvo karakteristika koje ne odgovaraju IPF	Ekstenzivne promene po tipu mlečnog stakla
Odsustvo karakteristika koje ne odgovaraju IPF		Difuzni mikronoduli (obostrano pretežno u gornjim režnjevima)
		Diskretne ciste
		Difuzna mozaička atenuacija „zarobljen“ vazduh
		Segmentne ili lobarne konsolidacije



Slika 17. Slika akutne, subakutne i hronične faze hipersenzitivnog pneumonitisa



Slika 18. Potpuna regresija mikronodularnih lezija i limfadenomegalijskih zaostanaka blaga „zadebljanja“ intersticijuma pluća – sarkoidoze; kontrolni nalaz nakon terapije

Zaključak

Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije kao sastavni deo današnjih višeslojnih uređaja za kompjuterizovanu tomografiju (MSCT) omogućava nam prikaz anatomske uredne i patološki izmenjene plućne strukture – sekundarni plućni lobulus. On nam značajno približava karakter (radiomorfologiju) intersticijumske uzorka definisanjem četiri grupe lezija. Poznavanje i analiza radiomorfoloških osobina koja podrazumeva teorijsko znanje radiologa i multidisciplinarni pristup (radiolog, patolog, pulmolog) omogućava postavljenje definitivne dijagnoze intersticijumske bolesti pluća (prisustvo četiri definisana radiološka

kriterijuma), odnosno korelacija radiološkog nalaza sa biopsijom i kliničkom slikom upotpunjaje postavljanje dijagnoze, određivanje faze „evolucije“ i terapijskog odgovora tokom lečenja intersticijumskih bolesti pluća.

Literatura

1. Webb WR, Higgins BC. Thoracic imaging pulmonary and cardiovascular radiology 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
2. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. Radiology 2005;236:10–21.
3. Romagnoli N, Nannini C, Picciuchi S, Girelli F, Gurioli C, Casoni G, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? ERJ 2011;38:384–91.
4. Martinez FJ. Idiopathic interstitial pneumonias: usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. Proc Am Thorac Soc. 2006;3:81–95.
5. High-Resolution CT of Asbestosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Akira, AJR:181, July 2003.
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3643186/> The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) - practical implications tab 3.
7. <http://www.radiologyassistant.nl/> Lung – HRCT Basic interpretation and Common Diseases , Robin Smithius, Otto van Delden and Cornelia Schaefer-Prokop.



ZNAČAJ PLUĆNE FUNKCIJE U DIJAGNOSTICI INTERSTICIJUMSKIH BOLESTI PLUĆA

SIGNIFICANCE OF PULMONARY FUNCTION IN THE DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL PULMONARY DISEASES

Mirjana Jovancević Drvenica¹, Ivan Kopitović¹ i Dragana Miličić¹

1. The Clinic for Urgent Pulmonology, Centre for Lung Function,
Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Correspondence:
Mirjana Jovancević Drvenica, MD PhD, Address for
Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina,
The Clinic for Urgent Pulmonology, Centre for Lung Function,
Put Goldmana 4, 21204 Sremska Kamenica, Serbia
Telephone: +381 21 4805 200,
Cell Phone: +381 066 8805 200,
Fax: +381 21 527 960,
e-mail: mirjana.jovancevic-drvenica@institut.rs

Respiron 2016; 52, supp 2:17-21

SAŽETAK

Intersticijumske bolesti pluća su bolesti plućnog parenhima i predstavljaju veliku heterogenu grupu bolesti sličnih kliničkih, radioloških, patoloških i fizioloških karakteristika a koje, ukoliko se ne leče, nekada i pored terapije, rezultiraju terminalno fibrozom plućnog parenhima.

Uloga plućne funkcije u dijagnostici intersticijumskih bolesti pluća je veoma značajna, kao i u evaluaciji terapije, praćenju toka bolesti i u prognozi bolesti. Karakterističan nalaz plućne funkcije kod intersticijumskih bolesti pluća je restriktivni poremećaj ventilacije: snižen vitalni kapacitet, totalni kapacitet pluća i rezidualni volumen, dok je odnos forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi i vitalnog kapaciteta (FEV1/VC) obično normalan ili delimično promenjen. Kapacitet difuzije korigovan za nivo hemoglobina se smanjuje na početku bolesti i često prethodi poremećaju plućnih volumena. Vitalni kapacitet i faktor transfera najbolji su funkcionalni pokazatelji toka ovih bolesti, a njihova redukcija je povezana sa smanjenim prezivljavanjem. Kod pacijenata sa intersticijumskom bolesti pluća smanjuje se i plućna rastegljivost (komplijansa) sa progresijom bolesti. Gasne analize arterijske krvi u mirovanju su u početku bolesti normalne ili je prisutna blaga hipoksemija i respiratorna alkaloza. Sa opterećenjem, alveolo-arterijski gradijent kiseonika (AaPO₂) se povećava, parcijalni pritisak kiseonika (PaO₂) i saturacija hemoglobina kiseonikom (SaO₂) se smanjuju, a pojava hiperkapnije je vezana za terminalnu fazu intersticijumskih bolesti pluća. Gasna analiza arterijske krvi pri opterećenju je senzitivan parametar za praćenje kliničkog toka i prognozu obolelih od intersticijumskih bolesti pluća. Plućna hipertenzija je uglavnom prisutna kod pacijenata sa uznapredovalom bolesti, dok je hronično plućno srce kasna komplikacija plućne hipertenzije kod intersticijumskih bolesti pluća.

Plućna funkcija ima značajnu ulogu u dijagnostici intersticijumskih bolesti pluća, predstavlja nezaobilaznu kariku u dijagnostičkom lancu i sastavni je deo algoritma za evaluaciju terapije, praćenja toka bolesti i u prognozi bolesti.

Ključne reči: Intersticijumske bolesti pluća; Plućna funkcija

SUMMARY

Interstitial lung diseases are diseases of the lung parenchyma and represent a large heterogeneous group of diseases of similar clinical, radiological, pathological and physiological characteristics, which if not treated, sometimes in spite of therapy, result in terminal pulmonary fibrosis.

The role of pulmonary function in the diagnosis of interstitial lung diseases is of great importance also in evaluation,



monitoring of disease progression and disease prognosis. Characteristic lung function finding in interstitial lung disease is a restrictive ventilatory impairment: decreased vital capacity, total lung capacity and residual volume, while the ratio of forced expiratory volume in one second to vital capacity is usually normal or partially changed. Diffusing capacity for carbon monoxide is reduced at the beginning of the disease and often precedes lung volumes' disturbance. Vital capacity and transfer factor are the best functional indicators for the progression of these diseases, and their reduction is associated with decreased survival. In patients with Interstitial lung diseases lung compliance is reduced with disease progression. Arterial blood gas analyses at rest in the beginning of the disease are normal or mild hypoxemia and respiratory alkalosis are present. With load, alveolar-arterial oxygen gradient [AaPO₂] increases, the partial pressure of oxygen [PaO₂] and hemoglobin oxygen saturation [SaO₂] are reduced, and the occurrence of hypercapnia is related to the terminal phase of the Interstitial lung diseases. Arterial blood gas analysis under load is a sensitive parameter for monitoring the clinical course and prognosis of patients with Interstitial lung diseases. Pulmonary hypertension is mainly present in patients with advanced stages of the disease, and chronic pulmonary heart disease occurs as a late complication of pulmonary hypertension in Interstitial lung diseases.

Pulmonary function has an important role in the diagnosis of interstitial lung disease, represents an inevitable link in the diagnostic chain and is an integral part of the algorithm for the evaluation of therapy, monitoring of disease progression and disease prognosis.

Keywords: interstitial lung diseases, pulmonary function

Intersticijumske bolesti pluća (IBP) su bolesti plućnog parenhima i predstavljaju veliku heterogenu grupu koja obuhvata više od 300 bolesti sličnih kliničkih, radioloških, patoloških i fizioloških karakteristika. Intersticijumske bolesti pluća predstavljaju skup poremećaja koji, ako se ne leče, a nekada i pored terapije, rezultiraju terminalno fibrozom plućnog parenhima.

Većinom su nepoznate etiologije i mogu nastati de novo ili u okviru sistemskih bolesti vezivnog tkiva, upotrebe lekova, izloženosti štetnostima okoline, infekcijama sa veoma sličnom kliničkom prezentacijom.

Patološke procese kod ovih bolesti karakteriše specifična ćelijska infiltracija i nagomilavanje ekstraćelijskog matriksa (inflamacija i fibroza) distalno od terminalnih bronhiola, što dovodi do zadebljanja intersticijuma, oštećenja arhitektonike i destrukcije pluća. Promene su neravnomerno raspoređene u plućima i na kraju dolazi do razaranja alveolarne arhitektonike i stvaranja tzv. „sačastih pluća“, što sve utiče na nalaze dobijene funkcionalnim testiranjem pluća.

Klinička slika i fizikalni nalaz zavise od stadijuma razvoja bolesti i obima patoloških promena u plućima. Kod većine bolesnika dominira dispnea (zbog poremećaja gasne razmene ili smanjene rastegljivosti pluća) i uporan suv kašalj, a u odmakloj fazi bolesti razvijaju se: sviranje u grudima, centralna cijanoza i maljičasti prsti. Često je prisutan gubitak telesne mase i malaksalost. Kliničke karakteristike pacijenta kod kojih postoje promene u plućnoj funkciji su progresivna dispnea pri naporu, a u odmaklim stadijumima se javlja i u mirovanju. U terminalnim stadijumima mogu razviti globalnu manifestnu respiratornu insuficijenciju – R tip II. Bolest je obično podmuklog toka (1).

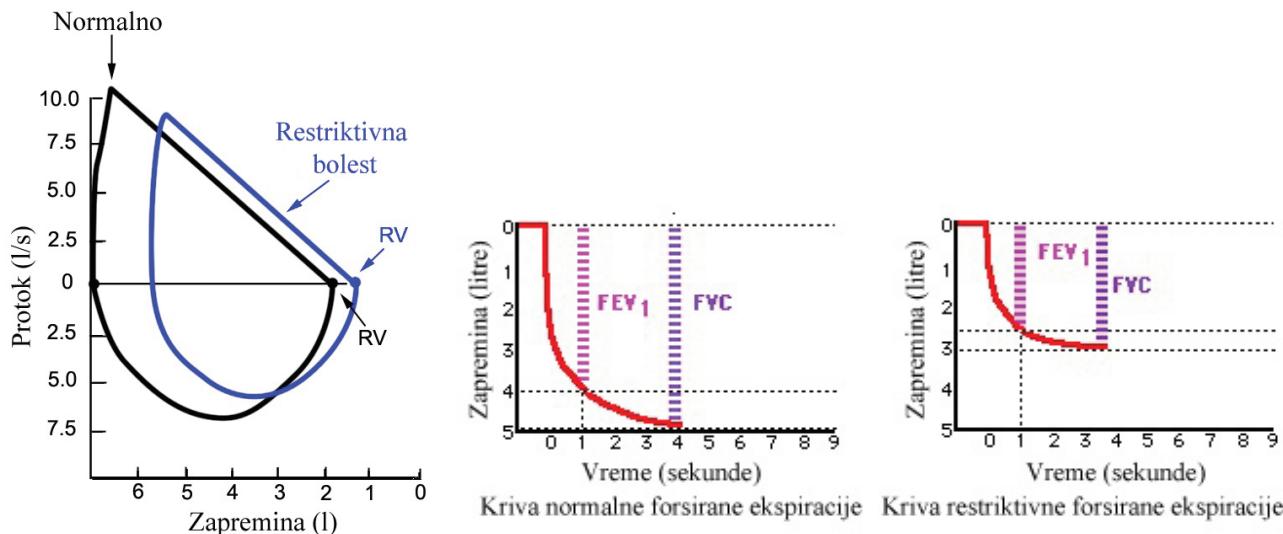
Uloga plućne funkcije u dijagnostici intersticijumskih bolesti pluća nije presudna, ali je veoma značajna; isto tako je važna u evaluaciji terapije, praćenju toka bolesti i u prognozi bolesti (2).

Karakterističan nalaz plućne funkcije kod intersticijumskih bolesti pluća (IBP) je restriktivni poremećaj ventilacije: snižen vitalni kapacitet (*Vital capacity-VC*), totalni kapacitet pluća (*Total lung capacity-TLC*) i rezidualni volumen (*Residual volume-RV*), dok je odnos forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi i vitalnog kapaciteta (*FEV1/VC*) obično normalan ili delimično promenjen jer se ovi parametri proporcionalno smanjuju. Ukoliko nije prisutna pridružena bolest disajnih puteva, izovolumenski protoci su održani. Kapacitet difuzije korigovan za vrednosti hemoglobina (*Diffusing lung capacity for carbon monoxide-DLCO*) veoma često je snižen i može prethoditi abnormalnostima plućnih volumena (3). Vitalni kapacitet i transfer faktor najbolji su funkcionalni pokazatelji toka ovih bolesti (4).

Maksimalni disajni kapacitet (*maximum breathing capacity – MBC*) obično je normalan u blagoj do umereno teškoj zahvaćenosti pluća. Gasne analize arterijske krvi u mirovanju mogu biti u referentnom opsegu ili se rano javlja hipoksemija kao posledica ventilaciono-perfuzionih smetnji, uz prisustvo respiratorne alkaloze i ovi poremećaji se potenciraju pri testu opterećenja (3). Smanjena toleranca napora kod ovih pacijenata nastaje zbog ventilacijskog poremećaja i abnormalnosti u gasnoj razmeni (1–3).

Spiropletizmografija: Normalan do povećan odnos forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta (*FEV1/FVC*) postoji zbog trakcije disajnih puteva što obezbeđuje prohodnost i kod malih disajnih volumena.

Smanjen vitalni kapacitet (*Vital capacity-VC*), a povećan odnos *FEV1/VC* (85–90%) ukazuje na suspektan restriktivni poremećaj, restrikcija ne može biti dijagnostikovana spirometrijom (Slika 1). Restrikcija postoji kada je smanjen totalni plućni kapacitet (*Total lung capacity-TLC*), koji se određuje pletizmografski uz normalan odnos *FEV1/VC*. Uredan nalaz spirometrije i plućnih volumena uz sma-



Slika 1. Restriktivni oblik krivulje protok-volumen i volumen vreme

Preuzeto i adaptirano : http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/klinpat/classes_stud/en/med/lik/ptn/Functional%20diagnostics_2%20course/2/01.%20Methods%20of%20functional%20diagnostics%20in%20pulmonology.htm
<http://www.iaff.org/hs/resi/pulmonary%20function%20tests.htm>

njen kapacitet difuzije pluća može biti prisutan na samom početku IBP, dok je kod uznapredovale bolesti prisutan restriktivni poremećaj ventilacije uz snižen kapacitet difuzije pluća (3).

Stepen restrikcije se prema smernicama Evropskog respiratornog društva određuje u odnosu na smanjenje FEV1 (Tabela 1), dok se u Americi koristi stratifikacija stepena težine na osnovu FVC: ako je $FVC < LLN - 60\%$ blaga restrik-

Tabela 1. Stepen težine poremećaja dijagnostikovanog spirometrijom (3)

Stepen težine poremećaja	FEV1 % pred.
Blag	> 70
Umeren	60 - 69
Umerno težak	50 - 59
Težak	35 - 49
Veoma težak	< 35

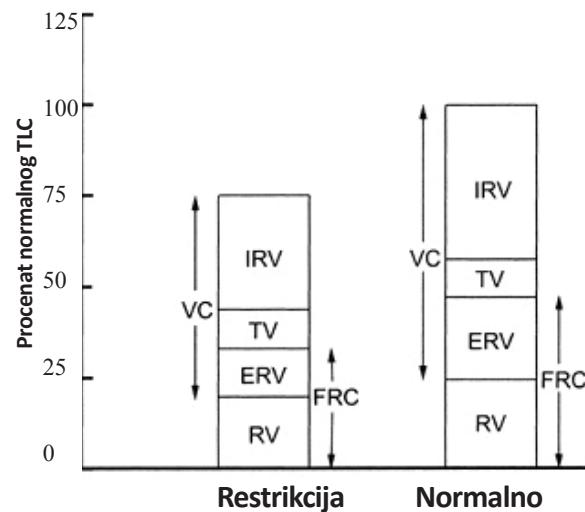
cija, 59–50% umerena restrikcija, 49–35% teška restrikcija, < 35% veoma teška restrikcija (3, 5).

Razvojem fiboze plućnog parenhima plućni volumeni počinju da se smanjuju u određenoj fazi toka bolesti. TLC i RV opadaju proporcionalno sa gubitkom plućnog parenhima. Sniženje totalnog plućnog kapaciteta (TLC), funkcionalnog rezidualnog kapaciteta [Functional residual capacity -FRC] i rezidualnog volumena [RV] može biti i odloženo ako postoji pridružena hronična opstruktivna bolest pluća (Slika 2.)

Stepen težine restriktivnog poremećaja se može odrediti i na osnovu vrednosti TLC (6):

TLC 80–70% predviđenih vrednosti – blaga restrikcija

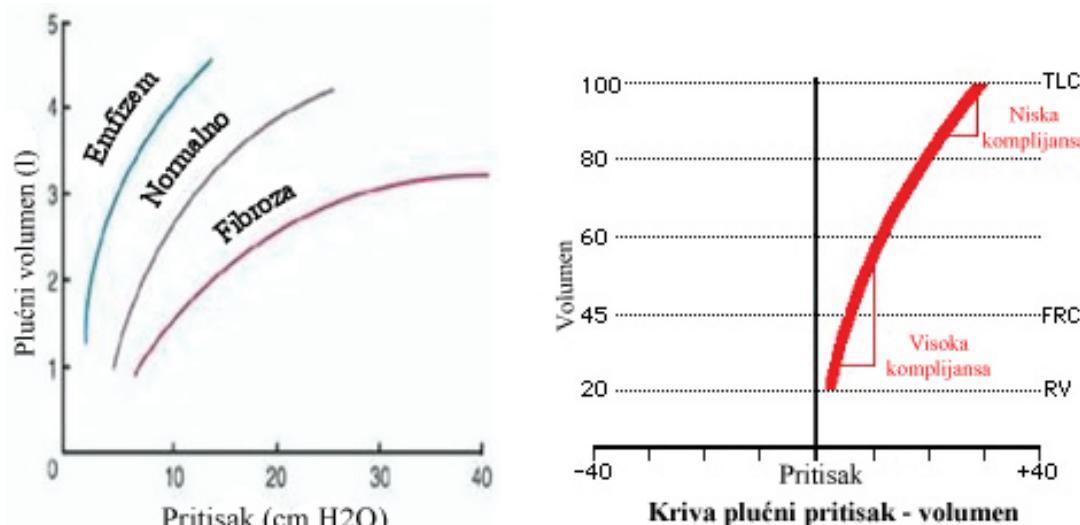
TLC 70–60% predviđenih vrednosti – umerena restrikcija



Slika 2. Proporcionalna redukcija plućnih volumena i kapaciteta kod fiboze pluća – razvoj restrikcije
(Preuzeto i adaptirano: <http://flylib.com/books/en/3.98.1.24/1/>)

TLC 60–50% predviđenih vrednosti – teška restrikcija
TLC < 50% predviđenih vrednosti – veoma teška restrikcija

Kod pacijenata sa intersticijumskom bolesti pluća smanjuje se plućna rastegljivost (komplijansa) sa progresijom bolesti kao i plućni volumeni koji posledično opadaju. Opadanje TLC, FRC i RV je direktno posledica smanjenja plućne komplijanse. Zbog smanjenja komplijanse narušen je odnos pritisak-volumen, kriva je pomerena nadole i udesno zbog rigidnosti pluća (7) (Slika 3).



Slika 3. Smanjenje plućne komplijanse (rastegljivosti) sa progresijom bolesti

(Preuzeto i adaptirano: <http://users.atw.hu/blp6/BLP6/HTML/C0219780323045827.htm>
http://oac.med.jhmi.edu/res_phys/Encyclopedia/Compliance/Compliance.HTML)

Forsirani ekspirijumski volumen u 1s (FEV1) i forsirani vitalni kapacitet (FVC) često su smanjeni zbog redukcije plućnih volumena, ali odnos FEV1/FVC je očuvan ili čak povećan kod IBP. Limitacija protoka u malim disajnim putevima može biti prisutna kod obolelih sa intersticijumskom bolesti pluća udruženom sa hroničnom opstruktivnom bolesti.

Oboleli od IBP sa progresijom bolesti dišu plitko i ubrzano, smanjenim tidalovim volumenom, zbog čega je disajni rad povećan, a uzrokovano je povećanom rigidnošću pluća. Zbog neefektivnog disanja sa većom energetskom potrošnjom, u kasnim fazama bolesti javlja se respiratorni zamor i hiperkapnija (8).

Kapacitet difuzije korigovan za nivo hemoglobina se smanjuje na početku bolesti i često prethodi poremećaju plućnih volumena. Vitalni kapacitet i faktor transfera najbolji su funkcionalni pokazatelji toka ovih bolesti, a njihova redukcija je povezana sa smanjenim preživljavanjem (9). Smanjenje kapaciteta difuzije pluća (Diffusing lung capacity for carbon monoxide- DLCo) je posledica redukcije alveo-kapilarne mreže nastale zbog njenog zadebljanja usled inflamacije i fibroze. Poremećaj ventilacije i perfuzije takođe doprinosi smanjenju kapaciteta difuzije pluća (8).

Postoji nekoliko metoda za merenje kapaciteta difuzije pluća: metoda jednog udaha koja je i zlatni standard, metoda kontinuiranog merenja gasova koja se koristi kod malih zapremina i metoda više udaha (10). Određivanje kapaciteta difuzije gasova metodom više udaha ukazuje na postojanje distributivnih smetnji pri disanju.

Standardizacija merenja kapaciteta difuzije pluća metodom jednog udaha podrazumeva da pacijent sedi u uspravnom položaju prilikom pregleda, da minimum 5 minuta pre pregleda miruje, a 2 sata nakon vežbi ili većeg napora, 2 sata nakon jela, 24 h bez pušenja cigarete, 4 h bez konzumiranja alkohola. Dovoljno je da pacijent bude 10 minuta bez oksigenoterapije pre pregleda, prema Evropskom respiratornom udruženju, ili 5 minuta bez oksigeno-

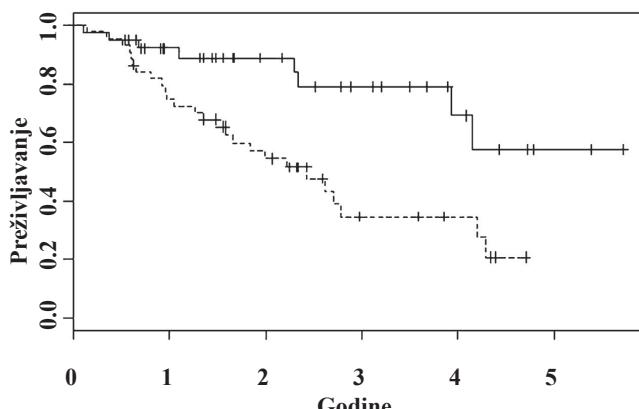
terapije, prema Američkom torakalnom udruženju (11). Faktori koji mogu uticati na kapacitet difuzije pluća i značajno ga smanjiti ili povećati jesu: prisustvo hemoptizije, uzimanje bronhdilatatora, pušenje cigareta, vrednost hemoglobina i faza menstrualnog ciklusa kod žena (12).

Gasne analize arterijske krvi u mirovanju su u početku bolesti normalne ili je prisutna blaga hipoksemija i respiratorna alkaloza. Hipoksemija je posledica difuzionog bloka i poremećenog odnosa ventilacije i perfuzije kao vodećeg faktora. Sa opterećenjem, alveolo-arterijski gradijent kiseonika ($AaPO_2$) se povećava, a parcijalni pritisak kiseonika (PaO_2) i saturacija hemoglobina kiseonikom (SaO_2) se smanjuju. Fiziološki mrtvi prostor, fiziološki šant i neusklađenost odnosa ventilacija/perfuzija (V/Q), povećavaju se pri opterećenju. Smatra se da je svega 20–30% povećanja $AaPO_2$ uzrokovano oštećenjem difuzije kiseonika. Povećan alveoloarterijski gradijent kiseonika ($AaPO_2$) je prisutan i bez opterećenja kod razvijenije forme bolesti i vodi ka hipoksemiji i u mirovanju. Eliminacija CO_2 je očuvana sve do kasnih faza bolesti, a pojava hiperkapnije je vezana za terminalnu fazu IBP. U početku bolesti $PaCO_2$ je očuvan, jer pacijenti povećanom minutnom ventilacijom kompenzuju smanjenje Tidalovog volumena (8).

Gasna analiza arterijske krvi pri opterećenju je senzitivan parametar za praćenje kliničkog toka i prognozu oboljelih od IBP. Desaturacija arterijske krvi pri standardnom opterećenju je uobičajena čak i kada smanjenje FVC nije naročito izraženo ili je FVC očuvan. Kod praćenja terapijskog efekta uvek se određuje isti tip opterećenja. Takođe je važno istaći da abnormalnosti uočene u mirovanju ne omogućavaju preciznu procenu stepena poremećaja koji se može pojaviti pri opterećenju (13).

Prilikom standardizovanog šestominutnog testa hoda (6MWT) pojava desaturacije je signifikantno povezana sa povećanim mortalitetom u daljem toku bolesti (4).

Studije su pokazale da pacijenti sa desaturacijom ispod



Slika 4. Desaturacija pri 6MWT pokazuje smanjeno preživljavanje kod pacijenata sa IPF (14)

88% za vreme šestominutnog testa hoda imaju smanjeno preživljavanje (14).

Pacijenti sa IBP imaju povećanu minutnu ventilaciju tokom opterećenja na račun disajne frekvencije a koja je vezana za povećanje ventilacije mrtvog prostora (Dead space ventilation – VD). Odnos ventilacije mrtvog prostora i minutne ventilacije je povećan i u mirovanju kod IBP, i taj odnos se održava sa opterećenjem (5).

Kod pacijenata sa intersticijalnom plućnom fibrozom, pad vrednosti FVC za više od 10% i pad kapaciteta difuzije pluća za više od 15% u odnosu na početne vrednosti, u prvih 6–12 meseci bolesti, doprinosi značajno većem mortalitetu (15, 16).

Plućna hipertenzija (PH) retko postoji u mirovanju kod pacijenata sa blagom do umerenom IBP, uglavnom je prisutna kod pacijenata sa uznapredovalom bolesti. Nastaje kao posledica hipoksemije i obliteracije manjih plućnih krvnih sudova fibroznim procesom u aleveolarnim zidovima. S druge strane, već u blagoj formi IBP plućna hipertenzija se razvija sa opterećenjem (8). Kada je VC manji od 50% od predviđene vrednosti, a DLCO manji od 45% predviđene norme, možemo očekivati pojavu plućne hipertenzije i u mirovanju. Ako je sistolni pritisak u plućnoj arteriji pri mirovanju veći od 50 mmHg prognoza bolesti je loša (17). Istraživanje je pokazalo da odnos FVC%/DLCO% može biti od koristi u otkrivanju plućne hipertenzije. Ukoliko je odnos FVC%/DLCO% manji od 1,4 može pomoći u isključivanju PH, a odnos FVC%/DLCO% koji je veći od 2, može pomoći u otkrivanju PH. Kod pacijenata sa IBP često je prisutna i vaskulopatija, odnosno promene na krvnim sudovima kao posledice prvenstveno hipoksemije. Kod teških oblika fibroze može da postoji proliferacija intime krvnih sudova teškog stepena. Da bi razlikovali ove dve grupe pacijenata potrebno je odrediti odnos FVC%/DLCO%, ukoliko je odnos manji od 1,4 što znači da su oba parametra smanjena, ukazuje na intersticijumsku bolest pluća. Kod primarnih vaskulopatija DLCO% je neproporcionalno manji u odnosu na FVC% te je njihov odnos veći od 1,8. Ukoliko je FVC%/DLCO% između 1,4 i 1,8 ukazuje na postojanje oba oboljenja i vaskulopatije i fibroze pluća. Opisani algoritam se koristi kao brz skrining metod

koji usmerava ka pravilnoj dijagnozi (18).

Hronično plućno srce je kasna komplikacija plućne hipertenzije kod IBP (8). Dugotrajna oksigenoterapija se preporučuje kod pacijenta sa intersticijumskom bolesti pluća i PH koji imaju hroničnu hipoksemiju i hronično plućno srce. Dokazano je da oksigenoterapija u mirovanju i tokom napora poboljšava plućnu hemodinamiku i verovatno poboljšava opštu kondiciju i prognozu (8, 15).

Plućna funkcija ima značajnu ulogu u dijagnostici intersticijumske bolesti pluća i predstavlja jednu nezaobilaznu kariku u dijagnostičkom lancu, a s druge strane je sastavni deo algoritma za evaluaciju terapije, praćenja toka bolesti i u prognozi bolesti.

LITERATURA

1. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus. Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277–304.
2. A Chetta, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration.* 2004;71(3):209–13.
3. Pellegrino R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948–68.
4. 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.
5. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of Pulmonary Function Tests: A Practical Guide. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2009.
6. Moran-Mendoza O, Cortes-Telles A, Forkert L, O'Donnell DE, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: New Insights On Functional Characteristics At Diagnosis. "Nobody can diagnose interstitial lung disease alone": multidisciplinary evaluation of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;A6403.
7. Palange P et Simonds AK, eds. ERS handbook, Respiratory medicine. 2nd ed. European Respiratory Society. 2013.
8. Weinberger SE, Cockrell BA, Mandel J. Principles of pulmonary medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders. 2014.
9. Martinez FJ and Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;13:315–21.
10. Horstman et al. Transfer factor for carbon monoxide. *Eur Respir Mon.* 2005;31:127–145.
11. Crapo R et al. Single breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity. Recommendations for a Standard Technique. *Am J Respir Crit Care.* 1995;152:2185–98.
12. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CMP, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26:720–35.
13. Palange et al. ERS Task Force. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29:185–209.
14. Lama VN, et al. Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1084–90.
15. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63:v1-v58.
16. Du Bois RM, et al. Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1382–9.
17. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA and Ryu JH. FCCP, Pulmonary Hypertension in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2005;128:616–7.
18. Sidhu B, Hashemi N, Rashidian A, Sharma S, Gill N, et al. Utility of Pulmonary Function Testing in Detection of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care.* 2012.



ULOGA BRONHOSKOPSKIH TEHNIKA U DIJAGNOSTICI INTERSTICIJUMSKIH BOLESTI PLUĆA

THE ROLE OF BRONCHOSCOPY IN DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES

Goran Stojanović¹

1. The Clinic for Pulmonary Oncology, Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Correspondence:
 Goran Stojanović, MD PhD, Address for
 Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina,
 The Clinic for Pulmonary Oncology,
 Put Goldmana 4, 21204 Sremska Kamenica, Serbia
 Telephone: +381 21 4805 ?,
 Cell Phone:+381 066 8805 247,
 Fax: +381 21 527 960,
 e-mail: goran.stojanovic@institut.rs

RespiRon 2016; 52, supp 2:22-25

SAŽETAK

Osnovne bronhoskopske tehnike uzorkovanja perifernih plućnih lezija minimalno su invazivne procedure i koriste se u dijagnostici intersticijumske oboljenja pluća. Postoji nekoliko tehnika za uzorkovanje parenhimskih promena u plućima i za ispitivanje difuznih ili multifokalnih abnormalnosti parenhima pluća: transbronhijalna biopsija (trans bronchial biopsy-TBB), aspiraciona kateter biopsija (catheter biopsy-KB) i kriobiopsija. Fluoroskopski navođena transbronhijalna biopsija pokazuje različit uspeh u dijagnostici perifernih plućnih lezija, u rasponu 20–50%, zavisno od vidljivosti periferne plućne lezije, veličine lezije i vičnosti bronhologa. Dijagnostički doprinos ovog postupka može se znatno povećati (do 73%) kombinovanjem fluoroskopskog navođenja sa EBUS-om. Broj uzoraka biopsije potrebnih za optimalnu dijagnostičku tačnost – prema smernicama Britanskog torakalnog udruženja (British Thoracic Society – BTS) preporučuju 4–6 uzoraka u difuznim promenama.

Ključne reči: Bronhoskopija; Difuzne bolesti plućnog parenhima; Transbronhijalna biopsija

SUMMARY

The basic bronchoscopy technique for sampling periphery lung lesions are minimally invasive procedures and are used in diagnostic of interstitial lung diseases. There are several techniques that are available: trans bronchial biopsy (TBB), aspirating catheter biopsy (KB) and criobiopsy. Fluoroscope guided trans bronchial biopsy is performed with a different success, in range from 20-50%, depending on the visualization of the peripheral lesion, its size and experience of the performer. The diagnostic contribution of these technique can be significantly increased (up to 73%) by combining fluoroscopic guidance with endobronchial ultrasound EBUS. Number of samples recommended by British Thoracic Society in diffuse lung changes is 4 to 6.

Key words: bronchoscopy, diffuse diseases of lung parenchyma, transbronchial biopsy



UVOD

U toku kliničkog rada postoji stalna rasprava između pulmologa i grudnih hirurga o najefikasnijem dijagnostičkom postupku za histološku ili citološku dijagnostiku perifernih plućnih lezija. U doba kada uzorkovano tkivopredstavlja najvredniju robu, bronholozni se suočavaju sa sve većim zahtevima, ne samo za tačnom dijagnozom, već i za dovoljnom količinom tkiva. Dijagnoza se mora potvrditi citološki ili patohistološki i u tu svrhu se najčešće izvodi bronhoskopija sa uzorkovanjem tkiva. Istovremeno sa razvojem rigidnog i fiberbronhoskopa razvijale su se tehnike i instrumenti za uzimanje uzoraka kako iz vidljivih delova traheobronhijalnog stabla tako i perifernih delova pluća. Postoji nekoliko bronhoskopskih tehnika na raspolaganju za tačnu dijagnozu perifernih plućnih lezija. Za uzorkovanje parenhimskih promena u plućima i za ispitivanje difuznih ili multifokalnih abnormalnosti parenhima pluća, odnosno intersticijumske bolesti pluća koriste se: transbronhijalna biopsija (TBB), aspiraciona kateter biopsija (KB) i kriobiopsija (1–4).

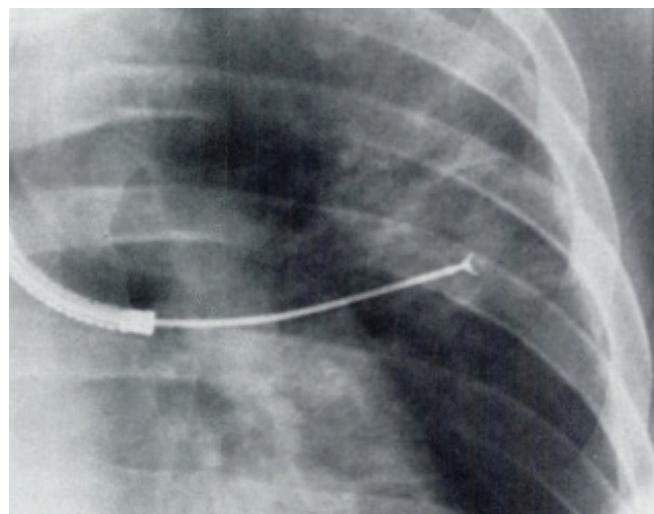
BRONHOSKOPSKE TEHNIKE

Transbronhijalna biopsija

Do 1963. godine biopsija pluća se izvodila hirurškim metodama i otvorenom biopsijom pluća, a te godine je dr Anderson prvi put obavio bronhoskopsku biopsiju pluća koristeći rigidni bronhoskop. Godine 1974. Levin i saradnici (1) prvi put su objavili svoja iskustva s transbronhijalnom biopsijom upotrebom fleksibilnog bronhoskopa. Transbronhijalna biopsija može biti navođena fluoroskopski ili radikalnim endobronhijalnim ultrazvukom (EBUS-om). Fluoroskopski navođena transbronhijalna biopsija pokazuje različit uspeh u dijagnostici perifernih plućnih lezija, u rasponu 20–50%, zavisno od vidljivosti periferne plućne lezije, veličine lezije i vičnosti bronhologa. Dijagnostička uspešnost ovog postupka može se znatno povećati (do 73%) kombinovanjem fluoroskopskog navođenja sa EBUS-om (5). Osim pretvodno navedenih okolnosti, i prisustvo artefakata otežavaju pokretanje imunohistohemijskih pregleda koji mogu biti korisni za kvantifikaciju fibroblasta i citokina kao markeri oštećenja ćelija alveolarnog epitela (6). Indikacije za izvođenje transbronhijalne biopsije su određivanje etiologije plućnih nodula, infiltrata, kondenzacije i konsolidacije, odnosno utvrđivanje dijagnoze kod sumnje na maligne bolesti, intersticijumske bolesti pluća, plućnih infekcija, nejasne etiologije bolesti pluća kao i kod transplantacije pluća. Apsolutne kontraindikacije za transbronhijalne biopsije uključuju medicinsku nestabilnost loš performans status ECOG > 2, teške hipoksije i globalnu respiratornu insuficijenciju, status astmatikus, maligne aritmije, nekorigovane hipertenzije, masivne hemoptizije, trombocitopenije < 30

000 i poremećen koagulacioni status. Relativne kontraindikacije uključuju trombocitopenije 30 000–50 000, mehanička ventilacija – rizik od pneumotoraksa, plućna hipertenzija zbog mogućeg krvarenja, opasnost od aritmija koja može biti prouzrokovana hipoksijama, te stoga kao relativna kontraindikacija se uzima i hipoksija ($sO_2 < 90\%$), određeni lekovi – aspirin, klopidogrel, varfarin, heparin, enoksaparin i INR < 1,5 i QUICK < 50% (7).

Pre izvođenja TBB svakom pacijentu se uradi CT grudnog koša, planira mesto biopsije i pripremi pacijent za bronhološku obradu. Uradji se kompletan endobronhijalni pregled svih segmenata oba plućna krila, vrhom bronhoskopa se uđe u željeni segment odgovarajućeg lobarnog bronha, a klješta kojima će se uzimati uzorak ubace u radni kanal. Aktivira se fluoroskopija kako bi se postigla vizuelizacija vrha klješta i potom se prati plasiranje klješta u distalni kraj željenog segmenta pluća. Kada se najde na otpor, otvore se klješta, povla-



Slika 1. TBB periferne plućne lezije

če za oko 1cm i ponovo pritisne prema distalnom kraju segmenta. Na taj način se bioptira željeni segment, zatvaraju se klješta i povlače u radni kanal (Slika 1).

Treba voditi računa da se ne dođe do zida grudnog koša i pleure kako ne bi došlo do pneumotoraksa. Uzorak se stavi u formalin i šalje na PH analizu (1). Broj uzoraka biopsije potrebnih za optimalnu dijagnostičku tačnost – prema smernicama Britanskog torakalnog udruženja (British Thoracic Society – BTS) preporučuju 4–6 uzoraka u difuznim promenama i

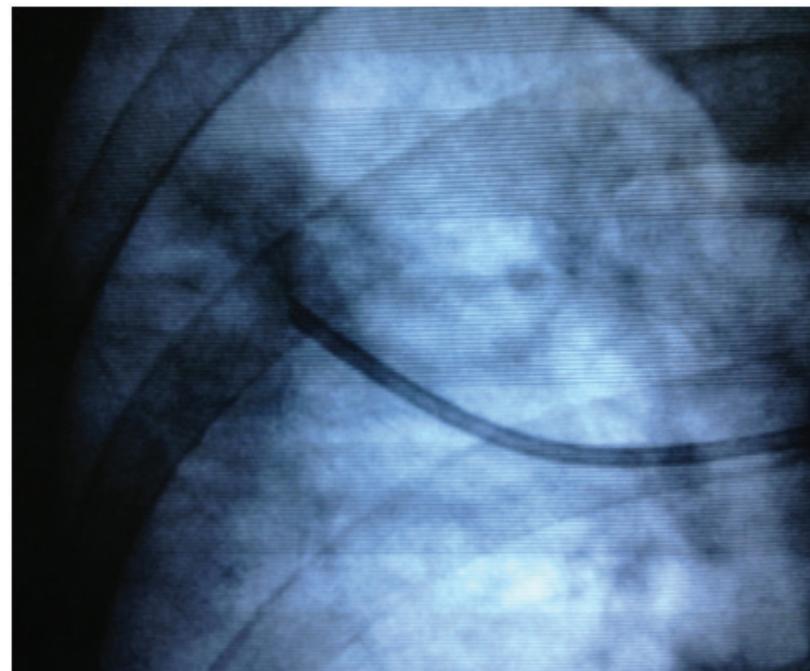
7–8 uzoraka u nodularnim promenama u plućima. Dijagnostička tačnost, senzitivnost i specifičnost se povećava kada je nodus veći od 2 cm, kada postoji bronh koji vodi do čvora i periferne promene (na CT-u grudnog koša, pozitivan bronhijalni znak), kada se tkivo uzorkuje više puta i kada se kombinuje više tehnika navođenja (8).



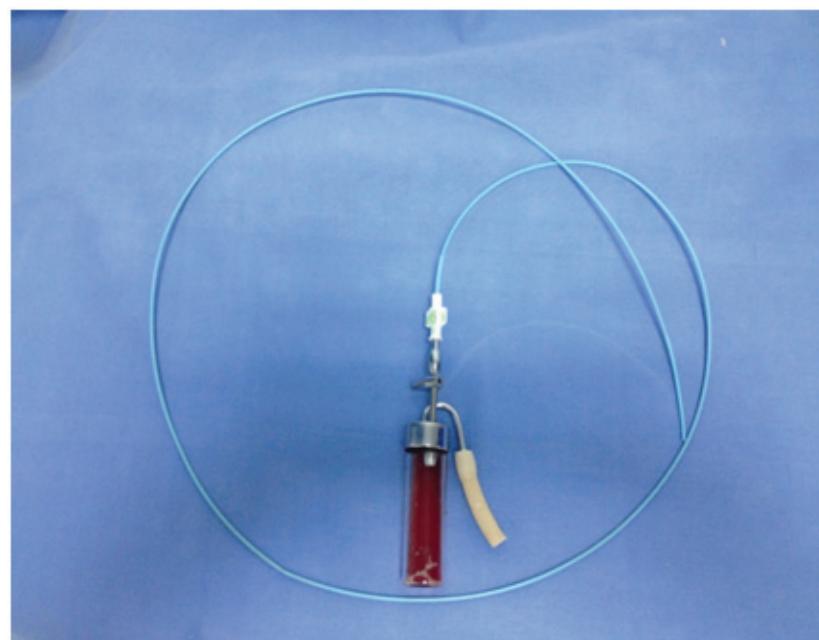
Glavne komplikacije transbronhijalne biopsije su pneumotoraks i krvarenje. Pneumotoraks javlja kod 1–6% bolesnika podvrgnutih TBB. Manje krvarenje je ograničeno i zaustavlja se tamponiranjem samo vrhom bronhoscopa; treba izbegavati aspiraciju blizu područja biopsije kako se ne bi aspirirao krvni ugrušak. Masivnija plućna krvarenja mogu završiti fatalno. Značajna krvarenja zabeležena su kod 2–9% bolesnika. Rizik od krvarenja je glavni ograničavajući faktor u dobijanju više ili većih uzoraka biopsije (9).

KATETER BIOPSIIA

Kombinovanjem aspiracione biopsije kateterom (KB) i transbronhijalne biopsije (TBB) za uzorkovanje tkiva povećava se dijagnostički doprinos u odnosu na upotrebu bilo koje metode samostalno. Biopsija kateterom je tehnika bronhoskopskog uzorkovanja perifernih plućnih lezija, koje je prvi opisao nemački autor kasnih 1960-ih; slede švedski, norveški i srpski autori ranih 1970-im godinama (11–14). Otad je ova metoda neko vreme bila zaboravljena. Međutim, sponom novih tehnologija, kao što su EBUS ili elektromagnetska



Slika 3. KB periferne plućne lezije



Slika 2. Kateter spojen na bočicu za uzorkovanje

navigacija bronhoskopija, te je postala zanimljiva opet. Aspiraciona-kateter tehnika uzorkovanja obično se koristila za dobijanje citoloških uzoraka tkiva. U Institu-

tu za plućne bolesti Vojvodine koristi se modifikovana tehnika aspiracione biopsije kateterom, dizajniran za prikupljanje histoloških uzoraka. U razdoblju opsežnog genetskog testiranja i molekularne dijagnostike različitih respiratornih bolesti, histološki uzorak postaje neophodan (15–16). Indikacije i kontraindikacije za izvođenje biopsije kateterom iste su kao i za izvođenje transbronhijalne biopsije. Modifikovana kateter biopsija koristi kateter koji je povezan s ventilom/vakuum kontrolisanom bočicom za uzorkovanje, koja je dodatno spojena na vakuum-pumpu. Kateter spojen na bočicu uzorkovanja prikazan je na Slici 2.

Biopsija kateterom izvođena je nakon TBB. Nakon provere položaja i prisutnosti periferne plućne lezije fluoroskopijom, aspiracioni kateter se plasira u leziju (Slika 3).

Uz nekoliko napred-nazad pokreta periferno tkivo je blago traumatizovano, a aspiracija preko katetera obezbeđuje odgovarajuću količinu tkiva u uzorku. Jedno uzorkovanje traje otprilike 2–4 minute, a sve vreme uzimanja uzoraka bočica uzorkovanja je stalno spojen na vakuum-pumpu. Uzorci iz KB se fiksiraju s 10% puferiranim formalinom na sobnoj temperaturi preko noći. Nakon pranja, uzorci tkiva se ulože u parafinske blokove. Slojevi se serijski seknu, deparafiniziraju, rehidriraju i boje hematoksilinom i eozinom.



nom. Komplikacije biopsije kateterom takođe su pneumotoraks i krvarenje. I jedna i druga komplikacija se javljaju u manjem procentu nego nakon uzorkovanja tkiva TBB-om. Pneumotoraks se javlja u 1–3% pacijentata, a krvarenja 4–6% (15).

KRIOBIOPSIIJA

Kriobiopsija je tehnika uzorkovanja tkiva koja koristi smrzavanje kao način biopsije. Prva uloga kriobiopsije je bila uklanjanje tumorskog tkiva iz velikih disajnih puteva i prvi put je korištena 1968. godine za lečenje malignih opstrukcija. Prvi radovi o primeni kriobiopsije zabeleženi su sedamdesetih godina, a Sanderson je prvi slučaj objavio 1975. godine. Metoda doživljava renesansu nakon 1985. godine i danas se koristi za perifernu biopsiju (17).

Kriobiopsija se danas u većim centrima koristi za uzorkovanje perifernih plućnih lezija jer se dobijaju veći uzorci i uzorci imaju veći kvalitet tkiva za imuno-histohemijska ispitivanja. Kriobiopsija se izvodi i kroz fiber i kroz rigidni bronhoskop. Kriomašina se sastoji iz tri dela: konzole, kriosonde i prenosne linije koja povezuje konzolu i bocu sa gasom. Dva kriogasa se koriste za endobronhijalnu primenu – tečni azot i azot-oksid. Azot-oksid je češće sredstvo za endobronhijalnu kriobiopsiju. Moguće komplikacije su pneumotoraks i krvarenje. Prema studijama koje su do sada objavljene, komplikacije koje se mogu javljati pojavljuju se u u većem procentu nego kod KB i TBB (18–19).

ZAKLJUČAK

Osnovne bronhoskopske tehnike uzorkovanja perifernih plućnih lezija su minimalno invazivne proced ure i koriste se u dijagnostici intersticijumske oboljenja pluća. Kombinacija više tehnika uzorkovanja omogućuje veći broj i kvalitetniji uzorak neophodan za precizniju dijagnozu. Bronhoskopske tehnike uzorkovanja imaju za cilj smanjenje potrebe za hirurškim biopsijama, odnosno za otvorenom biopsijom pluća. Dijagnostika intersticijumskih bolesti pluća je često složena i zahteva saradnju kliničara, radiologa, bronhologa, hirurga i patologa.

LITERATURA

1. Levin DC, Wicks AB, Ellis JH. Transbronchial lung biopsy via the-fiberoptic bronchoscope. Am Rev Respir Dis. 1974;110:4–12.
2. Ensminger SA, Prakash UBS. Is bronchoscopic lung biopsy helpful in the management of patients with diffuse lung disease? Eur Respir J. 2006;28:1081–4.
3. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, Herth F. Multimodalitybronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. Am JRespir Crit Care Med. 2007;176(1):36–41.
4. Pleker D, Koegelenberg CFN, Bolliger CT. Different techniques of bronchoscopy. Eur Respir Mon. 2010;48:1–17.
5. Yasufuku K. Current clinical applications of endobronchial ultrasound. Expert Rev RespirMed. 2010;4(4):491–8.
6. Kendall DM, Gal AA. Interpretation of tissue artifacts in transbronchial lung biopsy specimens. Ann Diagn Pathol. 2003.
7. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lungbiopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. Monaldi Arch Chest Dis. 1997;52: 324–9.
8. (Guideline) British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax. Mar 2001;56 Suppl 1:i1–21
9. Herf SM, Suratt PM, Arora NS. Deaths and complications associatedwith transbronchial lung biopsy. AmRevRespirDis. 1977;115:708–11.
10. Peschke A, Wiedemann B, Hoffken G, Koschel D. Forceps biopsy and suction catheter for sampling in pulmonary nodules and infiltrates. Eur Respir J. Jun 2012;39(6):1432–6.
11. Glasenapp GB. On The Diagnosis Of Lung Foci By Means Of Catheter Biopsy (AComparison Of Bronchological Methods On The Basis Of A Central Lung TumorDifficult To Diagnose). HNO. 1963;11:225–7.
12. Holten K. Catheter biopsy in peripheral lung lesions. Tidsskr Nor Laegeforen. 1970;90 (18):1684–6.
13. Widstrom A. Catheter biopsy from the bronchial tree by a modified Friedel technic. Nord a. Med. 1970;84(32):1013–6.
14. Pilis I, Conkić R, Apro V. Validity of material, obtained by transbronchial sampling, forthe histological and cytological analysis with special reference to catheter biopsies. Bronchopneumologie. 1977;27.
15. Franke KJ, Nilius G, Ruhle KH. Transbronchial catheter aspiration compared to forcepsbiopsy in the diagnosis of peripheral lung cancer. Eur J Med Res. 2009;14(1):13–7.
16. Eberhardt R, Morgan RK, Ernst A, Beyer T, Herth FJ. Comparison of suction catheterversus forceps biopsy for sampling of solitary pulmonary nodules guided byelectromagnetic navigational bronchoscopy. Respiration. 2010;79(1):54–60.
17. Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, Merk T, Wibmer T, Möller P, et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. J ThoracCardiovasc Surg. 2010;140: 417–21.
18. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P,Moeller P, Balli T, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. Respiration. 2009;77:1–6.
19. Pajares V, Torrego A, Puzo C, Lerma E, Gil de Bernabé MA, Franquet T. Transbronchial lung biopsy using cryoprobes. ArchBronconeumol. 2010;46:111–15.



GUSTINA KRVNIH SUDOVA I EKSPRESIJA VEGF U ADENOKARCINOMU PLUĆA – PROGNOSTIČKI ZNAČAJ

1. Clinical Center, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina
 2. Centre for Pathology, Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia
 3. Department for Pathology, Institute for Oncology of Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Novi Sad, Serbia
 4. Clinic for Pulmonary Diseases, Clinical Center, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina
 5. University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina
 6. Clinic for Thoracic Oncology, Institute for pulmonary diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Eastern Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Correspondence:
 Ljiljana Tadić-Latinović, MD, PhD, Address for
 Clinical Center Banja Luka,
 Department for Pathology,
 Majke Jugovića 23, 78000 Banja Luka,
 Bosnia and Herzegovina, Republic of Srpska,
 Telephone: +387 51 342 392,
 Cell Phone: +387 65 785 815,
 e-mail: lj.tadic@yahoo.com

Respiro 2016; 52, supp 2:26-25

SAŽETAK

Uvod. Angiogeneza predstavlja proces stvaranja novih funkcionalnih kapilarnih krvnih sudova. Ovaj proces je od ključnog značaja ne samo za normalan rast već i za nastanak i razvoj mnogih patoloških stanja među koja se ubrajaju i neoplastične bolesti. Proces angiogeneze i neovaskularizacije tumorskog tkiva predstavlja ključni korak za rast tumora i proces invazije i metastaziranja. **Metode.** U ispitanoj populaciji 107 obolelih od adenokarcinoma pluća analiziran je nivo gustoće krvnih sudova u primarnom tumoru i stepen ekspresije proangiogenog faktora VEGF u tumorskim ćelijama. Stadijum bolesti, veličina primarnog tumora i prisustvo metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, kao i nivo gustoće krvnih sudova i stepen ekspresije VEGF, određeni su na isećcima uzetim iz postoperativno dobijenog matrijala. **Rezultati.** Veća vrednost prosečne gustine krvnih sudova u tumorskom tkivu potvrđena je kod pacijenata u IIIA stadijumu (73,91%) u odnosu na pacijente u II (65,70%) i I (64,63%) stadijumu bolesti. Nivo ekspresije VEGF bio je približno isti kod svih pacijenata bez obzira na stadijum bolesti. Visoka gustoća krvnih sudova i visoka ekspresija VEGF u tumorskom tkivu bili su povezani sa lošijim kliničkim tokom bolesti. **Zaključak.** Nivo ekspresije VEGF nije pokazao uticaj na dužinu preživljavanja pacijenata obolelih od adenokarcinoma pluća.

Ključne reči: Adenokarcinom pluća; angiogeneza; VEGF; Prognoza

SUMMARY

Background. Angiogenesis represents the process of formation of new functional capillary blood vessels. Angiogenesis has a crucial importance not only for normal growth but also for the creation and development of many pathological states, including neoplastic diseases. The process of angiogenesis and neovascularisation of tumor tissue represents a key step for tumor growth and processes of invasion and metastasing. **Methods.** The study included 107 patients with lung adenocarcinoma. Microvessel density in primary tumor and expression of proangiogenic factor VEGF in tumor cells were analyzed. Stage of disease, size of the primary tumor, in regional lymph node metastasis, microvessel density and expression of VEGF have been determined in surgical specimens taken after radical surgical resection. **Results.** Increased value of the average microvessel density in tumor tissue has been confirmed in patients stage IIIA (73.91%) when compared with patients in stage II (65.70%) and stage I (64.63%). Expression of VEGF has been approximately the same in all the patients regardless to the disease stage. High microvessel density and high VEGF in tumor tissue were related with poorer clinical course of disease. **Conclusion.** The influence of VEGF expression on overall survival of patients with adenocarcinoma has not been detected.



Key words: adenocarcinoma of the lung, angiogenesis, VEGF, prognosis

Introduction

Lung cancer affects more individuals worldwide than any other type of cancer, and is the leading cause of cancer mortality in males and females. The global incidence of this disease is rising by 0.5% per year, and the number of cancer mortalities caused by lung cancer is expected to increase by up to 50% by 2020 (1). In the last several years, extensive researches have been done on development of new drugs which target and have selective effect on the lung cancer cells. This group includes the drugs, which inhibit the process of angiogenesis. Angiogenic influence of the vascular endothelial growth factor (VEGF) has one of the key roles in the process of tumorogenesis (2).

Researches conducted so far have proven variability of presence of increased VEGF expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) and the values ranged from 30 to 82.4% (1, 3). Other studies have shown that a high expression of VEGF in lung cancer tumor cells has a bad prognostic influence, though, according to other research, it has not been confirmed.

In this study, the authors have investigated a prognostic significance of a degree of angiogenesis and expression of VEGF in lung adenocarcinoma in relation to the clinical course of the disease after radical surgical treatment.

Material and methods

Patients

The study involved 107 patients. Disease stage of all patients was postoperatively determined and the study included patients who were in stage I, II or IIIA, which was determined by the 6-th revision of the TNM classification 2004, published by the World Health Organization (4).

Case selection

Criteria for selection of patients were a radical surgery and existence of data on the clinical course and results of the disease for all the patients in the follow up period of 5 years after surgery. The groups were mutually compared in relation to a degree of angiogenesis in the primary tumor and degree of VEGF expression.

The research is partly retrospective and partly prospective analytical study for monitoring the survival period.

Immunohistochemistry

Samples obtained during a surgical resection have been fixed in 10% formalin. Specimens were placed in paraffin blocks and semi-serial cuts of 4 µm were obtained from these paraffin blocks. After deparaffinization, the specimens are stained using a routine hematoxylin-eosine (HE) method. The specimens stained using the HE method were analyzed using the light microscope and they were used for determination of a type of the lung adenocarcinoma, histological characteristics of the lung adenocarcinoma and existence of metastasis in the regional lymph nodes.

Immunohistochemical analysis was done on the peripheral part of the non-necrotic tumor tissue and the lung tissue; the specimens were cut to the depth of 4 µm and they were then deparaffinized using routine methods. The specimens were treated with citrate buffer heated in a microwave for 20 minutes for the purpose of antigen development. After the blockage of the endogenous peroxidase with hydrogen-peroxide (H_2O_2) in methanol, the specimens were rinsed in Tris buffered saline (TBS) solution, of pH 7.5, after which the following antibodies were applied in adequate concentrations (Table 1).

Immunohistochemical identification of the examined proteins was done by the application of EnVision technique. Diaminobenzidine (DAB) – 3.3 was used as chromogen substrate. Contrasting was done using hematoxylin.

Immunohistochemical analyses were done manually at the Department of Pathology Clinical Center Banja Luka. Original DAKO reagents (Monoclonal Mouse Anti-Human Vascular Endothelial Growth Factor Clone VG1. Dako Denmark A/S) were applied. The analyses of the IHH reaction was performed by the light-microscope, using qualitative, semi-qualitative and for some antibodies qualitative analyses.

Table 1. Type of used antibodies, degree of dilution and time of incubation

Antibody	Producer	Dilution	Incubation time
CD31 (Clone JC/70A)	DAKO	1:40	30 min.
VEGF (Clone VG1)	DAKO	1:100	30 min.



Immunohistochemical identification of endothelial cells with primary antibody CD31 was used for the evaluation of a degree of angiogenesis. The analysis was done in a quantity manner, by counting the number of blood vessels on the invasive edge of the tumorous tissue in the zone with the most expressed vascularization. After the identification of a representative field for counting of the blood vessels in the fields of a low magnification (x40 and x100), the counting was implemented in the field of a high magnification of the visual field (x200- x20 objective lens and x10 ocular lens, microscope Olympus BH-2, whose surface area is 0.74 mm² measured with micrometer on the ocular lens). Each endothelial cell or accumulation of endothelial cells, which was separate from the neighboring small blood vessels, tumorous cells or connecting tissue elements was considered and numbered as a blood vessel. Presence of a lumen or erythrocytes was not considered necessary for the identification of newly created blood vessels. On the basis of a number of blood vessels, the patients were divided in three groups: the patients with \leq 33 blood vessel in the field of a high magnification of the visual field x200, the patients with 34- 100 blood vessels in the field of a high magnification of the visual field x200 and the patients with $>$ 100 blood vessels in the field of a high magnification of the visual field x200.

Quantitative determination of a value of the blood vessels density - MVD (micro vessel density) is, in this manner, in line with the recommendations given by Weidner N. and it was first applied in breast cancer and later in other types of solid tumors (5).

The value of expression of VEGF was determined on the basis of a clear brown staining of cytoplasm with chromogenic substance. Semi-quantitative analysis of the VEGF expression was done according to a percentage of positive tumor cells and intensity of cytoplasm staining.

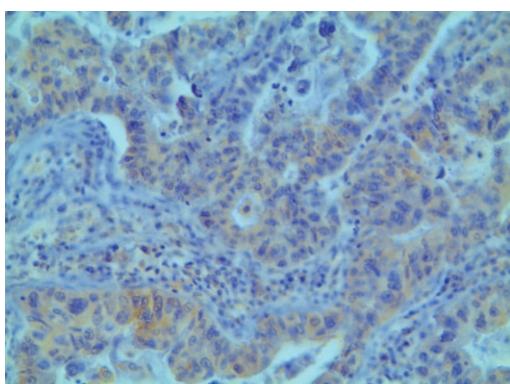


Figure 1. Low expression of VEGF in the lung adenocarcinoma x20

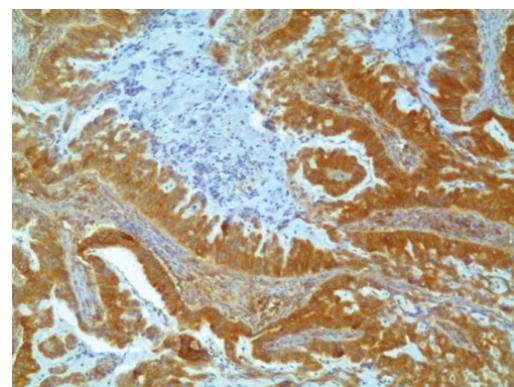


Figure 2. High expression of VEGF in the lung adenocarcinoma x40

The VEGF expression was shown as a score 1 (0-20% of tumorous cells showing weak positivity (Figure 1.), score 2 (21-50% of tumorous cells showing moderate positivity) and score 3 ($>$ 50% of tumorous cells showing intense positivity (Figure 2.).

Semi-quantitative determination of the VEGF expression is in line with the recommendation given by Han H. and applied to the non-small cell lung carcinomas (NSCLC – non-small cell lung carcinomas) (6).

Having in mind the quantity and quality of the immunohistochemical reaction, the tumors with score 1 were evaluated as tumors with a low VEGF expression, tumors with moderate expression had score 2 and tumors with score 3 were categorized as tumors with a high VEGF expression.

Statistics

The variables used in research are resulting variables: occurrence of metastasis and deaths in the period of 5 years from the surgery, independent variables: disease stage, degree of angiogenesis, the expression of VEGF and independent demographic variables: sex and age.

All the data were described using appropriate methods of descriptive statistics and are shown in tables and graphs.

Survival analysis was used as a method of multivariate statistics in the domain of statistical modeling. Kaplan-Meier method for estimation of survival functions was used to estimate survival rate, log rank test was used to establish significance of differences in survival functions depending on the selected prognostic factor or risk factor. Statistically significant difference was defined at level 0.05, whereas a statistical difference is at the level of 0.01.

Computer software Statistica 11.0 (StatSoft Inc USA) for Windows-XP programs was used on PC for statistical data processing.



Results

The research included 107 patients who underwent the surgical treatment due to lung adenocarcinoma. Out of the total number of patients, 30 (28%) were female and 77 (72%) were male patients (ratio M: F = 2.56 : 1), which presents a statistically significant difference (T-test p= 0.034 p< 0,05). The age of patients ranged from 38 to 70. Average age of patients was 55.53 (SD ± 7,81) years of age. The highest frequency of illness compared to age was in the sixth decade of life.

When compared to the disease stage, the patients with lung adenocarcinoma in the examined population were divided into three groups: 54 (50.46%) patients were in stage I, 30 (28.04%) patients were in stage II and 23 (21.50%) patients were in stage IIIA.

In 60 (56.07%) patients there were no regional lymph node (LN) metastasis, while there were 28 (26.17%) patients confirmed with N1 LN and 19 (17.76%) patients with N2 LN involvement. Further analyses, patients with LN metastasis were categorized into one group of 47 patients (43.93%).

MVD in the aforementioned population was ranged from 13 to 175, while the average MVD amounted to 66.93 (SD ± 36.42). Majority of tumors was categorized as a group of tumors with moderate MVD in which there were 62 (57.94%), while there were 22 (20.56%) in the group with a low density and 23 (21.50%) in the group with a high density.

There were 46 (42.99%) patients in the group of cancers with a low VEGF expression, while moderate expression was confirmed with 24 (22.43%) patients and there were 37 (34.58%) patients in the group of patients with a high expression of VEGF.

MVD in stage I ranged from 14 to 155, while the

average MVD amounted to 64.63 (SD ± 34.77).

There were 54 patients in this stage, out of whom 12 (22.22%) had a low MVD ranging up to 33. Majority of patients were in the category of patients, whose density ranged from 33 to 100, and their number was 31 (57.41%), while the group with a high MVD, whose values exceeded 100, included an approximately similar number of patients as in the group with a low density and it amounted to 11 (20.37%).

In stage II, MVD ranged from 13 to 148 with an average value of 65.70 (SD ± 37.08). The highest average value of the MVD was marked with patients in stage IIIA and it amounted to 73.91 (SD ± 40.01) and it ranged from 29 to 175. By comparing the categories of the MVD compared to the disease stages, no statistically significant differences was found (ANOVA: p= 0.583, p>0.05) (Table 2). Having compared the values of the categories of the MVD between stage I and stage II (ANOVA: p= 0.931; p>0.05), stage I and stage IIIA (ANOVA: p= 1; p>0.05) and stage II and stage IIIA (ANOVA: p= 1; p>0.05), no statistically significant difference was found. MVD in the patients without regional LN metastasis ranged from 13 to 155 with an average value of 63.28 (SD ± 35.69). MVD in tumor sample in patients without and with regional LN metastases ranged from 21 to 175 with an average value of 71.57 (SD ± 37.19). Having compared the values of MVD categories in patients without and with regional LN metastases, no statistically significant difference was found (ANOVA: p= 0.244; p>0.05).

A high expression of VEGF in the tumor with the disease in stage I was present in 22 cases (40.74%). In stage II, a high expression of VEGF was confirmed in 5 cases (16.67%), while in stage IIIA of the disease a high

Table 2. Report of the blood vessel density and clinical pathological characteristics of the lung adenocarcinoma

Clinical pathological characteristics	Number	Low MVD (0-33)	Moderate MVD (34-100)	High MVD (over 100)	Average MVD
Stage					
I	54	12 (22.22 %)	31 (57.41 %)	11 (20.37%)	64.63
II	30	6 (20.00 %)	18 (60.00 %)	6 (20.00 %)	65.70
IIIA	23	4 (17.39 %)	13 (56.52 %)	6 (26.09 %)	73.91
Statistical significance		ANOVA; p= 0.583			
N stage					
N0	60	15 (25.00 %)	33 (55.00 %)	12 (20.00 %)	63.28
N+	47	7 (14.89 %)	29 (61.70 %)	11 (23.40 %)	71.57
Statistical significance		ANOVA; p= 0.244			



expression was confirmed in 10 cases (43.48%). Comparing the values of expression of VEGF categories and disease stage (χ^2 test: $p= 0.044$; $p<0.05$) resulted in obtaining a statistically significant difference (Table 3).

When it comes to patients without regional LN metastases, a high VEGF expression was noted in 22 (36.66%) cases. A high expression of VEGF was noted in 15 (31.91%) patients with regional LN metastases. Comparison of VEGF expression categories values in patients without regional LN metastases, with the patients with confirmed regional LN metastases resulted in no statistically significant differences (χ^2 test: $p= 0.269$; $p>0.05$) (Table 3).

In the group of tumors with high expression of VEGF, an average MVD amounted to $82.86 \text{ SD} \pm 36.06$, and out of 23 cancers with high MVD ($\text{MVD}>100$) 15 (65.22%) patients showed high expression of VEGF. In the group of patients with moderate expression of

VEGF, an average MVD was $68.04 \text{ SD} \pm 33.43$. Out of the total of 62 patients with moderate MVD (MVD of 34-100), high expression of VEGF was shown in 19 (30.64%) patients. In the group of patients with negative or low expression of VEGF, an average MVD amounted to $53.52 \text{ SD} \pm 33.74$. Out of the total of 22 cases with a low MVD ($\text{MVD}<33$), only 5 (22.72%) patients marked high expression of VEGF. Having compared the values of average MVD obtained for each VEGF category, it was confirmed that there is an extremely high statistically significant difference (ANOVA: $p=0.000919$; $p<0.001$) by which it was proven that in the cases of adenocarcinoma with high expression of VEGF, a higher MVD in tumor tissue was present (Table 4). Significant difference in the values of an average MVD between the group of patients with high and the group of patients with negative and low expression of VEGF was statistically confirmed (Tukey test: $p=0.0012$;

Table 3. Report of the VEGF expression and clinical pathological characteristics of the lung adenocarcinoma

Clinical pathological characteristics	Number	VEGF 0-20%	VEGF 21-50%	VEGF over 50%
Stage				
I	54	24 (44.44 %)	8 (14.81 %)	22 (40.74 %)
II	30	13 (43.33 %)	12 (40.00 %)	5 (16.67 %)
IIIA	23	9 (39.13 %)	4 (17.39 %)	10 (43.48 %)
Statistical significance		χ^2 test: $p= 0.044$		
N stage				
N0	60	28 (46.67 %)	10 (16.67 %)	22 (36.66 %)
N+	47	18 (38.30 %)	14 (29.79 %)	15 (31.91 %)
Statistical significance		χ^2 test: $p= 0.269$		

Table 4. Relation between the blood vessel density and proangiogenic factors in the lung adenocarcinoma

Proangiogenic factors	Number	Micro vessel density (MVD)				
		0-33	34-100	over 100	Average MVD	Standard deviation SD
VEGF						
0-20 %	46	14 (63.64 %)	26 (41.94 %)	5 (21.74%)	53.52	34.47
21-50 %	24	3 (13.64 %)	17 (27.42%)	3 (13.04)	68.04	33.43
over 50%	37	5 (22.72 %)	19 (30.64 %)	15 (65.22 %)	82.86	36.06
Statistical significance		Kruskal Wallis test; $p=0.429$			ANOVA $p=0.000919$	

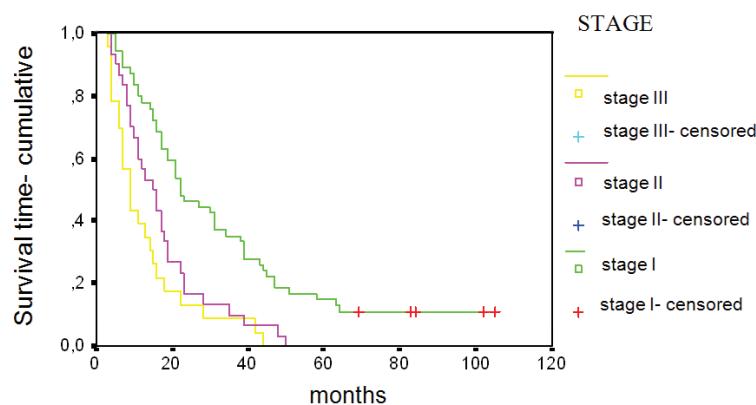
**Table 5.** Relation between the average micro vessel density and VEGF expression in the lung adenocarcinoma

VEGF groups	1 (0-20 %)	2 (21-50 %)	3 (over 50 %)
Average micro vessel density (Tukey test)	53.52	68.04	82.84
1		p=0.313	p=0.001206
2	p=0.313		p=0.298
3	p=0.001206	p=0.298	

p<0.05) (Table 5.).

By comparing categories of MVD and categories of VEGF expression, no statistically significant difference was found (Kruskal Wallis test: p=0.429; p>0.05) (Table 4.).

The median survival time (MST) of stage I patients, at the time of surgery, was amounted to 22.00 ± 3.67 months. The MST of stage II patients amounted to 15.00 ± 2.74 months. The MST of stage IIIA patients at the time of surgery amounted to 9.00 ± 1.58 months. There is a statistically high significant difference in five-year survival rate, depending on the stage of lung adenocarcinoma, calculated according to the individual categories for the MVD and for overall survival (log rank test; p= 0.0000) (Graph 2).

**Graph 1.** Kaplan-Meier curve five years survival time depending on a stage of the disease

dual stages and taken into account for overall survival rate (log rank test; p= 0.0000) (Graph 1).

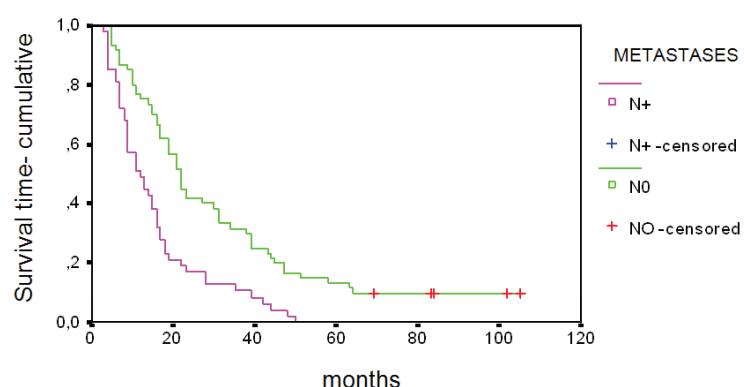
MST of the patients with regional LN metastases amounted to 12.00 ± 2.28 months. MST for the patients without regional LN metastases amounted to 22.00 ± 1.65 months. There is a statistically high significant difference in the proportion of the five-year survival rate depending on the presence of regional LN metastases, calculated for the categories of regional

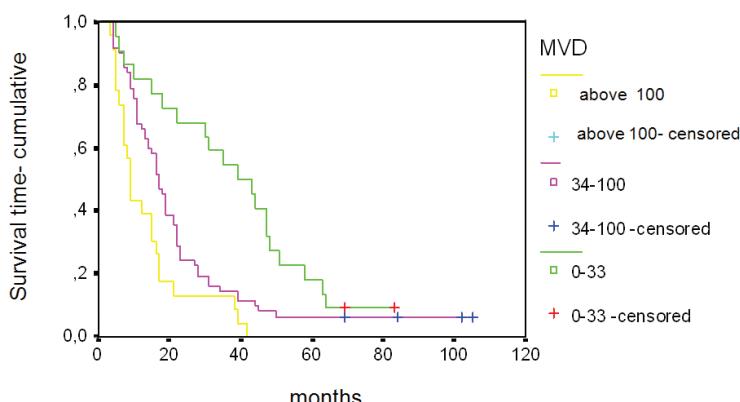
LN metastases involvement and for overall survival rate (log rank test; p= 0.0000) (Graph 2).

MST in patients with a low MVD amounted to 39.00 ± 7.62 months. The MST of the patients from the group with a moderate MVD amounted to 17.00 ± 1.31 months. In the group of patients with a high MVD, the MST amounted to 9.00 ± 0.79 months. There is a statistically high significant difference in the proportion of the five-year survival rate depending on the category of MVD in lung adenocarcinoma, calculated by individual categories for the MVD and for overall survival (log rank test; p= 0.0001) (Graph 3).

MST of patients with a low expression of VEGF amounted to 22.00 ± 1.68 months. MST of patients with moderate expression of VEGF amounted to 12.00 ± 4.29 months. MST of patients with high expression of VEGF amounted to 14.00 ± 1.73 months.

No statistically significant difference was found in the proportion of the five-year survival rate in patients depending on the category of the VEGF expression in lung adenocarcinoma, calculated by individual categories of the VEGF expression and for overall survival (log rank test; p= 0.1140) (Graph 4).

**Graph 2.** Kaplan-Meier curve five years survival time depending on metastases in regional lymph nodes



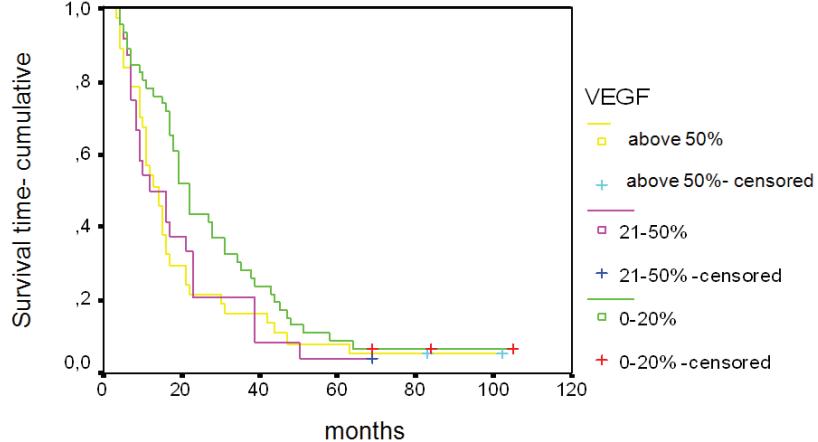
Graph 3. Kaplan-Meier curve five years survival time depending of the micro vessel density (MVD)

Discussion

Lung cancer affects more individuals worldwide than any other type of cancer, and is the leading cause of cancer mortality in males and females. The lung cancer is a tumor with highest mortality rate in the comparison with the other malignant tumors. One of the reasons for high mortality in patients diagnosed with this disease is that most patients are diagnosed in an advanced stage. Conventional treatments, such as surgical resection, chemotherapy and radiotherapy have not given expected results in disease control. As is the case with numerous other malignant tumors, the same case is with the lung carcinoma - the stage of disease still presents the most significant independent prognostic factor. However, numerous studies have shown that the percentage of the five-year survival varies within the group of patients in the same stage. According to the studies completed until now, the five-year survival in stage I patients ranged from 38 to 60%, while in stage II patients, overall survival ranged from 22 to 34%. The number of patients with overall five-year survival, who had a surgery in stage IIIA, amounted from 9 to 13% (7). According to data from references, 4-14% of the patients in the developed countries, diagnosed with NSCLC survive no longer than 5 years (8).

In our group, in 50.46% of the examined patients, the disease was diagnosed in stage I, in 28.04% pa-

tients it was diagnosed in stage II, while 21.50% patients underwent surgery in stage IIIA. According to data from references in different studies, the number of patients who underwent surgery was in stage IIIA. According to reference data from different studies, a number of patients who underwent surgery, due to NSCLC in stage I, ranged from 50.3% to 61.6%, the number of patients who underwent surgery in stage II ranged from 11.4% to 28.1%, while the number of patients in stage IIIA, according to reference data, ranged from 21.6% to 27.1% (9, 10, 11). Earlier data shows that the majority of patients with malignant tumors do not die because of local relaps due to primary tumor growth, but death is usually due to hematogenous or lymphogenous spread to distant organs (12). Numerous studies nowadays are aimed at determining the significance of MVD, as a potential predictor of disease recurrence. In one of the first studies on this matter, done by Weidner et al. they have proven a direct connection between MVD



Graph 4. Kaplan-Meier curve five years survival time depending of VEGF expression

measured at the invasive edge of the tumor and occurrence of the regional LN metastasis in breast cancer patients. Analyzing the samples of tumors of 99 patients, who underwent surgeries for NSCLC, who were in IIIA stage of disease, Tanaka and associates have concluded that in the heterogeneous population of patients with NSCLC who underwent surgery and whose prognosis was mainly bad, the number of involved LN, proliferation index and MVD may be considered as prognostic parameters (13,14).



According to some studies, the MVD ranged in NSCLC from 14-124 with an average value of 58.1 ± 25.2 , while in the study of Minea and associates, conducted on 51 examined patient, the value of MVD ranged from 52-108 with an average value of 84.6 on the samples colored with anti-CD 31 antibody. Several researches confirmed that the value of MVD is significantly higher in the lung adenocarcinoma compared to squamous carcinoma and according to data from references, the values of MVD in lung adenocarcinoma ranged from 54.4 ± 35.65 to 80.82 ± 48.42 (15,16,17). In some studies, the number of patients who underwent surgery due to NSCLC who had no regional LN involvement ranged from 52.7% to 64.4%, the number of surgically treated patients with N1 LN amounted to 18.52% to 31.3%, while the number of N2 LN patients ranged from 12.3% to 19.75%. In study which evaluated 61 NSCLC patients, who underwent surgery, the average value of MVD for patients without LN metastases amounted to 33.8 ± 13.1 , whereas on samples of patients with LN metastases amounted to 66.1 ± 23.1 , which confirmed the existence of a highly statistically significant difference between MVD and NO stage in terms of the patients diagnosed with regional LN metastases (15). However, numerous researches have confirmed that MVD is significantly higher in lung adenocarcinoma in comparison with squamous carcinoma. Shijubo et al. have analyzed 87 patients who had surgically treated stage I, out of whom 55 had adenocarcinoma and 32 squamous carcinoma. The analysis confirmed that higher mean value of MVD in the patients with adenocarcinoma (amounted to 79.0 ± 38.9), compared to squamous carcinoma (MVD amounted to 33.8 ± 15.7) (18). High values of MVD, already in an early stage of adenocarcinoma, could be one of the reasons why no correlation was found between MVD and occurrence of metastases in the regional LN in our study. Several studies amongst which are the studies of Tanaka et al., Fontanini et al., Ballie et al., Mineo et al. (10, 13, 14, 16) confirmed that the MVD is an independent prognostic factor in the patients with NSCLC. Kang and co-authors in their study have not confirmed statistically significant corelation between the MVD and the survival of patients with NSCLC (15). Liu and associates have proven, (on 549 surgically treated NSCLC patients) during a two-year follow-up, statistically significant difference in survival rate depending on the VEGF expression and disease stage. The study has confirmed a higher expression of VEGF in an advanced stage of disease and cases with a shorter survival rate (19). A low expression of VEGF was confirmed in 42.99%, moderate in 22.43%, while a high expression was shown in 34.58%. Baillie et al. have proven in the study done on 81 patients who had surgery due to NSCLC, out of which

19 were adenocarcinomas, a low expression of VEGF in 29.63% patients, a moderate expression in 33.33% and a high expression in 37.04% of the examined patients (10). In the majority of studies, compared to the degree of VEGF, the patients were divided in two groups of VEGF positive and VEGF negative and the manner of evaluation of expression was based on determination of a percentage of positive cells and intensity of coloration of tumorous cells. The values of positive VEGF expression in NSCLC in different studies amounted to 54.37%, 60.0%, 73.0%, 92.7% (8,15,16, 17,21). Shijubo et al. have, in their study on 87 cases with NSCLC, out of whom 55 were adenocarcinomas, confirmed positive expression of VEGF in 61.82% of patients with adenocarcinoma (18), which is close to the sum of the patients with a moderate and high expression of VEGF obtained in our study (57.01%). Takahama and co-authors have, in their study with 155 primary lung cancers out of whom 74 were adenocarcinoma, all of who underwent surgery, different VEGF expression in tumorous tissue : in stage I amounted to 92.9%, in stage II 81.8%, and in stage IIIA 80% (20), which did not present a statistically significant difference. Positive expression of VEGF was confirmed by Baillie et al. in 46.67% of patients who were surgically treated in stage I and 61.11% patients in a group of patients both in II and IIIA stage (10). Kang and associates had similar results in their study with 81 patients, who underwent surgery due to NSCLC. Confirmed differences in the aforementioned stages in the expression of VEGF compared to the disease stage were not of a statistical significance, which was similar with the results in our study.

The majority of authors point out that there is not a significant difference between the level of VEGF expression and presence of regional LN metastasis (9, 10, 15, 21). Individual researches point out a more frequent regional LN involvement in cases with a positive and high expression of VEGF in NSCLC patients (22). It was confirmed, in a great number of studies, that a high expression of the VEGF implicated towards a shorter survival and individual studies have confirmed that the VEGF expression may be used as an independent prognostic factor for NSCLC patients. The studies confirming that the VEGF expression affects the prognosis include the study of Mineo et al. performed on 51 examined patient (16), the study of Takahama and associates including 155 patients (20), whereas Shou and co-authors (22) came up with the same results as well as Kaya et al. (23). The study of Shijubo et al. and associates is of a particular significance, as it includes 87 patients with NSCLC who underwent surgery in stage I, confirming the statistically significant difference between the patients with negative and positive expression of VEGF ($p=0.005$) in relation to their



IDIOPATSKA PLUĆNA FIBROZA

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Svetlana Kašiković Lecić¹, Milana Panjković¹, Dragan Dragičić¹

1.The Clinic for Granulomatous and Interstitial Lung Diseases, Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Correspondence:
 Asoc. Prof. Svetlana Kasikovic Lecic, MD PhD, Address for
 Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina,
 The Clinic for Granulomatous and Interstitial Lung Diseases,
 Put Goldmana 4, 21204 Sremska Kamenica, Serbia
 Telephone: +381 21 4805 156,
 Cell Phone: +381 066 8805 156,
 Fax: +381 21 527 960,
 e-mail: sklecic@gmail.com

Respiro 2016; 52, supp 2:34-40

SAŽETAK

Najčešća idiopatska intersticijumska pneumonija (IIP) je idiopatska plućna fibroza (IPF). Idiopatska plućna fibroza je posebna vrsta hronične fibrozirajuće intersticijumske pneumonije, nepoznatog uzroka, koja je ograničena na pluća i udružena sa histološkim nalazom obične intersticijumske pneumonije (UIP) u preparatima dobijenim hirurškim metodama (otvorenom ili torakoskopskom biopsijom pluća). Za postavljanje definitivne dijagnoze IPF pored patohistološkog nalaza UIP potrebno je utvrditi i odgovarajuće abnormalnosti na snimcima visokorezolutivne kompjuterizovane tografije (HRCT) i funkcionalnim testovima pluća i isključiti druge poznate uzroke bolesti plućnog intersticijuma (IBP). Za sada ne postoji efikasan lek za lečenje ove bolesti. Potrebna su dalja istraživanja u cilju boljeg razumevanja etiopatogeneze ove bolesti, postavljanja rane dijagnoze i uspešnijeg lečenja.

Ključne reči: Idiopatska plućna fibroza, dijagnoza, terapija

SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common idiopathic interstitial pneumonia (IIP). It is a distinctive type of the chronic fibrosing interstitial pneumonia of unknown etiology, which is limited to the lungs and associated with a surgical lung biopsy finding showing a histopathological pattern of a usual interstitial pneumonia (UIP). For a definitive diagnosis of IPF, the histological finding of UIP should be supported by specific findings verified on the high resolution tomography (HRCT) chest finding and lung function test findings, excluding other known causes of interstitial lung diseases (ILDs). No effective drug for the treatment of IPF has been available so far. Further research is needed to better understand the etiopathogenesis of this disease, obtain its early diagnosis, and treat it more effectively. **Conclusion:** In the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, ASIT is insufficiently administered to patients with allergic rhinitis, and completely neglected in patients with asthma. Although the results of this pilot study are positive, the final ASIT efficacy assessment requires adequate prospective studies with available allergenic extracts.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, therapy

DEFINICIJA

Idiopatska plućna fibroza je posebna vrsta hronične fibrozirajuće intersticijumske pneumonije, nepoznatog uzroka, koja je ograničene na pluća i udružena sa histološkim nalazom obične intersticijumske pneumonije (UIP) u preparatima dobijenim hirurškim metoda-

ma (otvorenom ili torakoskopskom biopsijom pluća). Definicija IPF zahteva i isključenje drugih intersticijumskih pneumonija, uključujući druge idiopatske intersticijumske pneumonije i intersticijumske bolesti pluća koje su u vezi sa: izlaganjem faktorima spoljašnje sredine, toksičnošću lekova i bolestima vezivnog tkiva (1).



EPIDEMOLOGIJA

Idiopatska plućna fibroza je prisutna kod bolesnika širom sveta, u ruralnim i urbanim sredinama podjednako, bez posebnih rasnih i etničkih obeležja. Potencijalni faktori rizika su: pušenje cigareta, ekspozicija različitim materijama iz okruženja, infekcija virusima, hronična aspiracija želudačnog sadržaja (gastroezofagusni refleks-GER) i nasledni faktori. Od IPF najčešće boluju osobe starije životne dobi, između 40. i 70. godine života. Bolest se češće javlja kod muškaraca (1).

ETIOLOGIJA

Kod većine intersticijumskeh bolesti pluća (IBP) inflamacija je osnovni pokretač razvoja plućne fibroze. Kod IPF postoji inflamatorno nezavisan, a epitelno zavisani fibrozni proces.

Smatra se da još nedefinisani stimulusi dovode do oštećenja alveolarnih epitelijalnih ćelija i basalne membrane. Aktivirane alveolarne i bronhijalne epitelijalne ćelije proizvode niz fibrogenih citokina i faktora rasta koji iniciraju migraciju i proliferaciju fibroblasta i time dovode do snažne profibrotičke reakcije u plućima. Proces reparacije u IPF ne uspeva da povrati sloj ćelija epitela i integritet basalne membrane (perzistenta, abnormalna reparacija). U oštećenom alveolarnom prostoru nakupljaju se vaskularni eksudat i infamatorne ćelije. Eksudat se organizuje dolaskom i proliferacijom fibroblasta i pojmom miofibroblasta. Miofibroblasti se organizuju u tzv. fibroblasne fokuse. U matriksu vezivnog tkiva akumulira se kolagen. Dakle, kod IPF prisutan je poremećaj procesa reparacije i nezauzastljiva, progresivna fibroza koja onemogućava pulmonalnu gasnu razmenu (2,3).

Veruje se da IPF nastaje aberantnom proliferacijom vezivnog tkiva i tkivnim remodelovanjem zbog abnormalne funkcije i signalnih puteva u alveolarnim epitelijalnim ćelijama i intersticijalnim fibroblastima (4). Aktivacija ćelijskih signalnih puteva preko tirozin kinaza kao što su: vakularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), fibroblastni faktor rasta (FGF) i faktor rasta trombocita (PDGF) su uključeni u patogenezu bolesti (2-4).

DIJAGNOSTIKA IPF

Dijagnostički postupak kod IPF podrazumeva sledeće postupke: anamnezu i fizikalni pregled, laboratorijske i serološke testove, testove ispitivanja plućne funkcije, radiološka ispitivanja (primena standardizovane radiografije i visokorezolutivne kompjuterizovane tomografije) i biopsiju plućnog tkiva sa histološkim pregledom bioptičkog materijala (1-3,6).

Anamneza i fizikalni pregled

Pojava simptoma bolesti (IPF) je obično postepena. Oboleli se najčešće javljaju na pregled zbog postepe- no progredirajuće dispneje, koja je kod većine prisutna duže od 6 meseci pre prvog pregleda. Dispneju često prati suv kašalj i osećaj stezanja u grudima. Kašalj može biti paroksizmalan i često je refrakteran na antitusike. Sa napredovanjem bolesti mogu biti prisutni: malakslost, umor i gubitak telesne težine. Vanplućne manifestacije bolesti nisu karakteristične za ovo oboljenje, što je od značaja za diferencijalnu dijagnozu.

Auskultacijom nad plućnim bazama, može se kod 80 % bolesnika u početnom stadijumu bolesti utvrditi prisustvo kasno inspirijumskih pukota. Sa napredovanjem bolesti pozitivan auskultatorni nalaz se proširuje prema vrhovima pluća. Batičasti prsti su prisutni kod 25 do 50% bolesnika. Cijanoza i znaci oštećenja desnog srca razvijaju se samo u kasnoj fazi bolesti.

Laboratorijski i serološki testovi

Rutinski laboratorijski testovi kod bolesnika sa IPF nisu specifični. Policitemija je retka uprkos čestom prisustvu hronične hipoksemije. Sedimentacija eritrocita je često ubrzana. U serumu mogu biti prisutni hiper-gamma-globulinemija i povišeni cirkulišući imuni kompleksi. U serumu (kod 10-20 % bolesnika sa IPF) mogu biti prisutna antinukleusna antitela (ANA) ili reumatoidni faktor (RF), ali retko u višim titrovima. Porast laktat dehidrogenaze (LDH) se može utvrditi kao nespecifičan nalaz. Elektrokardiografski (EKG) nalaz je najčešće normalan u odsustvu hroničnog plućnog srca ili pridružene bolesti srca (1).

Testovi ispitivanja plućne funkcije

U početku bolesti restriktivni poremećaj plućne ventilacije je neznatan, a kapacitet difuzije pluća za ugljen monoksid (DLCO) može biti normalan. Sa napredovanjem bolesti povećava se restriktivni poremećaj plućne ventilacije (sniženi: vitalni kapacitet (VC), totalni kapacitet pluća (TLC) i rezidualni volumen (RV), povišen FEV1/FVC odnos) i smanjuje plućna rastegljivost (compliance). Plućni volumeni (TLC, FRC i RV) su najčešće smanjeni kod obolelih sa IPF. Kod bolesnika sa pridruženom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) plućni volumeni mogu biti normalni.

Gasne analize arterijske krvi u mirovanju mogu inicijalno biti urednog nalaza ili otkriti blagu hipoksemiju i respiratornu alkalozu (zbog prisutne tahipneje). Glavni uzrok ove hipoksemije je poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa (V/Q), a ne oštećenje difuzije kiseonika ili anatomske šantovi. Pri opterećenju se povećava



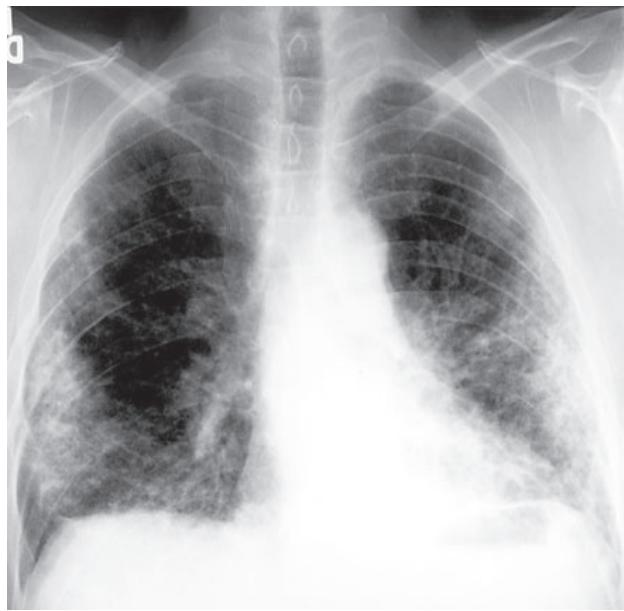
alveolarno-arterijski kiseonični gradijent (AaPO₂), dok arterijski pritisak kiseonika (PaO₂) i saturacija arterijske krvi kiseonikom (SaO₂) opadaju. U kasnim fazama bolesti javlja se hiperkapnija i respiratorna acidozija.

Testovi ispitivanja plućne funkcije se koriste za praćenje toka bolesti (njene progresije ili dobrog odgovora na terapiju). Gasne analize arterijske krvi pri opterećenju su senzitivan parametar za praćenje kliničkog toka bolesti. Najbolji parametar za praćenje kliničkog toka IPF je kapacitet difuzije pluća za ugljen monoksid (DLco), čije se vrednosti smanjuju sa progresijom bolesti (1).

Radiogram grudnog koša

Radiogram grudnog koša može ponekad biti normalan kod bolesnika sa IPF. Takav radiološki nalaz se može utvrditi u ranom stadijumu bolesti, kada su u plućnom parenhimu prisutne neznatne promene koje se mogu uočiti primenom HRCT-a i/ili histološkim pregledom biopsijskog materijala.

Ako su prisutne radiološki uočljive promene u plućnom parenhimu, one su u početku bolesti lokalizovane više bazalno, a vremenom zahvataju i gornje delove pluća. Na radiogramu grudnog koša kod bolesnika sa



Slika broj 1. Radiogram grudnog koša

IPF najčešće se mogu uočiti obostrana, često asimetrična periferna retikularna zasenčenja koja su najizraženija u bazama pluća i subpleuralno. Može se uočiti i nalaz mlečnog stakla (Slika broj 1.).

Sa napredovanjem bolesti i razvojem brojnim malim (promera do 1 cm) cista i bronhiekstazija u zahvaćenim područjima, radiološki se može učiti nalaz tzv. saćastih

pluća. Sa napredovanjem bolesti plućni volumeni se smanjuju, te nastaju "mala, kruta pluća". U obolelih sa pridruženim emfizemom gornjih režnjeva, radiografski plućni volumeni mogu biti normalni ili čak povišeni.

Proširenost promena na konvencionalnom radiogramu grudnog koša ne korelira sa aktuelnom težinom bolesti zbog čega se svim pacijentima sa sumnjom na IPF savetuje pregled grudnog koša primenom kompjuterizovane tomografije (CT pregled), odnosno znatno osetljivije metode - kompjuterizovane tomografije visoke rezolucije (HRCT pregled) (1,6).

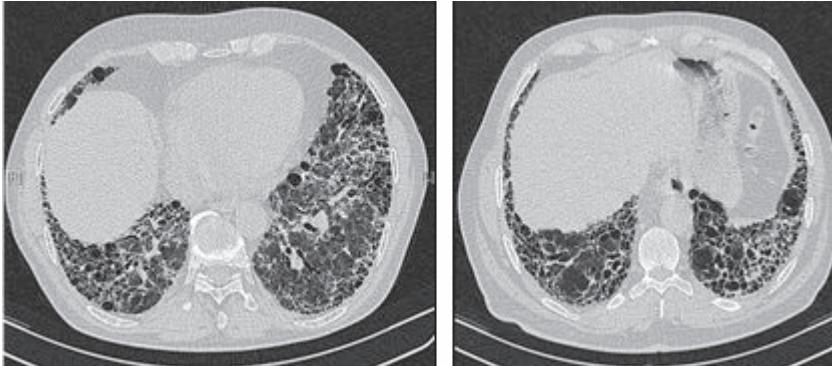
Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije – HRCT

Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije (HRCT) ima veliki značaj u dijagnostici intersticijumskeih bolesti pluća zbog toga što je mnogo senzitivnija i mnogo specifičnija metoda od standardne radiografije grudnog koša. Primarna uloga HRCT je da se izdiferenciraju pacijenti sa nalazom tipičnim za UIP/IPF od nalaža kod ostalih difuznih intersticijumskeih lezija.

Primena HRCT omogućava kliničaru uvid u proširenost i težinu lezija u plućnom parenhimu. U ranoj fazi bolesti, nalaz mlečnog stakla (ground glass opacity) je najčešće udružen sa bilateralnim retikularnim zasenčenjima, predominantno posterobazalno i periferno, subpleuralno u plućnom parenhimu sa propagacijom prema napred i proksimalno sa progresijom bolesti. U kasnijim fazama bolesti, pored navedenih promena, na HRCT se može uočiti i prisustvo subpleuralnih cista (saćasta pluća), trakcionih bronhiekstazija i bronhioloektazija. Smanjenje plućnih volumena se može utvrditi u uznapredovaloj fibrozi.

HRCT je koristan za determinisanje "aktivnosti" bolesti. On može da prikaže promene poput mlečnog stakla koje su izraz alveolitisa (reverzibilna faza bolesti) od definitivnih fibrotičnih promena. Može biti prisutan i nalaz mlečnog stakla koji nije uvek posledica prisustva ćelijskih infiltrata (u vazdušnim putevima, intersticiju), već može biti i posledica fine fiboze, bez krupnih saćastih promena. Proširenost inflamatornih promena (područja mlečnog stakla) je ključni faktor u determinisanju prognoze i odgovora na terapiju. U lečenih osoba nalaz mlečnog stakla može regredirati, ali mnogo češće, uprkos tretmanu, progredira u saćastu fibrozu, tj. razvija se progresivna plućna fibroza i saćasta pluća - Slika broj 2. (1,6).

Smernice iz 2011. g. jasno navode tačne karakteristike HRCT nalaza koje ispunjavaju kriterijume za "tipičan UIP" (UIP), "mogući UIP" (eng. possible UIP) i "nije u skladu sa UIP" (eng. inconsistent with UIP). Ako su kod bolesnika prisutni tipični klinički i HRCT znaci UIP, otvorena biopsija pluća nije potrebna za postav-



Slika 2. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša

Ijanje definitivne dijagnoze IPF (1). Kod bolesnika kod kojih se HRCT pregledom uočavaju atipični nalazi koji zadovoljavaju kriterijume za "mogući UIP" i/ili nije u skladu sa UIP" potrebno je uraditi hiruršku bopsiju pluća. Specifične kombinacije HRCT i histopatoloških nalaza mogu doprineti postavljanju dijagnoze: definitivne, verovatne ili moguće IPF (1).

Biopsija pluća

Kod nekih bolesnika sa sumnjom na IPF potrebno je najpre pristupiti izvođenju bronhoskopije sa transbronhijalnom biopsijom pluća (TBB) i bronhoalveolarnom lavažom (BAL-om). Ako se ovim dijagnostičkim postupcima ne postavi jasna dijagnoza bolesti, podržana prethodnim dijagnostičkim postupcima, kod bolesnika je potrebno sprovođenje hiruške biopsije pluća. Mnogi bolesnici se odmah upućuju na hirušku biopsiju pluća.

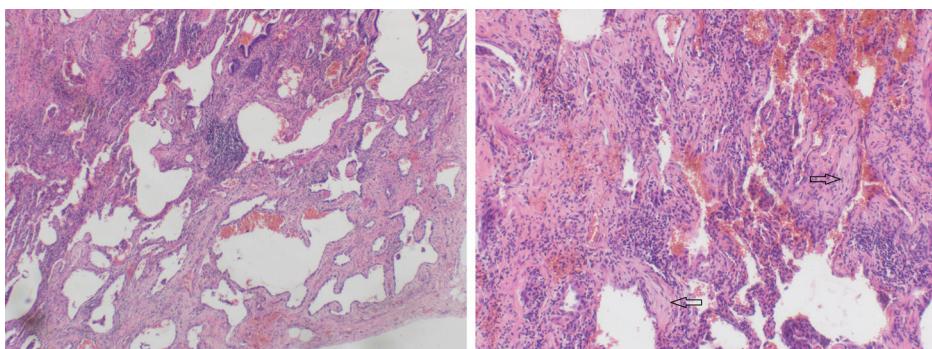
Kod većine bolesnika sa idiopatskom intersticijumskom pneumonijom (IIP) obično se ne pristupa hiruškoj biopsiji pluća, što je posledica invazivne prirode same procedure i straha od hiruških komplikacija (činjenice da se mnogi bolesnici sa ovom bolešću smatraju suviše starim ili suviše slabim, kod gojaznih osoba, kod osoba sa pridruženom bolešću srca ili ekstremno oštećenom plućnom funkcijom). Primena videoasistirane torakoskopske biopsije pluća (VATS-a), kao manje invazivne hiruške procedure doprinela je porastu broja urađenih biopsija pluća, jer je prihvatljivija kako za obolelog, tako i za kliničara.

Osnovno obeležje i glavni dijagnostički kriterijum IPF je heterogenost promena, tj. šarolika slika sa delovima koji odgovaraju: normalnom plućnom parenhimu, intersticijumskoj inflamaciji, fibrozi i saćastim plućima. Histološki nalaz (Slika 3.) koji identificuje bolesnike sa IPF odgovara običnoj intersticijumskoj pneumoni-

ji (UIP), čije su najbitnije histološke karakteristike sledeće (1,6)

- Gusta fibroza koja dovodi do remodelovanja strukture pluća sa čestom pojmom saćaste fiboze
- Žarišta fibroblasta tipično rasuta na krajevima gustih ožiljaka
- Intersticijumska inflamacija-najčešće blaga
- Mestimična zahvaćenost pluća
- Česta subpleuralna i paraseptalna distribucija uočenih promena

Karakteristične histološke karakteristike UIP mogu se ponekad identifikovati na uzorci ma dobijenim transbronhijalnom biosijom pluća (TBB). Mada su histološki nalazi TBB patološki u mnogim slučajevima, oni ne mogu sa sigurnošću da potvrde UIP.



Slika 3. Histološki nalaz kod bolesnika sa IPF. Na desnoj slici su obeleženi foci fibroblasta

Zbog male veličine (2-3 mm) uzorka plućnog tkiva dobijenog TBB, u odnosu na uzorce pluća dobijene hiruškom biopsijom pluća (oko 2x4 cm) ovi plućni bioptati nisu pogodni za određivanje stepena fiboze i/ili inflamacije. Mnogi kliničari smatraju da transbronhijalne biosije (TBB) pluća mogu biti prihvatljive u dijagnostici nekih procesa koji mogu imitirati IPF, tj. da TBB mogu isključiti UIP identifikacijom alternativne specifične dijagnoze (1).

Hiruška biopsija pluća bilo otvorenom torakotomijom ili videoasistiranom torakoskopijom (VATS) obezbeđuje najbolje uzorce plućnog tkiva za histološku analizu. Ipak, hiruška biopsija pluća nije uvek neophodna za postavljanje definitivne dijagnoze bolesti. Ona se preporučuje bolesnicima kod kojih se sumnja da boluju od IPF, sa prisutnim atipičnim kliničkim (npr. mlađa životna dob, odsustvo dispneje, odsustvo restriktivnog poremećaja plućne ventilacije, prisustvo značajne limfocitoze u BAL-u i dr.) ili atipičnim radiološkim (HRCT) karakteristikama bolesti (npr. zahvaćen gornji lobus ili peribronhiovaskularna lokalizacija, predominantan nalaz mlečnog stakla ili prisustvo mikronodula), a koji su bez kontraindikacija za hirurški zahvat. Ukoliko je klinička



slika u korelacijski sa HRCT nalazom, biopsija pluća nije neophodna.

Biopsijom pluća dobija se uzorak plućnog parenhima koji ne mora biti reprezentativan za većinu promene u ostalim delovima pluća, koje predstavljaju karakteristiku bolesti. Zbog toga je korisno uzeti biopsije sa više mesta (2-3), koja su prethodno određena na osnovu nalaza HRCT-a. Primer: kod nekih bolesnika, uzorci plućnog tkiva, dobijeni biopsijom iz jednog režnja mogu histološki odgovarati nalazu UIP, dok uzorci iz drugog ili trećeg režnja mogu ukazati na druge histološke nalaze (tj. drugih IIP). U takvim okolnostima može se postaviti konačna dijagnoza IPF samo kod bolesnika sa tipičnom kliničko-radiološkom slikom IPF (1,6).

Histološki nalaz UIP, utvrđen posle hiruške biopsije pluća, ne podrazumeva i definitivnu (konačnu) dijagnozu IPF, što znači da njegova interpretacija podrazumeva i analizu kliničko-radioloških podataka dobijenih tokom dijagnostičkog postupka. Neslaganje između histološkog i HRCT nalaza nije retka pojava. Najčešći kombinovani nalaz je histološka slika obične intersticijumske pneumonije (UIP) uz nalaz HRCT koji govori u prilog nespecifične intersticijumske pneumonije (NSIP): konačna dijagnoza je IPF. U retkim slučajevima IPF, HRCT nalaz može da pruži više informacija nego nalaz hiruške biopsije pluća. Bioptati koji pokazuju histološke karakteristike fibrozirajuće NSIP u pacijenata sa kliničkim i radiološkim karakteristikama UIP (posebno sačasta pluća) teže da se ponašaju slično i zbog toga se smatraju kao IPF. Ove činjenice podupiru značaj kombinovanog kliničko-radiološko-patološkog pristupa u dijagnostici IPF.

Definitivna dijagnoza IPF u prisustvu hiruške biopsije sa patohistološkim nalazom UIP uključuje i isključenje drugih poznatih uzroka intersticijumskih bolesti pluća (IBP) (1,6).

Analiza bronhoalveolarnog lavata (BAL-a)

Dijagnostička i prognostička korist bronhoalveolarnog lavata (BAL) u IPF je ograničena. Analiza BAL-a može doprineti postavljanju dijagnoze bolesti. Ukupan broj ćelija u BAL-u, mada korelira sa težinom bolesti, ne doprinosi prognozi. Najčešće (kod 70-90% bolesnika) je u BAL-u povišen (viši od 5%) broj neutrofilnih granulocita (NGR) - neutrofili alveolitis. Porast broja NGR u BAL-u je u proporciji sa proširenošću retikularnih promena na HRCT-u. Kod BAL-a se, ponekad (kod 40-60% bolesnika) može utvrditi blag (ili umeren) porast (viši od 5%) eozinofilnih granulocita (EGR). Kada su EGR prisutni u BAL-u u količini višoj od 20%, mora se razmotriti mogućnost postojanja eozinofilnog plućnog oboljenja. Limfocitoza nije karakteristika UIP (prisutna je kod manje od 10% bolesnika sa IPF). Broj limfocita veći od

15% ukazuje na prisustvo nekog od alternativnog oboljenja kao što je: NSIP, COP, hipersenzitivni pneumonitis, sarkoidoze ili neka druga granulomatozna bolest pluća (1,6).

Druge tehnike u dijagnostici IPF

Magnetna rezonanca nije od velike koristi u dijagnostici intersticijumskih bolesti pluća.

Na pozitron emisionoj tomografiji (PET), pluća oboljelih od IPF pokazuju povećanu akumulaciju 18 fluorodeoksiglukoze. Intenzitet akumulacije može da ukaže na klinički aktivnu bolest.

Ranije korišćeni kriterijumi za kliničku dijagnozu IPF u odsustvu hiruške biopsije pluća (glavni - major i sporedni - minor kriterijumi) su odbačeni (1).

Diferencijalna dijagnoza UIP/IPF

Slične, ali ne identične histološke karakteristike sa UIP mogu da se utvrde i kod drugih bolesti: drugih IIP, kod hronične granulomatozne infekcije, eozinofilnog granuloma, sarkoidoze, pneumokonioze, kolagenih vaskularnih bolesti, hronične aspiracije, hroničnog hipersenzitivnog pneumonitisa, hronične organizovane eozinofilne pneumonije, hroničnog intersticijumskog plućnog edema, izlečene infektivne pneumonije, reakcije ne lekove i dr.

Pri interpretaciji histoloških preparata plućnih biopata patolog mora da ima u vidu da se iste histološke promene mogu da utvrde i kod drugih hroničnih intersticijumskih bolesti pluća. Isto tako, u jednom oboljenju moguće je naći više histoloških slika. Zbog toga je važno napraviti razliku između histološke slike (koje mogu imati različite uzroke i biti udružene sa različitim bolestima) i konačne kliničko-radiološko-patološke dijagnoze bolesti. Kliničar mora da razmotri većinu etioloških mogućnosti i slučajeva i odredi da li je proces idiopatski.

Posle postavljanja dijagnoze IPF korisno je nastaviti sa praćenjem "ponašanja bolesti". Revizija inicijalno postavljene dijagnoze je ponekad neophodna, jer se reevaluacijom i reintegracijom prikupljenih podataka može ponekad da promeni konačna dijagnoza, što može da utiče na promenu prognoze toka bolesti, planirani monitoring i odluku o daljem terapijskom postupku. Zbog toga je multidisciplinarni pristup podjednako važan i kada se dijagnoza bolesti ponovo razmatra (1).

TOK BOLESTI

Prema prirodnom toku IPF se može manifestovati kao: stabilna bolest, bolest sa sporom ili sa brzom progresijom. Tok bolesti je teško predvideti u momentu postavljanja dijagnoze. Oko 50% bolesnika umre unu-



tar prvih 5 godina od početka bolesti. Smrtnost raste sa starosnom dobi. Prosečna dužina preživljavanja je 3-5 godina (1).

Činoci povezani sa povišenim rizikom od smrti kod IPF:

1) Početni faktori (nivo dispneje, DLco<40%, SaO₂≤88% tokom 6 MWT (nedostatak standardizacije procedure), obim sačastih promena na HRCT, plućna hipertenzija.

2) Longitudinalni faktori (optimalan interval praćenja bolesnika sa IPF nije utvrđen, preporučuju se kontrolni pregledi na 3 do 6 meseci): pogoršanje dispneje, sniženje FVC≥10% od apsolutne vrednosti sa/bez sniženja DLco ≥15% od apsolutne vrednosti, pogoršanje fiboze na HRCT.

Akutno pogoršanje IPF

Akutno pogoršanje IPF se histološki manifestuje kao akutno ili organizirajuće difuzno alveolarno oštećenje (DAD) ili organizirajuća pneumonija (ređe). Ocenjena godišnja incidenca za akutna pogoršanja IPF je oko 5-10% bolesnika. Akutne egzacerbacije IPF su udružene sa brzom progresijom bolesti, teškim i naglim padom FVC i visokom smrtnošću. Oko 50% bolesnika hospitalizovanih zbog pogoršanja IPF umre tokom hospitalizacije (1,7,8). Dijagnostički kriterijumi za akutno pogoršanje IPF su (1):

- neobjašnjivo pogoršanje ili razvoj dispnee u periodu od mesec dana
- prisustvo hipoksemije (pogoršanje ili teško oštećenje gasne razmene)
- pojava novih, difuznih infiltrata u plućnom parenhimu uočenih na radiogramu i/ili HRCT pregledom grudnog koša (nov nalaz mlečnog stakla).
- uzrok pogoršanja ne može biti identifikovan (npr. pneumonija, plućni embolizam, pneumotoksks, pleuralni izliv, srčana slabost)

LEČENJE IPF

Prema rezultatima svih dosadašnjih ispitivanja može se reći da za sada nema efikasnog leka za IPF (1,9).

Od nedavno se za lečenje IPF primenjuju novi lekovi: pirfenidon i nintedanib. Evropska komisija je početkom 2011. g. odobrila primenu pirfenidona za lečenje IPF u Evropskoj uniji. Agencija za lekove i medicinska sredstva (*Food and Drug Administration - FDA, USA*) je oktobra 2014. g. odobrila upotrebu ova dva leka za lečenje idiopatske plućne fibroze (9).

Pirfenidon je oralni antifibrotički lek sa plejotropnim dejstvima. On smanjuje proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagena, produkciju proteina i citokina koji su u vezi sa fibrozom, povećava biosintezu i akumulaciju ekstracelularnog matriksa u odgovoru na citokine, kao što su transformišući faktor rasta beta (TGF-β), inhibi-

ra fibroblastni faktor rasta (FGF), epidermalni faktor rasta (EGF) i trombocitni faktor rasta (PDGF). Utvrđeno je da pirfenidon značajno smanjuje opadanje plućne funkcije (FVC), povećava 6MWT distancu i preživljavanje bez progresije (11). Pirfenidon je lek prve linije kod blage do umerene IPF (FVC≥50%, DLCO≥35%, 6MWT≥150m). Primjenjuje se peroralno, tri puta dnevno, u vreme obroka sa čašom vode. Lek se postepeno uvodi do pune doze od 2403 mg/dan. Najčešći neželjeni efekti ovog leka su promene po koži (fotosenzitivna reakcija, raš, pruritus, suvoća kože), gastrointestinalne tegobe (dispepsija, muka, proliv, GERB, povraćanje, porast transaminaza), vrtoglavica i umor. Pacijenti koji uzimaju pirefenidon moraju prestati da puše (10,11).

Nintedanib je moćan intracelularni inhibitor nekoliko tirozin kinaza koji je usmeren ka multiplim receptorima uključujući: vakularni endotelijalni faktor rasta (VEGFR), faktor rasta fibroblasta (FGFR) i faktor rasta trombocita (PDGFR). Vezivanjem za ove receptore nintedanib blokira intračelijske signalne puteve, tj. inhibira proliferaciju fibroblasta i transformaciju fibroblasta u miofibroblastu in vitro (12–14). Nintedanib je do sada primenjivan samo kod blage do umerene IPF. Ordiniranjem 100mg/150mg dva puta dnevno usporava se progresija bolesti; smanjuje se opadanje plućne funkcije (FVC) i incidenta akutnih pogoršanja kod bolesnika sa IPF i omogućava mnogo stabilniji kvalitet života (mereno upitnikom Sveti Đorđe). Ispitivanja sa nintedanibom nisu utvrđila značajne promene u DLCO i u distanci 6MWT kod bolesnika sa IPF (14). Najčešći neželjeni efekti ovog leka su gastrointestinalne tegobe (proliv, mučnina, porast transaminaza i dr.) (12–14).

Prema najnovijim smernicama iz 2015.g. pirefenidon i nintedanib imaju uslovne preporuke (sinonim sa slabim preporukama) za korišćenje u lečenju bolesnika sa IPF, kako zbog njihovih neželjenih dejstava, tako i zbog visokih troškova lečenja (9).

Bolesnicima sa IPF savetuje se i medikamentozni tretman asimptomatskog gastroezofagusnog refluska (GERB), plućne hipertenzije, primena dugotrajne oksigenoterapije (DOT) u kućnim uslovima (kod značajane hipoksemije u mirovanju) i sprovođenje plućne rehabilitacije. Kod uznapredovale IPF savetuje se transplantacija pluća (1,9).

Prema najnovijim smernicama za lečenje IPF iz 2015.g. utvrđene su jake preporuke protiv primene: kombinovane terapije prednizona, azatioprina i N-acetilcisteina, imatiniba (selektivni inhibitator tirozin kinaze koji deluje na receptor faktora rasta trombocita (PDGFR), antikoagulantne terapije (oralni varfarin) i ambriksantna (selektivni antagonist endotelinskih receptora tipa A (ER-A)) (9).

Preporuke protiv upotrebe inhibitora 5' fosfodiesteraze (sildenafil) i dvojnih antagonista endotelinskih re-



ceptora (ER-A i ER-B) (bosentan, macitentan) za lečenje IPF su uslovne (9).

Ostale preporuke iz Smernica 2011. g. koje su ostale nepromjenjene uključuju: uslovnu preporuku protiv upotrebe N-acetilcisteina kao monoterapije za IPF i uslovnu preporuku za korišćenje antacida (inhibitori protonске pumpe, antagonisti H₂ receptora) (9).

ZAKLJUČAK

Idiopatska plućna fibroza je smrtonosna bolest koja se karakteriše nezaustavljivim, progresivnim procesom fibroze pluća koji onemogućava gasnu razmenu i dovođi do progresivne dispneje. Pad u forsiranom vitalnom kapacitetu (FVC) i kapacitetu difuzije (DLCO) su pokazatelji progresije bolesti i smanjenog vremena preživljavanja. Definitivna dijagnoza ove bolesti je složena i podrazumeva multidisciplinarnu diskusiju između kliničara, radiologa i patologa. Za sada ne postoji efikasan lek za lečenje ove bolesti. Potrebna su dalja istraživanja u cilju boljeg razumevanja etiopatogeneze ove bolesti, postavljanja rane dijagnoze i uspešnijeg lečenja.

- pir Res. 2013;14(Suppl 1):S2. doi:10.1186/1465-9921-14-S1-S2.
7. Collard HR, Yow E, Richeldi L, Anstrom KJ, Glazer C. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. Respi Res. 2013;14:73.
8. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Eur Respir J 2011; 37: 356–63.
9. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015;192(2): pp. e3-e19. DOI:10.1164/rccm.201506-1063ST
10. Noble P, Albera C, Bradford W, et al. The CAPACITY (CAP) trials: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trials of pirfenidone (PFD) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:A1129.
11. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370: 2083–92.
12. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370(22): 2071–82.
13. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ruffel B. Anti-fibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. J Pharmacol Exp Ther 2014; 349: 209–20.
14. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 365:1079–87.
15. Wuyts WA, Antoniou KM, Borensztajn K, et al. Combination Therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet Respir Med 2014;2(11):933–42.

LITERATURA

1. 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.
2. Selman M, King TE Jr, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med. 2011;154:136–51.
3. Coward WR, Saini G, Jenkins G. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Ther Adv Respir Dis. 2010;4:367–88.
4. Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F, et al. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. Eur Respir J. 2007;29:976–85.
5. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:431–40.
6. Wells AU. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) - practical implications. Res-



DESKVAMATIVNA INTERSTICIJUMSKA PNEUMONIJA

DESQUAMATIVE INTERSTITIAL PNEUMONIA - A REVIEW ARTICLE

Milana Panjković¹, Aleksandra Lovrenski¹, Svetlana Kašiković-Lečić², Tijana Vasiljević¹ i Živka Eri¹

¹ Center for Pathology, Institute for pulmonary diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

² Clinic for tuberculosis and granulomatous diseases, Institute for pulmonary diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

Correspondence:

Prof. Milana Panjkovic, MD, PhD, Address for

Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina,

Center for Pathology,

Put Goldmana 4, 21204 Sremska Kamenica, Serbia

Telephone: +381 21 4805 318,

Cell Phone: +381 066 8805 318,

Fax: +381 21 527 960,

e-mail: milanapanjkovic@yahoo.com

Respiرون 2016; 52, supp 2:41-44

SAŽETAK

Deskvamativna intersticijumska pneumonija je jedna od najređih intersticijumskih bolesti pluća i najređa forma intersticijumskih bolesti pluća udruženih sa pušenjem. Prvi put su je opisali 1965. Libov i saradnici. Histološki, karakteriše se prisustvom eozinofilnih makrofaga unutar alveolarnih prostora koji često sadrže fino granuliran, svetlosmeđ pigment koji se ne boji na hemosiderin. Zidovi alveola su umereno zadebljali usled umnožavanja vezivnog tkiva i infiltrirani srednje gustim infiltratom limfocita. Iako se većina pacijenata oporavi nakon terapije, neki pacijenti uprkos terapiji ipak razviju progresivnu ireverzibilnu fibrozu.

Ključне речи: Deskvamativна intersticijumsка pneumonija; Пушење

SUMMARY

Desquamative interstitial pneumonia is one of the rarest idiopathic interstitial pneumonias and the rarest form of smoking related interstitial lung diseases. It was first described by Liebow in 1965. Histologically, it is characterized by presence of eosinophilic macrophages uniformly filling airspaces which often contain a finely granular light brown pigment that does not stain for hemosiderin. Alveolar walls are usually mildly thickened by fibrous tissue and infiltrated by moderate number of lymphocytes. Although, as in our case, the majority patients improve on treatment, some patients still develop progressive irreversible fibrosis despite the therapy.

Key words: Desquamative interstitial pneumonia, smoking

Definition

Desquamative interstitial pneumonia (DIP) is an uncommon form of interstitial lung disease of unknown etiology. This entity, first described by Liebow in 1965, is characterized by diffuse interstitial infiltrates on chest roentgenogram, restrictive pulmonary function tests, and histology that demonstrates intraalveolar accumulation of macrophages (4).

DIP is one of the rarest idiopathic interstitial pneumonias and together with respiratory bronchiolitis-in-

terstitial lung disease (RB-ILD) and Langerhans cell histiocytosis it is a part of the smoking related interstitial lung diseases (SR-ILD) (1).

Etiology

Most cases of DIP are caused by cigarette smoking, but drugs (especially marijuana smoke) and other inhaled agents can also produce the same disease. According to Tazelaar et al, approximately 90% of patients with DIP are smokers (2). At the other hand, in



the series of Craig et al. 40% of 20 patients were life-long nonsmokers (5), and in an older series of Tubbs et al. 42% of 26 patients had no history of cigarette smoking (6). These findings suggest that DIP can occasionally be seen in nonsmokers in association with infections, and exposure to occupational or environmental agents or drugs, including marijuana smoke (7). Abraham and Hertzberg explored the biopsies for inorganic particles by scanning electron microscopy of 62 pathohistologically-proven cases of DIP. They found inorganic particles in 17 patients. Among these 17 patients, seven had an occupational history compatible with exposure to inorganic particles, and high concentrations of inorganic particles were found in their biopsies (8). Also, Moon et al. described a case of DIP in a nonsmoking patient who was exposed to solder fumes at work (9). Craig et al. showed that among 20 patients two of the eight nonsmokers and one patient in the smoker group had been exposed to occupational dust as fire-extinguisher powder, diesel fumes, and beryllium and copper dust, respectively (5). Lougheed et al. (10) described a series of five textile workers who were exposed to nylon filaments. Two of these five patients were ex-smokers and three were never-smokers. The reported cases of recurrent DIP following lung transplantation suggests a systemic pathogenesis for DIP. The relapse of this disease in patient with lung transplant suggests that in certain individuals, DIP represents a pulmonary manifestation of a systemic disease (11,12).

Clinical presentation

Clinically, patients present most commonly in middle age cigarette smokers with symptoms of dyspnea and nonproductive cough. Males are affected nearly twice as often as females (1, 2). Physical examination demonstrates inspiratory crackles in 60% of patients and digital clubbing occurs in nearly one-half of patients. Pulmonary function testing reveals a predominantly restrictive defect, with reductions of 50% or more in diffusing capacity, with symmetrical reduction in lung volumes (13).

Radiological finding

Chest radiographs are insensitive for detection of DIP and are reported to be normal in 3%–22% of biopsy-proved cases. High-resolution computed tomograp-

hy (HRCT) is sensitive for detection and characterization of interstitial lung diseases and may allow recognition and classification of the SR-ILD into distinct individ-

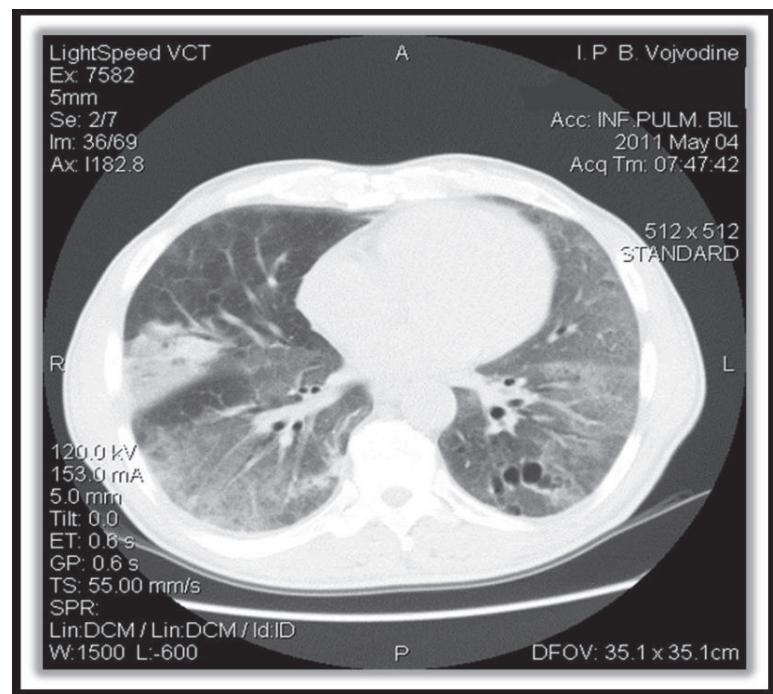


Figure 1. CT scan of the thorax: bilateral areas of ground glass opacification, more pronounced dorsally

dual entities. HRCT findings of DIP show ground-glass opacity, which may be peripheral, patchy, or diffuse in distribution (Fig. 1). A peripheral subpleural and basal predominance of ground-glass opacity is most commonly seen (14).

Pathohistological finding

DIP is characterized by the accumulation of macrophages in large numbers in the alveolar spaces associated with interstitial inflammation with or without fibrosis. The alveolar macrophages frequently contain light brown pigment, which do not stain for hemosiderin, and because of their association with smoking have been called ‘smoker’s macrophages’ (Fig. 2 and 3). Lymphocytic infiltrate within alveolar septa, often in the form of lymphoid nodules are common (1,2) (Fig. 4). Since the most significant histologic feature of DIP is intraalveolar accumulation of pigmented macrophages and not desquamated epithelial cells as previously thought, the term “desquamative” is a misnomer (2, 5). Major features necessary to set diagnosis of DIP are: uniform involvement of lung parenchyma, marked accumulation of macrophages and light brown cytoplasmic pigmentation within macrophages. Minor (or secondary) features are: mild to moderate interstitial fibrosis, mild interstitial chronic inflammation,

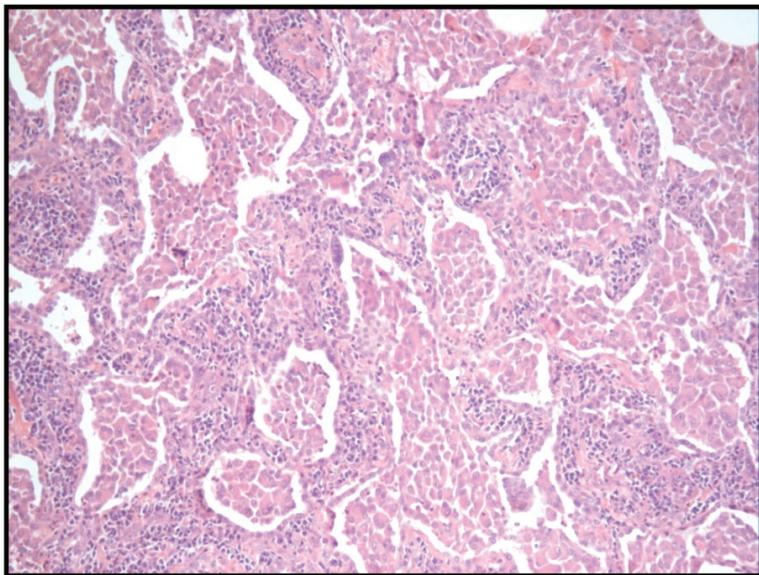


Figure 2. On scanning magnification, lung parenchyma have an eosinophilic appearance due to the presence of large number of eosinophilic macrophages uniformly filling airspaces, H&E x 5

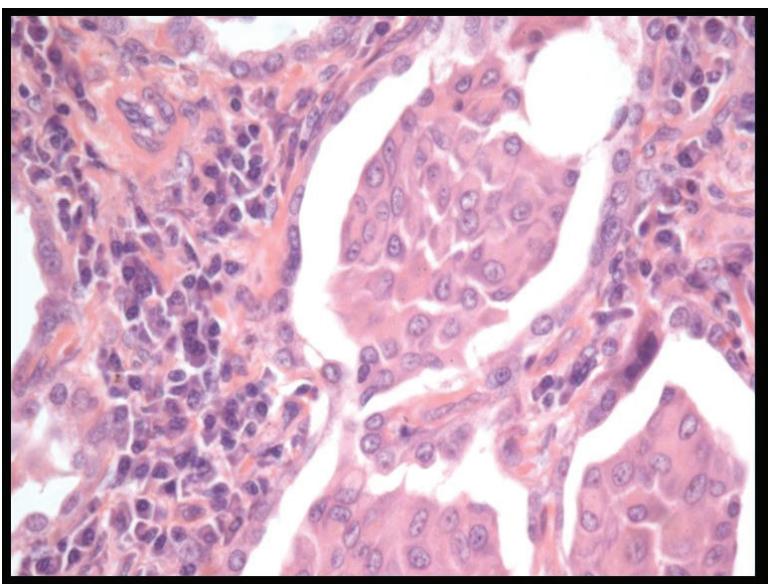


Figure 3. Macrophages with abundant eosinophilic cytoplasm, which often contain a finely granular light brown pigment. Alveolar walls are mildly thickened by fibrous tissue uniform in appearance and infiltrated by moderate number of lymphocytes, H&E x 20

mild follicular hyperplasia and often a mildly increased numbers of eosinophils. The overall alveolar architecture is usually well maintained, and honeycombing is minimal or absent, as well as fibroblastic foci (typical features of usual interstitial pneumonia - UIP) (2, 5).

Differential diagnosis

However, the clinical, radiologic, and histological features overlap among the different SR-ILDs, and mixed patterns of disease frequently coexist in the same pa-

tient (13). The overlap is most significant between RB-ILD and DIP. Although RB-ILD is a closely related process, there are prognostic reasons for continuing to separate it from DIP when possible. RB-ILD most often presents between the third and sixth decades with dyspnea, persistent cough, while chest pain and weight loss are less frequent. Bilateral, predominantly basal inspiratory crackles are common, but clubbing is very rare. Patients with DIP are generally older than patients with RB-ILD, present in the fourth to sixth decade also with dyspnea, non-productive cough and, less frequently, fatigue and weight loss. Bilateral basal inspiratory crackles are frequent, and clubbing is more often present than in patients with RB-ILD. In RB-ILD, both restrictive and obstructive abnormalities have been documented, while in DIP the ventilatory defect is consistently restrictive (15). The key feature to differentiate the two disorders is histological finding. The distribution and extent of the lesions within the lung parenchyma are crucial for right diagnosis: macrophage accumulation is bronchiocentric in RB-ILD, producing centrilobular ground-glass opacity, and more diffuse in DIP, producing widespread ground-glass changes (16). Also, it is very important to emphasize that DIP is usually a more aggressive process than RB-ILD, with no evidence that RB-ILD progresses to DIP (12). Treatment (initially with corticosteroid therapy) is generally necessary in (DIP) but is rarely needed in RB-ILD, especially if smoking cessation is achieved (16). Final diagnosis of an SR-ILD and identification of the specific entity can be achieved only in cooperation with clinician, radiologist, and, finally, pathologist.

Treatment

Smoking cessation has the prime role in treatment of DIP and may lead to disease regression (2). Also, cessation of exposure is necessary. In the series of five patients studied by Lougheed et al. two patients improved upon leaving the workplace and did not require steroid therapy, while two of the five patients returned to work and both experienced a relapse (10). Most patients show good response to oral corticosteroids and immunosuppressive therapy. With this treatment,

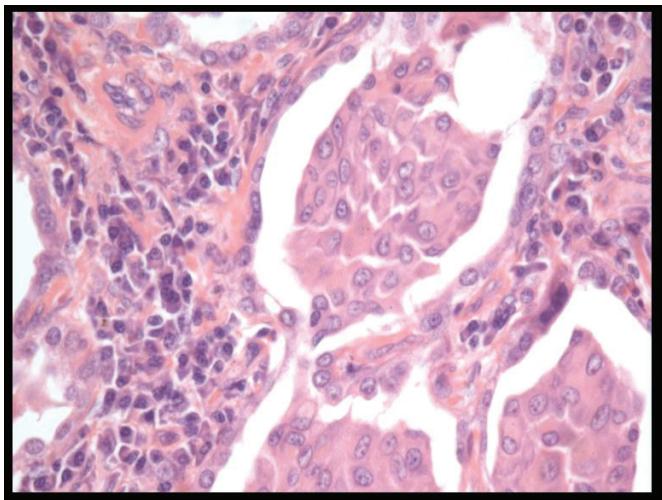


Figure 4. Respiratory bronchiolitis-like picture: macrophages present within lumen of bronchioles whose walls are focally infiltrated with lymphocytes, H&E x 20

most patients remain stable or improve, and complete recovery is possible (17,18). In contrast, Aubry et al. showed that response to corticosteroids is not uniform, as approximately 25% of patients may continue to progress despite treatment (1). According Kawabata et al. corticosteroid therapy was effective early in the course of the disease, and long-term follow-up (mean 99 months) of 31 patients showed only one death due to progression of the disease, but long-term follow-up of 14 patients (mean 125 months) by HRCT showed the development of fibrosis in five and lung cancer in four patients, respectively (3). In the series of five patients, Knyazhitskiy et al. suggest a possible role for macrolide antibiotics in patients with DIP refractory to steroid therapy. They described the first case of DIP showing a rapid and dramatic response to treatment with clarithromycin (19).

Patients in the end stage disease who develop progressive irreversible fibrosis may require lung transplantation as definitive treatment (16).

Prognosis

Patients with DIP are thought to have a more favorable prognosis than other forms of idiopathic pulmonary fibrosis, but although the majority of DIP patients improve on treatment, some patients develop progressive irreversible fibrosis (2,3). The 10-year survival rates are 70% (20).

References

- Aubry MC, Wright JL, Myers J L. The pathology of smoking-related lung diseases. *Clin Chest Med.* 2000;21(1):11–35.
- Tazelaar HD, Wright JL, Churg A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology.* 2011;58(4):509–16.
- Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, Sakai F, Kanauchi T, Colby TV. Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology.* 2012;17(8):1214–21.
- Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med.* 1965;39:369–404.
- Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rassl D, Colby TV, Hansell DM, Du Bois RM, Nicholson AG. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology.* 2004;45(3):275–82.
- Tubbs RR, Benjamin SP, Reich NE, et al. Desquamative interstitial pneumonitis. Cellular phase of fibrosing alveolitis. *Chest.* 1977;72:159–65.
- Godbert B, Wissler MP, Vignaud JM. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev.* 2013;22(128):117–23.
- Abraham JL, Hertzberg MA. Inorganic particles associated with desquamative interstitial pneumonia. *Chest.* 1981;80:67–70.
- Moon J, Du Bois RM, Colby TV, et al. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking-related interstitial lung disease. *Thorax.* 1999;54:1009–14.
- Lougheed MD, Roos JO, Waddell WR, et al. Desquamative interstitial pneumonitis and diffuse alveolar damage in textile workers. *Chest.* 1995;108:1196–200.
- King M, Jessurun J, Hertz M. Recurrence of Desquamative Interstitial Pneumonia after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(6):2003–5.
- Verleden GM. Recurrence of desquamative interstitial pneumonia after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4):1349–50.
- Selman M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders: the never-ending story of smoke and disease. *Chest.* 2003;124(4):1185–7.
- Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related Interstitial Lung Disease: Radiologic-Clinical-Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2008;28(5):1383–96.
- Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127(1):178–84.
- Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF), pathogenesis and treatment of usual interstitial pneumonia (UIP), and transbronchial biopsy in UIP. *Mod Pathol* 2012;25:68–78.
- Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 1989;64:1373–80.
- Hartman TE, Primack SL, Kang EY, et al. Disease progression in usual interstitial pneumonia: assessment with serial CT. *Chest.* 1996;110:378–82.
- Knyazhitskiy A, Masson RG, Corkey R, et al. Beneficial response to macrolide antibiotic in a patient with desquamative interstitial pneumonia refractory to corticosteroid therapy. *Chest.* 2008;134:185–7.
- Katzenstein AL, Myers J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4):1301–15.



PLUĆNA HISTIOCITOZA LANGERHANSOVIH ĆELIJA

PULMONARY LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

Svetlana Kašiković Lečić¹, Milana Panjković i Dragan Dragičić

1. The Clinic for Granulomatous and Interstitial Lung Diseases, Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Correspondence:

Asoc. Prof. Svetlana Kasikovic Lecic, MD PhD, Address for
Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina,
Clinic for Tuberculosis and Granulomatous Diseases,
Put Goldmana 4, 21204 Sremska Kamenica, Serbia
Telephone: +381 21 4805 156,
Cell Phone: +381 066 8805 156,
Fax: +381 21 527 960,
e-mail: sklecic@gmail.com

Respiro 2016; 52, supp 2:45-51

SAŽETAK

Plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija (PHLC) je retko oboljenje nepoznatog uzroka. Smatra se da pušenje cigareta ima značajnu patogeneznu ulogu u nastanku ove bolesti. Najčešće zahvata samo pluća, ali može da bude i deo multisistemske bolesti. Simptomi PHLC su nespecifični i manifestuju se najčešće otežanim disanjem i suvim kašljem. Kod bolesnika sa PHLC na radiogramu i visokorezolutivnom skeneru grudnog koša uočavaju se promene u vidu nodula, nodula sa kavitacijom ili cista sa debelim i tankim zidovima. „Zlatni standard“ u dijagnostici PHLC je biopsija pluća. Za PHLC je karakterističan nalaz tzv. patološkog tipa Langerhansovih ćelija. Lečenje zahteva prestanak pušenja. Polovina bolesnika se spontano oporavi ili uz primenu glikokortikoidne terapije. Ponekad bolest napreduje i završava se smrtnih ishodom. Potrebna su dalja istraživanja sa ciljem boljeg razumevanja patofizioloških mehanizama ovog oboljenja i njenog uspešnijeg lečenja.

Ključne reči: Plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija; Dijagnostika; Terapija

SUMMARY

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a rare disease of unknown etiology. Cigarette smoking is believed to play a significant role in the pathogenesis of this disease. It most commonly affects only the lungs, but may also be a part of a multisystem disease. Radiography and high-resolution computed tomography chest findings of PLCH patients are presented with nodules, cavitated nodules, and thick and thin walled cysts. Lung biopsy is the gold standard in the diagnosis of PLCH. The so called pathological Langerhans cell type is the histopathology characteristic for PLCH. The treatment of PLCH requires smoking cessation. Half of the patients recover spontaneously or with the use of glucocorticoid therapy. Sometimes the disease progresses and has a fatal outcome. Further research is necessary to better understand the mechanisms involved in the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis and treat the disease more effectively.

Key words: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis, diagnosis, therapy



UVOD

Klasifikacija histiocitoza

Histiociti, izuzev folikularnih dendritičnih ćelija, nastaju u koštanoj srži, a svoj karakterističan fenotip razvijaju pod uticajem različitih citokina kao što su faktor stimulacije granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), faktor tumorske nekroze (engl. tumor necrosis factor α - TNF- α), interleukina 3 (IL-3) i IL-4. Diferenciraju se u dve ćelijske linije; dendritičnu i monocitno-makrofagnu. Smer diferencijacije određuju citokini (1).

Histiocitoze su retki poremećaji za koje je karakteristična proliferacija imunološki aktivnih, odbrambenih ćelija poreklom od monocitne/histiocitne loze koje učestvuju u prepoznavanju i prezentaciji antiga. Poremećaji zahvataju kako makrofagnu/histiocitnu lozu, tako i dendritske ćelije. Ova oboljenja najčešće nisu maligna, ali postoje i isključivo maligni oblici (1).

Međunarodno udruženje za histiocitozu podelilo je histiocitoze na histiocitoze Langerhansovog i histiocitoze ne-Langerhansovog tipa, što je prihvatila i Svetska zdravstvena organizacija (SZO) (Tabela 1) (2,3).

Tabela 1. Klasifikacija histiocitoza

Histiocitoze klase I (Langerhansovog tipa)

1. Solitarna: eozinofilni granulom
2. Multifokalna: Hand Schüller Christian
3. Akutna diseminovana: Letterer Siwe

Histiocitoze klase II (ne-Langerhansovog tipa, hemofagocitni sindromi)

1. Familijarna hemofagocitna limfohistiocitoza
2. Hemofagocitni sindrom u vezi sa infekcijom
3. Sinusna histiocitoza sa limfadenopatijom

Histiocitoze klase III (a priori maligne bolesti)

1. Leukemije (akutna monocitna leukemija, hronična i juvenilna hronična mijelomonocitna leukemija)
2. Maligne histiocitoze odnosno pravi histiocitni limfomi

Drugi tumori

1. Sarkom folikulo-dendritskih ćelija
2. Sarkom interdigitantnih dendritskih ćelija

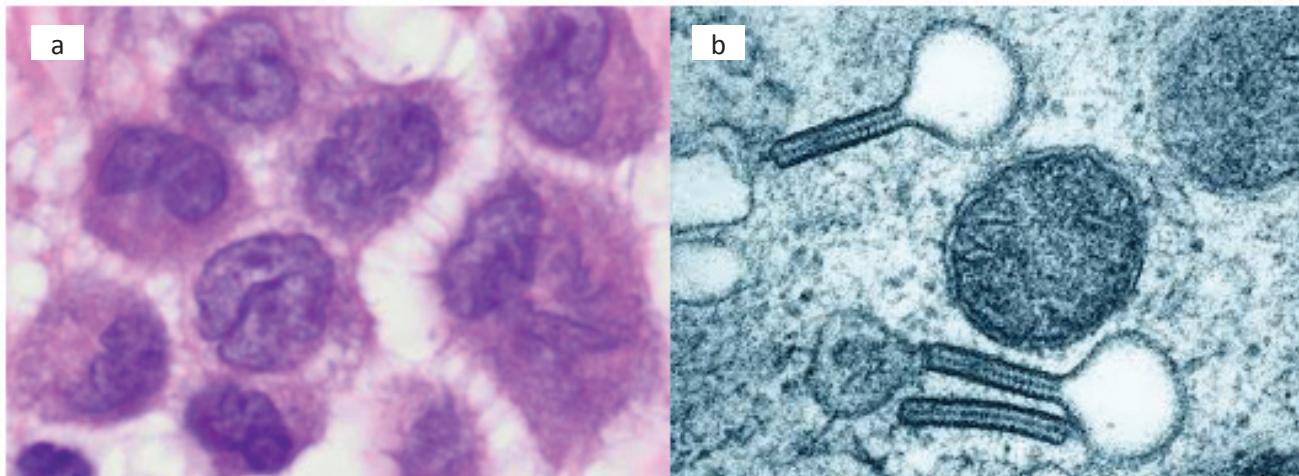
Histiocitoze Langerhansovog tipa (histiocitoze klase I) najpoznatiji su i najčešći oblik histiocitoza. Javljuju se kao solitarne ili multifokalne promene u jednom organskom sistemu (monostatski ili multilocularni granulomi), dok su multifokalni, sistemski oblici bolesti znatno ređi. Multifokalni oblici bolesti češći su kod dece, kada bolest ima agresivniji tok. Tada se izdvajaju dva jasna sindroma: Hend-Šuler-Kristijanova (*Hand Schüller Christian*) bolest i akutna diseminovana histiocitoza, Leterer Siveov (*Letterer Siwe*) oblik (2, 3).

Prema histološkoj klasifikaciji tumora pluća Svetske zdravstvene organizacije (SZO), histiocitoze Langerhansovih ćelija su klasifikovane u limfoproliferativne tumore pluća (4).

Langerhanske ćelije

Langerhanske ćelije (LC) nastaju diferencijacijom iz monocitno-makrofagne linije. Kod zdravih osoba nalaze se u dermisu, retikuloendotelnom sistemu, plućima i pleuri. Iako se mogu naći kod zdravih osoba, pušača, kao i u drugim bolestima pluća (npr. idiopatske plućne fibroze), njihovo prisustvo je karakteristično obeležje histiocitoze Langerhansovih ćelija.

Langerhanske ćelije imaju svetlu, eozinofilnu citoplazmu sa velikim jedrom (sa naborima i rascepima) i uočljivim jedarcem (Slika 1a). Mogu se identifikovati histološkim pregledom, imunohistohemijskom analizi



Slika 1. a) Langerhanske ili X-ćelije; b) Birbeckove granule



zom i elektronskom mikroskopijom.

Imunohistohemijskom analizom Langerhansovih ćelija može se utvrditi ekspresija antiga CD1a, S-100, HLA-DR, langerina i slaba ekspresija CD68 antiga. Elektronskim mikroskopom u LC može se uočiti prisustvo Birbekovih granula (Birbeckova telašca ili X-telašca) – Slika 1b. Birbekove granule su citoplazmatske organelne, lokalizovane u blizini Goldžijevog aparata, oblika teniskog reketa sa karakterističnom ispruganom unutrašnjom ultrastrukturom koja podseća na patentni zatvarač. Funkcija i poreklo im je nepoznato. Neka istraživanja ukazuju da mogu biti u vezi sa citokinima. U Langerhansovim ćelijama kod PHLC je prisustno znatno više Birbekovih granula nego kod normalnih Langerhansovih ćelija. Birbekove granule se lakše otkrivaju u ranim lezijama (1–5).

Plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija (PHLC)

Plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija (PHLC) intersticijumska je bolest pluća koja se histološki karakteriše reaktivnom proliferacijom Langerhansovih ćelija, što ima za posledicu nastanak multiplih, bilateralnih, bronhiolarnih i intersticijumskih nodula koji često kavitiraju pri čemu nastaju ciste. Ova bolest je poznata i pod drugim nazivima kao: histiocitoza X, eozinofilni granulom pluća i plućna granulomatoza Langerhansovih ćelija. Od PHLC uglavnom obolevaju mлади, одрасли ljudi s najvećom učestalošću između dvedesete i četrdesete godine života. Javlja se kod aktivnih ili bivših pušača. Plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija najčešće zahvata samo pluća, ali može da bude i deo multisystemske bolesti kada može da zahvati: kožu, limfne žlezde, koštanu srž, jetru, slezinu, pluća, kosti, endokrini i digestivni sistem. Kod dece se PHLC može ispoljiti iako je neuobičajena i obično prisutna u sklopu multisystemske bolesti koja obuhvata prvenstveno druge organe. U ovom slučaju bolest nije u vezi s pušenjem (3–7).

Etiopatogeneza PHLC

Patogenetski mehanizam bolesti još uvek nije jasan. Utvrđeno je nekoliko abnormalnosti imunosistema kod PHLC:

- nespecifičan porast IgG u bronhoalveolnom lava-tu (BAL-u);
- prisustvo cirkulišućih imunokompleksa (CIC) i imunokompleksa u tkivima;
- abnormalnosti funkcije T-limfocita;
- porast citokina (TNF- α , GM-CSF, TGF- β , CCL20, IL-17).

Moguće je da su ovi faktori važni u patofiziologiji PHLC, ali mogu takođe da predstavljaju i nespecifičnu generalizovanu aktivaciju efektorskih ćelija imunosistema.

Smatra se da je bolest posledica nekontrolisane aktivacije imunoodgovora na nepoznati antigen. S obzirom da LC prezentuju različite antigene T-limfocitima smatra se da one imaju važnu ulogu aktivacije i poduiranja imunoodgovora.

U normalnim uslovima LC se nalaze u epitelu bronha i bronhiola, a kako se granulomatozna upala u PHLC odigrava u neposrednoj blizini distalnih bronhiola, smatra se da se razlog za aktivaciju procesa nalazi u toj mikrosredini.

Pušenje cigareta ima značajnu patogeneznu ulogu s obzirom da je preko 90% bolesnika pušača (6, 7). S obzirom na visoku prevalenciju pušača među bolesnicima sa PHLC, prepostavlja se da se navedeni antigen koji bi pokrenuo imunoodgovor nalazi u duvanskem dimu. Pušenje cigareta može da aktivira makrofage i/ili epitelialne ćelije da produkuju citokine kao što su faktor nekroze tumora alfa (TNF- α), transformišući faktor rasta beta (TGF- β) i faktor aktivacije kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF) koji mogu da izazovu retrutovanje ili aktivaciju LC u subepiteljnim regionima disajnih puteva i okolnih područja. Specifične komponente duvanskog dima, kao što je duvanski glikoprotein, mogu takođe biti uključene u aktivaciju inflamatornih ćelija u peribronhijalnim područjima, što podstiče razvoj specifičnih lezija. Pored toga, aktivirane LC i makrofagi mogu da izazivaju sekundarno retrutovanje drugih inflamatornih ćelija kao što su T-ćelije i eozinofilni granulociti. Pušenje menja bronhiolarni epitel što ima za posledicu nastanak novih i promenjenih antigena koji se prezentuju CD4+ T-limfocitima od strane LC. Ova hipoteza može da objasni ranu destrukciju epitelnih ćelija bronhiola kod PHLC (6–8).

Najprihvaćenija je hipoteza o bombenzinu (neuropeptid koga proizvode neuroendokrine ćelije) koji je povišen je u plućima pušača. Peptidi slični bombenzinu su hemotaktični za monocyte, mitogeni za epitelne ćelije i fibroblaste i stimulišu sekreciju citokina. Doprinose infiltraciji mononuklearnim ćelijama i fibrozama. Obolevi su ili preosetljivi na duvanski dim ili na njih deluju i neki drugi faktori koji deluju sinergistički u izazivanju hiperplazije neuroendokrinskih ćelija, koja se kod većine pušača ne događa (6–8).

Smatra se da su i drugi etiopatogenetski mehanizmi prisutni i potrebni za razvoj PHLC s obzirom da vrlo mali broj pušača oboleva od PHLC i da se bolest javlja i kod nepušača i kod bolesnika koji imaju sistemsku bolest (6–8).

Moguće je da glavni uzročnik za nastanak bolesti predstavlja nekontrolisana aktivacija LC i otpornost na



programiranu smrt ćelije što dovodi do konstantne aktivacije imunoodgovora (9).

Pojedini autori smatraju da onkogene mutacije (BRAF V600E gena) mogu da imaju značaja u patogenesi PHLC (10, 11). Utvrđivanje postojanja ove mutacije može biti značajno kod postojanja progresivne bolesti i donošenja odluke o primeni agresivnije terapije.

Klinička slika

Simptomi i znaci PHLC su uglavnom nespecifični. Oko 25% bolesnika su bez tegoba u vreme postavljanja dijagnoze bolesti. Ako su prisutni, simptomi bolesti su nespecifični i manifestuju se suvim kašljem i otežanim disanjem (12). Kod nekih bolesnika inicijalna manifestacija bolesti može biti pleuralni bol i razvoj spontanog pneumotoraksa (često rekurentnog). Bolesnici sa pridruženim sistemskim manifestacijama bolesti mogu imati i druge simptome bolesti koji su u vezi sa zahvaćenim organom, npr. bol u grudima zbog zahvaćenosti rebara, promene po koži ili pojavu insipidnog dijabetesa (poliurije, polidipsije) kod zahvatanja hipotalamo-hipofiznog sistema. Fizikalni nalaz nad plućima je najčešće normalan (12). Inspirijumski pukoti i batičasti prsti su retka pojava. Sekundarna plućna hipertenzija je često neprepoznata u početnom stadijumu. Manifestacije hroničnog plućnog srca viđaju se kod odmakle bolesti. Rutinske laboratorijske analize obično ne ukazuju na ovu bolest; broj eozino-filnih granulocita u perifernoj krvi je normalan (5).

Testovi plućne funkcije

Kod PHLC mogu se utvrditi sve vrste poremećaja plućne ventilacije. Nalaz zavisi od proširenosti plućnih lezija i stadijuma bolesti (13). U ranom stadijumu bolesti testovi plućne funkcije mogu biti urednog nalaza. Kasnije zbog zarobljavanja vazduha u cistama, dolazi do porasta rezidualnog volumena. Kod jedne trećine bolesnika razvija se opstrukcija disajnih puteva sa hiperinflacijom uz značajno postbronchodilatatorno poboljšanje. Tokom progresije bolesti evidentan je progresivan pad FEV1 i DL_{co}. Smanjenje kapaciteta difuzije pluća za ugljen-monoksid (DL_{co}) prisutan je kod znatnog dela bolesnika (70–90%) što se može objasniti prvenstveno zahvaćenošću vaskularnih struktura pluća (12). Ograničenje fizičke aktivnosti je u početku bolesti posledica promena na krvnim sudovima, a u kasnijoj fazi bolesti vaskularne disfunkcije i oštećenja ventilacije. Ograničenja u sprovođenju fizičkih aktivnosti mogu biti prisutna i kod blagih abnormalnosti plućne funkcije i bolje koreliraju sa pokazateljima plućne vaskularne disfunkcije, kao što je razvoj pluć-

ne hipertenzije (PH) koja može nastati tokom ove bolesti (12, 13).

Radiološke metode

Na radiogramu grudnog koša kod bolesnika sa PHLC mogu se uočiti nepravilne, zvezdolike infiltracije (2–10 mm) i retikularna zesenčenja u gornjim i srednjim plućnim poljima. Donja plućna polja, tj. kostofrenične regije su uglavnom pošteđene (Slika 2).



Slika 2. Radiogram grudnog koša

Specifičan nalaz su i ciste u gornjim plućnim poljima ili sačasto pluće (eng. *honeycombing*), uz očuvanje plućnog volumena. Povremeno se sreće milijarni oblik bolesti. Volumen pluća je najčešće normalan. U odmakloj fazi bolesti nodularne senke su odsutne i tada se uočavaju emfizemske promene. U slučaju razvoja sekundarne plućne hipertenzije na radiogramu grudnog koša može se uočiti i proširenje senke plućne arterije. Hilarna ili mediastinalna limfadenopatija su veoma retke, kao i zadebljanja pleure i pleuralni izliv. Postojeća zadebljanja pleure su najčešće posledica saniranog pneumotoraksa. Ponekad se mogu registrovati i lezije u rebrima (zahvaćenost kostiju) (13).

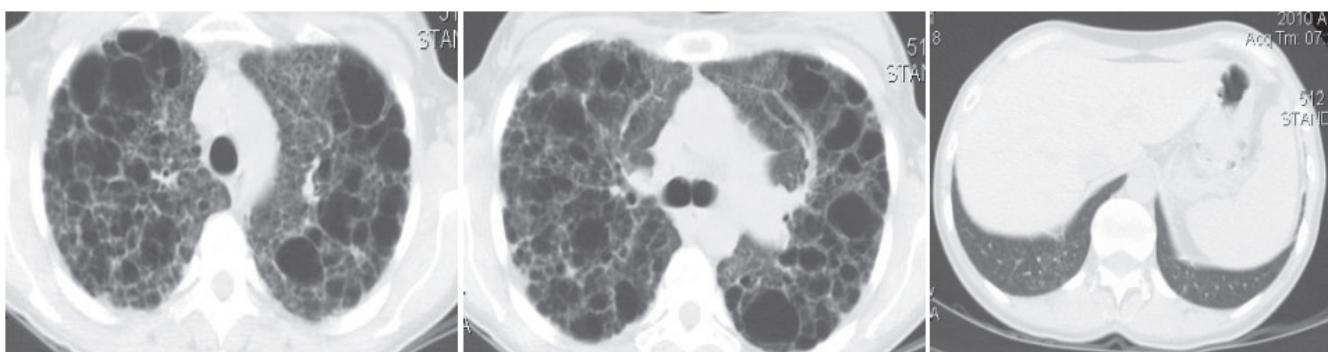
Kompjuterizovana tomografija grudnog koša visoke rezolucija (HRCT) u ranoj fazi bolesti najčešće prikazuje karakteristične diseminovane nodularne promene dijametra do 1 cm (Slika 3a).



Slika 3a. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša visoke rezolucije (HRCT) - (rana faza bolesti – nodularne promene)

Sa napredovanjem bolesti nodularne senke prelaze u kavitacije, a u daljem toku mogu spontano nestati ili preći u ciste najpre debelih, potom tankih zidova. Ciste se mogu uvećati i konfluirati u nepravilne cistične formacije, što može da podseća na emfizem. Promene se uočavaju u gornjim i srednjim delovima oba pluća, dok su kostofrenične regije pošteđene (Slika 3b).

je u BAL-u prisutno < 5% LC, ovakav nalaz ne isključuje dijagnozu PHLC (5–8). Kod bolesnika sa progresivnom bolesti i značajnom fibrozom, postavljanje dijagnoze bolesti je otežano jer se broj LC značajno smanjuje u tkivnom uzorku i BAL-u. Manji broj LC može se naći i kod pušača sa drugim intersticijumskim bolestima pluća ili bronhoalveolarnog karcinoma, pa čak i kod zdravih osoba.



Slika 3b. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša visoke rezolucije (HRCT) - (kasna faza bolesti – cistične promene)

Ovim pregledom mogu se uočiti i osteolitičke promene ukoliko su prisutne (14). Za procenu lezija koštanog i centralnog nervnog sistema može se primeniti i magnetna rezonanca.

Biopsija pluća i patohistološki nalaz kod PHLC

„Zlatni standard“ u dijagnostici PHLC je biopsija pluća (4).

Transbronhijalna biopsija (TBB) pluća i bronholavaža (BAL) često ne mogu da razjasne prirodu bolesti jer su lezije fokalne (multifokalna distribucija lezija). Ponekad kombinacija TBB pluća i BAL-a sa identifikacijom CD1-pozitivnih ćelija u tkivu i tečnosti BAL može doprineti postavljanju dijagnoze. Langerhansove ćelije u BAL-u se mogu prepoznati monoklonskim antitelom CD1a. Međutim, ova analiza ima malu senzitivnost i specifičnost jer se slični rezultati mogu dobiti i kod pušača koji nemaju ovo oboljenje. Kvantitativni kriterijum za definitivnu dijagnozu na osnovu broja LC u BAL-u nije sa sigurnošću utvrđen, ali se smatra da BAL sa više od 5% LC „ide u prilog“ dijagnoze PHLC. Ako

Hiruška biopsija pluća bilo otvorenom torakotomijom ili videoasistiranom torakoskopijom (VATS) obezbeđuje najbolje uzorce plućnog tkiva za histološku analizu. Biopsija pluća primenom VATS je najpogodnija dijagnostička metoda jer nosi najmanji operativni rizik. Potrebno je uzeti biopstate plućnog tkiva sa više (2-3) mesta koja su prethodno određena na osnovu nalaza HRCT-a (mesta najaktivnijih promena).

Dijagnostika poremećaja histiocita je histopatološka uz obaveznu imunohistohemijsku procenu fenotipa uočenih ćelija u infiltratima, koji se često nazivaju epithelioidni ili eozinofilni granulomi. Za PHLC je karakterističan nalaz ćelija sličnih Langerhansovim ćelijama u epidermisu, tzv. patološki tip Langerhansovih ćelija (4).

Karakteristična histološka slika PHLC

Tipična histološka slika PHLC u početnom stadijumu bolesti odgovara nalazu granuloma sa histiocitima (Langerhansovim ćelijama – LC) u središtu lezije, infiltracijom limfocita (CD4+) i polimorfonuklearnih leukocita. Istoču se eozinofilni granuloci, ali ne uvek, tako da naziv eozinofilni



granulom nije opravдан. Granulomi su fokalno raspoređeni oko terminalnih bronhiola čije zidove destruišu, a okružuje ih normalno plućno tkivo (4, 5). Lokalizovani su obostранo i simetrično u plućima, sa predominantnim zahvatanjem gornjih i srednjih delova. Upala ima svoju dinamiku sa postepenom regresijom početne obilne prisutnosti LC koje zamenjuju fibrozne promene, te nakupljanje pigmentofaga i makrofaga. Lezije često zahvataju plućne arteriole i venule zbog čega se može reći da bolest ima bronhiolo-vaskularnu distribuciju. Promene na krvnim sudovima događaju se na mestima odvojenim od plućnih nodula i upalnih fokusa, a podrazumevaju fibrozu intime, hipertrofiju medije i obliteraciju lumena krvnih sudova (15). Progresijom bronhiolo-centričnih granulomatoznih lezija dolazi do nekroze, potom do razvoja fibroze, sa zahvatanjem zida bronhiola i obliteracijom alveola, te alveolarnim kolapsima kao posledicom. Daljim napredovanjem u parenhimu pluća koji okružuju bronhiolo-vaskularne strukture stvaraju se zvezdasti fibrozni ožiljci (proces fibroze ima centripetalni smer) koji su karakteristični za ovu bolest. Cistične formacije mogu biti posledica: centralne nekroze starijih zvezdastih lezija, sekundarnih zapaljenskih žarišta u relativno avaskularnim područjima i delom zbog opstrukcije proksimalnijih disajnih puteva zvezdastom lezijom. Fibroza intersticijuma i male cistične formacije su dominantno lokalizovane u srednjim i gornjim zonama, što plućnu histiocitozu razlikuje od idiopatske plućne fibroze gde dominira u donjim zonama (3).

Lečenje PHLC

Kako lečiti PHLC koja ima odlike dobroćudnog procesa (nepostojanje atipije LC, povremena spontana remisija, bronhiolo-centrični raspored granulomatoznih lezija, izostanak LC u kasnijim stadijumima bolesti) i odlike zloćudnog procesa (agresivna infiltracija tkiva sa mogućom disfunkcijom organa, monoklonalnost ćelija u nekim slučajevima)?

Prestanak pušenja treba uvek preporučiti jer može dovesti do kompletne ili parcijalne regresije plućnih lezija ili do stabilizovanja simptoma. Međutim, kod nekih bolesnika i pored prestanka pušenja može doći do progresije bolesti.

Prema podacima iz literature do sada je pokušano lečenje bez jasnog efekta: glikokortikoidima, imunosupresivima (metotreksatom, ciklofosfamidom), hemoterapijom, kombinacijom glikokortikoida i hemoterapije, transplantacijom alogene koštane srži. Nema velikih prospektivnih, randomizovanih istraživanja koja bi potvrdila delotvornost bilo koje terapije (16).

Standardna preporuka za lečenje PHLC zavisi od težine kliničke slike. Ako bolesnik nema većih tegoba, valja zauzeti ekspektitivan stav (ne uvoditi lekove) kako bi se preneo tok i moguća prognoza bolesti. Ako je bolest progresiv-

na ili prilikom pregleda bolesnika postoje rizični činioci za buduće napredovanje i mogući loš ishod (naglašeni simptomi bolesti, ekstenzivan radiološki nalaz, oštećenje plućne funkcije koje napreduje, nodularne promene (HRCT) u plućnom parenhimu) savetuje se lečenje glikokortikoidima, tj. uvođenje prednizona u dnevnoj dozi 0,5 mg–1 mg/kg uz suksesivno smanjenje doze tokom 6–12 meseci. Podaci o korisnosti glikokortikoidne terapije su ograničeni (7, 16). Polovina bolesnika se spontano oporavi ili uz primenu glikokortikoidne terapije. Nije poznato da li je poboljšanje rezultat spontanog oporavka ili primenjene terapije.

Publikovani su podaci o pozitivnom dejstvu hemoterapijskog agensa kladribina (2-hloro-deoksiadenozin, 2-CdA) u lečenju tumorskog oblika histiocitoze Langheransovih ćelija sa zahvatanjem pluća, kao i kod bolesnika sa PHLC i progresivnim slabljenjem plućne funkcije (17).

Izveštaji o poboljšanom ishodu primenom interleukina-2 (IL-2) i anti-tumorskog faktora nekroze (anti-TNF) kod pedijatrijskih bolesnika sa diseminovanom histiocitozom može dovesti do sličnih kliničkih ispitivanja u plućnoj histiocitozi odraslih. Terapije koje mogu biti korisne u budućnosti uključuju gensku terapiju, terapiju monoklonskim antitelima i terapiju citokinima (18, 19).

Radioterapija nije korisna u lečenju plućnih manifestacija bolesti ali se može primeniti kao palijativna metoda kod simptomatskih koštanih lezija.

Komplikacije PHLC i njihovo lečenje

Najčešće komplikacije PHLC su spontani pneumotoraksi što ponekad ima za posledicu formiranje zadebljanja pleure ili efuzije. Kod bolesnika sa pneumotoraksom pluća potrebno je uraditi drenažu, a kod rekurentnih pneumotoraksa pleurodezju jer ona smanjuje rizik od recidiva i nije kontraindikacija za transplantaciju pluća. Kod bolesnika sa PHLC razvija se plućna arteriopatija i venookluzivna bolest, a može doći i do razvoja sekundarne plućne hipertenzije kada se mogu primeniti antagonisti endotelinskih receptora, inhibitori 5'PDE ili kombinovana terapija. Kod umerene i teške plućne hipertenzije treba ordinirati antikoagulantu terapiju i okogenoterapiju. Pojava hemoptizija najčešće ukazuje na postojanje infekcije ili pojavu malignih i/ili nemalignih tumora (bronhogeni karcinom, Hočkinov i nehočkinski limfom, karcinoidni tumori pluća, medijastinalni ganglioneurom). Kod bolesnika sa PHLC moguća je pojava cističnih lezija kostiju i insipidni dijabetes.

U krajnjoj fazi bolesti, kada većina bolesnika ima plućnu hipertenziju srednje teškog do teškog stepena može se ordinirati transplantacija pluća. Desetogodišnje preživljavanje posle transplantacije pluća se postiže kod više od 50% bolesnika. Kod petine bolesnika PHLC se može manifestovati i u transplantiranim plućima, češće ako nastave sa pušenjem (7).



Tok i prognoza

Tok PHLC je varijabilan i nepredvidiv, od spontane remisije do fibroze pluća (8).

- Kod 25% bolesnika dolazi do spontane i kompletne remisije.
- Kod 50% bolesnika bolest je stabilna i dugotrajna (višegodišnja).
- Kod 25% bolesnika tok bolesti je progresivan, tj. brzo se razvija respiratorna insuficijencija koja dovodi do smrti.

Ukupno preživljavanje bolesnika sa PHLC je dobro (> 75% preživi 5 godina). Bolesnici najčešće umiru zbog respiratorne insuficijencije i maligniteta (prim. hematoškog ili epitelnog porekla).

Međunarodno udruženje za histiocitozu (*Histiocyte Society*) napravilo je bodovni sistem za prognozu histiocitoze Langerhansovog tipa u trenutku postavljanja dijagnoze prema: godinama bolesnika, rasprostarenosti bolesti i stepenu funkcionalnih poremećaja. Prema ovom bodovnom sistemu loš ishod je u vezi sa starijem životnom dobu u trenutku postavljanja dijagnoze, zahvatanjem više sistema organa, teškom opstrukcijom disajnih puteva, smanjenim kapacitetom difuzije pluća, prisustvom plućne hipertenzije i potrebom propisivanja glikokortikoida.

Praćenje bolesnika sa PHLC

Kod bolesnika sa PHLC treba pratiti kliničko stanje, plućnu funkciju i radiološki status u dužem vremenskom periodu. Praćenje omogućava uvid u progresiju bolesti i može uticati na donošenje odluke o promeni terapijskog režima (8, 16).

ZAKLJUČAK

Plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija je bolest nepoznatog uzroka koja je u vezi sa pušenjem. Potrebna su dalja istraživanja ove bolesti na svim poljima, od etiologije i patogeneze do dijagnostike i terapije sa ciljem njenog boljeg razumevanja. Nova istraživanja treba da omoguće razvoj i uvođenje novih oblika lečenja koji će uticati na njen tok i ishod.

LITERATURA

1. Lipton JM, Arceci RJ. Histiocytic disorders. In: Hoffman R, Edward B, eds. Hematology: basic principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 857–67.
2. Favara BE. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferation. Reclassification Working Group of the Histiocytosis Society. Med Pediatr Oncol. 1997;29:157–66.
3. Juvet SC, Hwang D, Downey GP. Rare Lung diseases III: Pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. Can Respir J. 2010;17(3):e55-e62.
4. Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon. 2004;97–8.
5. King TE Jr. Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, eds. Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1245–54.
6. Milenković B, Bogdanović A, Cvok T, Mitić J, Stojšić J, Dudvarski Ilić A. Plućna histiocitoza. Med Pregl 2013; LXVI (Suppl 1): 101–5.
7. Hagemeyer L, Randerath W. Smoking-Related Interstitial Lung Disease. Dtsch Arztebl Int. 2015;112:43–50.
8. Cerri S, Spagnolo P, Luppi F, Richeldi L. Smoking-related interstitial lung disease. Eur Respir Mon 2011;54:282–300.
9. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology and clinical evolution of disease. Chest 2003;123:1673–83.
10. Yousem SA, Dacic S, Nikiforov YE, Nikiforova M. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: profiling of multifocal tumors using next-generation sequencing identifies concordant occurrence of BRAF V600E mutations. Chest 2013;143:1679–84.
11. Berres ML, Lim KP, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. J Exp Med. 2014;211(4):669–83.
12. Cordier JF, Cottin V. Adult Langerhans' pulmonary cell histiocytosis. In: Palange P, Simonds A, eds. Respiratory medicine. Sheffield: European Respiratory Society; 2010. p. 438–40.
13. Abdellatif Tazi A, Marc K, Dominique S, de Bazelaire C, Crestani B, Chinet T, et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur Respir J. 2012;40:905–12.
14. Schoenfeld N, Frank W, Wenig S, et al. Clinical and radiological features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. Respiration 1993; 60:38–44.
15. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:216–23.
16. Alerić I, Krpan M, Jakić Razumović J, et al. Plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija-prikaz bolesnika. Liječ Vjesn. 2009;131:199–202.
17. Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouratra C, et al. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. Thorax 2009; 64:274–5.
18. Goh NS, McDonald CE, MacGregor DP, et al. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Respirology 2003;8:91–4.
19. Aerni MR, Aubry MC, Myers JL, et al. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in a non-smoker. Respir Med. 2008;102: 316–9.



AUSKULTACIJA PLUĆA – MODERNI KONCEPT

PULMONARY AUSCULTATION-MODERN CONCEPT

Biljana Zvezdin¹, Branislav Gvozdenović², Zorica Lazić³, Vladimir Žugić⁴, Ivana Stanković⁵, Ivan Kopitović¹, Branislav Perin¹

1. Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

2. PPD Serbia, Pharmacovigilance Department, Belgrade, Serbia

3. Pulmonology Clinic, Clinical Centre of Kragujevac, Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

4. Pulmonology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

5. Clinic for Pulmonary Diseases, Knez Selo Clinical Centre Niš, Medical Faculty, University of Niš, Niš, Serbia;

Correspondence:

Prof. Biljana Zvezdin, MD, PhD. Address for

Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina,

The Clinic For General Pulmonology,

Put dr Goldmana 4, 21204 Sremska Kamenica, Serbia

Telephone: +381 21 4805 128,

Cell Phone: +381 066 8805 128,

Fax: +381 21 527 960,

e-mail: biljana.zvezdin@institut.rs

Respiرون 2015;?:?-?

SAŽETAK

Uvod. Auskultacija je jedna od najstarijih metoda fizikalnog pregleda – datira od doba Hipokrata. Otkrivanjem stetoskopa auskultacija je postala široko primenjivana i korisni je deo fizikalnog pregleda. Moderno shvatanje auskultacije pluća počelo je sa istorijskim radom dr Pola Forgača, 1978. godine. Razvoj tehnologije u medicini, posebno imidžing metoda, od druge polovine 20. veka, omogućio je bolju dijagnostiku. Pored toga, auskultacija nije izgubila kliničku korist.

Nakon revolucionarnog rada Forgača, objavljene su brojne nacionalne i internacionalne preporuke i predlagane izmene o auskultaciji pluća. Pored toga, terminologija koju koriste lekari još uvek nije uniformna i jedinstveno prihvaćena.

Normalni i patološki respiratorni zvukovi. Normalni respiratorni zvukovi su trahealni i plućni. Izmenjen plućni zvuk može biti oslabljen, nečujan ili pojačan. Patološki respiratorni zvukovi mogu biti muzikalni (zvižduk i stridor) i nemuzikalni (pukot).

Zaključak. U ovom prikazu su naglašene važne i praktične činjenice i adekvatna terminologija i moderni koncept važnog dela fizikalnog plućnog pregleda, koje bi trebalo da se prihvate i uniformno koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ključne reči: Auskultacija pluća; Respiratorni zvuk; Propratni zvučni fenom

SUMMARY

Introduction. Auscultation is one of the oldest physical examination methods, dating back to the times of Hippocrates. Due to the discovery of the stethoscope (Laennec) in 1816, auscultation has become widely applied, making a useful component of the physical examination.

A modern concept of auscultation was set by the well-known paper of Forgacs et al, published in 1978. Technology advances in medicine, particularly in the field of “imaging” techniques, having been made since the second half of the 20th century, have significantly improved the diagnostic process.



Following the innovative Forgacs' article, numerous national and international recommendations on lung auscultation have been published and amendments proposed. Furthermore, the nomenclature in use has not been uniformed and generally accepted yet.

Nevertheless, auscultation has preserved its clinical utility.

Normal and pathological breathing sounds. Normal breathing sounds are tracheal and lung sounds. The altered lung sound may be weakened, absent or increased. Pathological respiratory sounds may be musical (wheeze and stridor), or nonmusical (crackle).

Conclusion. The paper reviews important and practical facts about auscultation, as well as the adequate terminology and a modern concept of this important component of the physical examination of the lungs.

Key words: auscultation, lungs, breath sound, accompanying sound phenomena

Napomena: Neki delovi teksta i preuzete tabele su objavljene u časopisu New England Journal Medicine iz 2014. godine, u radu koji je naveden kao prvi u spisku literature.

Uvod

Auskultacija obezbeđuje važne, ponekad životno spasavajuće, informacije. Lenek (Laënnec) je početkom 19. veka (1816. godine) konstruisao stetoskop, a plućni zvuk uporedio je sa „zvukom u porculanskoj vazi“. Moderno shvatanje auskultacije pluća počelo je sa istorijskim radom dr Pola Forgača (Paul Forgacs), 1978. godine (nakon 160 godina). On je disajni zvuk podelio na vezikularni i bronhijalni, a propratne zvučne fenomene na diskontinuirane (pukoti) i kontinuirane (krikori i zvižduci). Zvižduke, koji su znak bronchoopstrukcije, podelio je na polifone („karakteristične za HOBP“) i monofone („karakteristične za astmu“). Nakon ovog revolucionarnog rada, objavljene su brojne nacionalne i internacionalne preporuke i predložene izmene. Po red toga, terminologija koju koriste lekari još uvek nije uniformna i jedinstveno prihvaćena (1, 5). U tabelama 1 i 2 navedene su karakteristike i nomenklatura respi-

ratornih zvukova.

Tabela 1. Nomenklatura respiratornih zvukova (adaptirano iz reference 3, reorganizovano prema referenci 1)

1. DISAJNI ZVUK
- normalan
- oslabljen (odsutan)
- pojačan (bronhijalni zvuk)
2. PATOLOŠKI RESPIRATORNI ZVUKOVI
a) MUZIKALNI, KONTINUIRANI ZVUKOVI
- visokotonski zvižduci
- niskotonski zvižduci (ronchus)
b) NEMUZIKALNI, DISKONTINUIRANI, ZVUKOVI
- fini pukoti
- grubi pukoti

Tabela 2. Karakteristike i kliničke korelacije respiratornih zvukova (prema 1)

RESPIRATORNI ZVUK	KARAKTERISTIKA	KLINIČKA KORELACIJA
Normalan trahealni zvuk	Nemuzikalni, šupalj, jasno čujan u obe faze disajnog ciklusa	Ukazuje na promene u gornjim disajnim putevima, transportuje intrapulmonalne zvukove; primena u monitoringu poremećaja disanja tokom sna.
Normalan plućni zvuk	Mek, nemuzikalni, čujan tokom inspirijuma i ranog ekspirijuma	Smanjen zbog faktora koji generišu zvuk (suženje disajnih puteva, hipoventilacija...) ili uticu na transmisiju zvuka (destrukcija pluća, pleuralna efuzija, pneumotoraks).
Pojačan plućni zvuk (bronhijalno disanje)	Mek, nemuzikalni, čujan u obe faze disajnog ciklusa (sličan trahealnom zvuku)	Ukazuje na konsolidaciju plućnog parenhima (pneumonija) ili fibrozu.
Stridor	Muzikalni, visokotonski, čujan nad velikim disajnim putevima ili bez stetoskopa	Ukazuje na opstrukciju gornjih disajnih puteva; sa ekstratorakalnim lezijama (laringomalacija, lezija vokalnih hordi, lezije nakon intubacije) čujan tokom inspirijuma; sa intratorakalnim lezijama (traheomalacija, bronhomalacija, ekstrinzička kompresija) čujan tokom ekspirijuma; sa fiksiranim lezijama (krup, paraliza obe vokalne horde, laringealne mase) čujan u obe faze ciklusa.
Visokotonski zvižduk (wheeze)	Muzikalni, visokotonski, čujan tokom inspirijuma, ekspirijuma ili oba	Ukazuje na bronchoopstrukciju ili lokalnu blokadu (strano telo, tumor); generalizovano suženje disajnih puteva (astma, HOBP); stepen opstrukcije zavisan od mesta generacije bronhijalnog stabla – može biti odsutan kada je prisutna u niskim generacijama (teška astma, emfizem).



Niskotonski zvižduk (ronchus)	Muzikalni, niskotonski, sličan hrkanju, čujan tokom inspirijuma, ekspirijuma ili oba	Uzrokovan rupturom fluidnog filma i poremećajem kolapsibilnosti disajnih puteva, suženjem bronha zbog edema ili bronhospazma (bronhitis, HOBP) nestaje nakon kašla (zbog sekreta u velikim disajnim putevima).
Pukoti, fini	Nemuzikalni, kratak, eksplozivan, čujan u sredini i kraju inspirijuma, ponekad u ekspirijumu, nezavisan od kašla, zavisan od gravitacije, ne prenosi se do usta	Nezavisan od postojanja sekreta; kod raznih bolesti (intersticijumska plućna fibroza, kongestivna srčana insuficijencija, pneumonija).
Pukoti, grubi	Nemuzikalni, kratak, eksplozivan, čujan na početku inspirijuma i tokom ekspirijuma, zavisi od kašla, prenosi se do usta	Ukazuje na povremeno otvaranje disajnih puteva, može biti uzrokovan sekretom (hronični bronhitis).
Pleuralno trenje	Nemuzikalni, eksplozivan, obično bifazičan, tipično čujan u bazalnim partijama pluća	Uzrokovan pleuralnom inflamacijom ili tumorom.

b) DRUGI
- pleuralno trenje

Normalni respiratorni zvukovi

Trahealni zvuk

Auskultacija traheje se ne sprovodi često, ali može biti korisna u odgovarajućim kliničkim indikacijama. Auskultuje se u suprasternalnom ili u bočnom vratnom delu, čuje se kao glasan zvuk u obe faze disajnog ciklusa. Zvuk je frekvencije od 100 Hz do 5 000 Hz, nastaje turbulentnjom vazduha u farinksu, glotisu i subglotisnoj regiji. Kod pacijenata sa opstrukcijom gornjih disajnih puteva može se čuti ili tipični stridor ili lokalizovani intenzivni vizing. Ovakav nalaz se može pogrešno interpretirati kao vizing u astmi. Monitorisanje trahealnog zvuka je neinvazivna metoda za pacijente sa poremećajem disanja tokom sna. Stridorozno disanje kod dece sa krupom je lako prepoznatljivo, ali stridor kod odraslih sa trahealnom ili bronhijalnom stenozom najčešće nije, naročito kada se izvrši samo auskultacija pluća (1).

Disajni zvuk

Na zvuk normalnog disanja utiču anatomske strukture između mesta generisanja zvuka i mesta auskultacije na grudnom košu. Normalno se plućni zvuk čuje kao jasan, za vreme inspirijuma i u ranoj fazi ekspirijuma. Frekvencija zvuka je nešto viša u odnosu na traheju, od 100 Hz do 1 000 Hz. Raniji naziv je bio vezikularno disanje zbog ideje da zvuk nastaje ulaskom vazduha u alveole (vezikule), što je netačno, jer je difuzija gasova nečujan proces.

Disajni zvuk može biti oslabljen, nečujan ili pojačan. Oslabljen disajni zvuk je, klinički, najčešća abnormalnost. Ovaj gubitak intenziteta može nastati zbog smanjenja energije zvuka na mestu generisanja (nastanka), poremećene transmisije ili oba. Nastanak zvuka je snižen kada je snižen inspirijumski protok, što se javlja u raznim stanjima – loša saradnja (pacijent nije sposo-

ban za duboko disanje), depresija centralnog nervnog sistema (predoziranje lekovima), blokada disajnih puteva (strano telo ili tumor), suženje disajnih puteva u opstruktivnim bolestima pluća (astma i hronična opstruktivna bolest pluća). Smanjen intenzitet disajnog zvuka može biti stalan (emfizem) ili povremen (astma, za vreme izvođenja bronhoprovokacijskog testa ili tokom ataka pogoršanja).

Transmisija zvuka može biti poremećena intrapulmonalnim i ekstrapulmonalnim faktorima. Ekstrapulmonalni su stanja kao gojaznost, deformiteti grudnog koša (kifoskolioza), abdominalna distenzija (ascites). Intrapulmonalni faktori, koji se mogu teže prepoznati, poremećena su mehanička karakteristika plućnog parenhima (na primer, kombinacija hiperdistenzije i parenhimske destrukcije u emfizemu) ili interpozicija i postojanje bilo kog medijuma koji ima drugačiju akustičnu impedancu od normalnog plućnog parenhima (kolekcija gasa ili tečnosti u pleuralnom prostoru (pneumotoraks, hemotoraks, intrapulmonalne mase)). Postojanje konsolidacije u plućnom parenhimu, koja se javlja u pneumoniji, smanjuje disajni zvuk jedino ako su disajni putevi blokirani inflamacijom ili viskoznim sekretom. Ako su disajni putevi slobodni, transmisija zvuka je poboljšana (bronhijalno disanje ili pojačan disajni zvuk) i korespondira sa radiološkim nalazom (1, 2, 5).

Patološki respiratorni zvukovi

Muzikalni zvukovi

Stridor

Stridor je visokotoniski muzikalni zvuk koji nastaje zbog turbulentnog protoka kroz sužen segment gornjih de-lova respiratornog trakta. Najčešće je intenzivan, čujan bez primene stetoskopa, frekvencije oko 500 Hz. Evaluacija stridora je korisna kod ekstubiranih pacijenata u jedinicama intenzivne nege, jer njegova pojava zahteva ponekad promptnu intervenciju, kao znak ekstratorakalne opstrukcije disajnih puteva. Najjasnije je čujan u predelu vrata (a ne nad grudnim košem) i tokom



inspirijuma. Iako je stridor obično inspirijumski, takođe može biti i ekspirijumski ili bifazičan. Kod odraslih, drugi uzroci stridora su akutni epiglotitis, edem disajnih puteva nakon uklanjanja tubusa, anafilaksa, disfunkcija vokalnih hordi, inhalacija ili strano telo, laringealni tumor, tiroiditis i trahealni karcinom. Stridor se zbog disfunkcije vokalnih hordi često u praksi pogrešno tumači kao astma (kod više od polovine slučajeva), odgovoran je za česte posete lekarima i hospitalizacije, čak i intubacije (28%) (4). Takođe se naziva i paradoksalno kretanje vokalnih hordi – respiratorno stanje koje karakteriše neadekvatna adukcija vokalnih hordi, zbog koje nastaje limitacija protoka vazduha na nivou larinka, te nastanak stridoroznog disanja.

Zvižduk

Zvižduk je, najverovatnije, najlakše prepoznatljiv propratni fenomen. Dugog je trajanja, tipično više od 100 ms, energija zvuka varira od 100 do 1 000 Hz.

Smatra se da zvižduci nastaju na račvama između druge i sedme generacije bronhijalnog stabla, zbog zajedničke, sinusoidne oscilacije gasa i zidova bronha, koji su suženi različitim mehaničkim uzrocima. Najverovatnije da je, i sve više se smatra, netačan raniji stav da visokotonski zvižduk nastaje zbog suženja perifernih, a niskotonski centralnih disajnih puteva. Protok kroz sužen disajni put ne mora uvek biti praćen fenomenom zvižduka a, s druge strane, tonalitet zvižduka nije determinisan dijametrom disajnog puta, već debljinom i savitljivošću i longitudinalnom tenzijom njegovog zida. Zvižduci mogi biti inspirijumski, ekspirijumski ili bifazični. Iako tipično postoje kod bronhopstrukcije, nisu patognomonični ni za jednu bolest. Kod astme i hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) mogu se čuti nad celim grudnim košem. Lokalizovani zvižduci, uzrokovani lokalnim dešavanjem, mogu se čuti kod prisustva stranog tela, mukusnog čepa ili tumora, ali se u praksi često pogrešno tumače „kao astma“, zbog čega se kasni sa adekvatnom dijagnostikom.

Zvižduci mog biti odsutni kod teške bronhopstrukcije, kao što je u slučaju teškog pogoršanja astme, jer donji respiratori protok ne može omogućiti energiju potrebnu za generisanje zvižduka (ili bilo kojeg zvuka). Posledica ovoga jeste da je disajni zvuk veoma snižen ili gotovo odsutan, poznat kao klinički znak „nema pluća“ (silent chest). Smanjenjem bronhopstrukcije, protok se povećava, te ponovo nastaju zvižduci i normalan disajni zvuk.

Ronhus (ranije krkor (engl. ronchus) varijanta je zvižduka koji karakteriše nizak tonalitet, tipično oko 150 Hz, zbog čega je sličan zvuku hrkanja prilikom auskultacije. Ronhusi i zvižduci imaju isti mehanizam generisanja, ali ronhusi nestaju nakon kašlja, te sekret ima ulogu u njihovom nastanku. Iako mnogi kliničari koriste ovaj ter-

min, smatra se da je bolje jednostavno definisati mužički fenomen kao visokotonski ili niskotonski zvižduk (1–3).

Nemuzikalni zvukovi

Pukot

Pukoti su kratki, eksplozivni, nemuzikalni zvukovi, čujni tokom inspirijuma, ponekad i ekspirijuma. Opisane su dve vrste pukota: fini i grubi. Fini pukoti su obično čujni za vreme sredine i na kraju inspirijuma, ne prenose se do usta, na njih ne utiče kašlj, zavisni su od gravitacije, menjaju se ili nestaju promenom položaja tela. Grubi pukoti se čuju na početku inspirijuma i tokom ekspirijuma. Mogu se čuti nad bilo kojim delom pluća, obično se prenose do usta, menjaju se ili nestaju pod uticajem kašlja, ne menjaju se promenom položaja tela. Fini pukoti, u odnosu na grube, kratko traju (5 ms vs. 15 ms) i imaju višu frekvenciju (650 Hz vs. 350 Hz). Fini pukoti nastaju naglim otvaranjem malih disajnih puteva, koji su bili zatvoreni prethodnim ekspirijumom. Grubi pukoti nastaju prolaskom bolusa gasa kroz disajne puteve, koji se otvaraju i zatvaraju intermitentno. Ranije su se nazivali Velcro pukotima, jer je zvuk sličan onom koji nastaje odlepljivanjem Velcro adhezivne trake. Pravilna interpretacija pukota je važna i pomaže u diferencijalnoj dijagnozi. Tipično, fini pukoti su izraženi u idiopatskoj plućnoj fibrozi (kao i drugim intersticijumskim bolestima, kongestivnoj srčanoj insuficijenciji), na početku prisutni u bazalnim partijama pluća, potom i u gornjim, progresijom bolesti. Pukoti mogu biti prvi znak idiopatske plućne fibroze, javljaju se pre radioloških karakteristika, te se mogu smatrati prvim znakom plućnih promena, čak i neinvazivnom metodom skrininga (na primer za identifikaciju azbestoze).

Grubi pukoti su često čujni kod pacijenata sa opstruktivnim bolestima (HOBP, astma, bronhiekstazije), obično udruženi sa zvižducima. Češće su prisutni kod pneumonije i kongestivne srčane insuficijencije. U pneumoniji se menjaju tokom bolesti: u ranoj fazi pukoti se javljaju u srednjem delu inspirijuma, u periodu oporavka su kraći, na kraju inspirijuma (endinspirijumska). Fini i grubi pukoti mogu postojati i zajedno (1, 2, 6, 7).

Pukoti mogu postojati i kod zdravih osoba, ali nestaju nakon par dubokih udaha i izdaha.

Pleuralno trenje

Parijetalna i visceralna pleura kod zdravih osoba klize jedna preko druge tiho. Kod različitih plućnih bolesti visceralna pleura zadebljava i grubo prelazi preko parijetalne pleure izazivajući zvukove koji se čuju kao trenje. Ovi zvukovi se najbolje čuju auskultacijom bazalnih i aksilarnih regija. Jedno od mogućih objašnjenja za ovu različitost je da bazalni regioni „leže“ u stepenastom delu, a gornji delovi u ravnom delu krivulje pritisak-volumen, zbog čega promene transplućnog priti-



ska daju veće ekspanzije donjih regija.

Pleuralno trenje verovatno nastaje zbog naglog oslobođanja tangencialne energije plućne površine, koje je privremeno zaustavljeno u klizanju zbog sile između dva pleuralne podloge. Tipično, pleuralno trenje je bifazično, ekspirijumska sekvenca je ista kao inspirijumska. Čujni su u inflamacijskim (pleuritis) ili malignim bolestima pleure (mezoteliom) (1).

Mešani zvukovi

Mešani zvuk, zvan i „kratak zvižduk“ ili „pisak“ (squeak), sadrži muzikalne i nemuzikalne komponente. Kratak zvižduk izgleda kao sinusoidna oscilacija trajanja manjeg od 200 ms, frekvencije od 200 and 300 Hz. Mechanizam nastanka nije potpuno jasan. Jedna od teorija je da nastaju oscilacijom perifernih disajnih puteva u deaerisanim delovima pluća, pod dejstvom inspiratornog protoka. Čujni su od sredine do kraja insprijuma, kod pacijenata sa bronhiktazijama, pneumonijom, intersticijumskim bolestima (hipersenzitivni pneumonitis), ali nisu patognomonični za ovo stanje (1).

Zaključak

Auskultacija pluća je neophodan i važan deo fizikalnog pregleda, kojom se kliničar orijentiše o dve komponente – karakteristike disajnog zvuka i prisustvo propratnih zvukova. Ova vrsta fizičkog pregleda obezbeđuje brzu kliničku orientaciju i interpretaciju, zahteva minimalnu saradnju pacijenta i može se ponavljati.

Terminološke odrednice i jednostavna objašnjenja, data u ovom radu, trebalo bi da se prihvate i uniformno koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Literatura

1. Bohadana A, Izicki G, Kraman S. Fundamentals of Lung Auscultation. N Engl J Med.2014; 370; 370:744-51.
2. Tabori Đ. Pregled grudnog koša i organa za disanje. U: Praktikum fizičke dijagnostike sa osnovama interne propedevtike. Urednik L Lepšanović: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2011.
3. Nagasaka Y. Lung sounds in bronchial asthma. Allergology International. 2012;61:353-363.
4. Morris MJ, Christopher KL. Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction. Chest. 2010;138:1213-23.
5. Mikami R, Murao M, Cugell DW et al. International symposium on lung sounds, synopsis of proceedings. Chest. 1987;92:342-5.
6. Vyshedskiy A, Alhashem RM, Paciej R, et al. Mechanism of inspiratory and expiratory crackles. Chest. 2009;135:156-64.
7. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? Eur Respir J. 2012;40:519-21.







UPUTSTVO AUTORIMA

PROCES RECENZIJE

Editorial recenzija

Svi predati rukopisi prolaze kroz rigoroznu proveru pre nego što budu poslati na recenziju. Rukopis se proverava na gramatičke i jezičke greške, format i plagijat. Sve promene rukopisa od strane editorijal recenzije moraju biti u skladu sa tekstrom rukopisa bez uticaja na stručni aspekt i suštinu predatog rada. Rukopisi koji ne prođu inicijalnu proveru, odmah se odbijaju bez recenzije. Rukopisima koji se šalju na dalju recenziju uredništvo časopisa dodeljuje jedinstvenu šifru.

Recenzija

Rukopisi koji se predaju "RespiroN"-u prolaze duplu slepu recenziju. Recenziju vrše najmanje dve osobe koje su kvalifikovane da obave proces recenzije rada. Recenzija bi trebalo da bude takva da se u potpunosti isključi mogućnost identifikacije autora ili institucija. Dve kopije recenziranog rada moraju biti dostavljene uredništvu: anonimna kopija sa do-delenom jedinstvenom šifrom rada i čista kopija sa potpisom recezenta.

Anonimna kopija se šalje korespondirajućem autoru na reviziju.

Revizija

Zahtev za reviziju ne garantuje da će rad biti prihvaćen. Recenzenti mogu smatrati da rad ispunjava kriterijume za objavljivanje, ali da je istovremeno neophodno dodatno objasniti pojedine delove. Autorima je dato približno 8 nedelja da vrate svoj revidirani rukopis. Ako revidiran rad nije vraćen nakon ovog vremena, Uredništvo će smatrati da je rad povučen.

Proces publikacije

Politika časopisa je da generalno objavi članke prema hronološkom redu u skladu sa datumima prihvatanja i kategoriji kojoj prihvaćeni rad pripada. Svaki prihvaćeni rukopis biće formatiran u skladu sa stilom časopisa. Urednik zadržava pravo da odredi stil, ukoliko je neophodno da dopuni ili skrati materijal prihvaćen za objavljivanje.

Kada je preliminarna verzija gotova, Uredništvo će autorima verziju proslediti da bi oni mogli da se uvere u celovitost i kvalitet. Potvrda i sugestije autora moraju biti prosleđene Uredništvu u roku od 48 sati u cilju sprečavanja odlaganja publikacije rukopisa. Autori moraju da znaju da velike korekcije neće biti uzete u obzir, te da su autori odgovorni za sve izjave u svom radu, uključujući i promene koje napravi Urednički tim, a koje su odobrene od strane korespondirajućeg autora.

Časopis neće objaviti rukopise čiji autori nisu odobrili preliminarnu verziju i koji nisu kompletirali formular o autorskim pravima. Zato je jako važno dostaviti tačnu radnu e-mail adresu i broj faksa Uredništva. Kada autor jednom da dozvoli za objavljivanje rada, uređivački odbor se neće smatrati odgovornim za bilo koju vrstu greške koja nastane potom.

Uredjivački odbor je stopirao slanje besplatnih primeraka časopisa autorima zbog rastućih troškova slanja i internacionalne poštarine.

Priprema rukopisa

Jezik: Ukoliko je tekst rada na srpskom jeziku neophodno je naslovnu tsranu rada i apstrakt dostaviti i na engleskom jeziku. Za radeove napisane na engleskom jeziku nije potreban prevod na srpski jezik.

Svaki odeljak početi na zasebnoj strani, numerisati strane počev od naslovne strane, koristiti font Times New Roman 12, prored "double spacing", ne ubacivati "headers", "footers" i fusnote.

Rukopis bi trebalo da sadrži sledeće elemente:

1. Naslovna strana
2. Apstrakt
3. Rukopis (anonimna verzija)
4. Rukopis (ne anonimna verzija)
5. Tabele (ukoliko postoje)
6. Grafikoni (ukoliko postoje)
7. Ilustracije (ukoliko postoje)
8. Formular o autorskim pravima koji je potписан od strane svih autora rada
9. Izjavu o konfliktima interesa

