ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Δημοσθένης Μπούρος, MD, PhD, FERS, FAPSR, FCCP

Ομότιμος Καθηγητής Πνευμονολογίας

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Αθηνών

Η **ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ)** είναι η συχνότερη (>20%) των διαμέσων πνευμονοπαθειών (οι οποίες είναι περίπου 500) για τις οποίες λίγοι γιατροί έχουν ικανή εμπειρία για τη διάγνωση και θεραπεία), η δε αιτιολογία της είναι άγνωστη (ιδιοπαθής). Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών είναι μεγαλύτερα των **60 ετών** και **καπνιστές**. Άλλοι **παράγοντες κινδύνου** είναι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οι ιογενείς λοιμώξεις και η επαγγελματική έκθεση σε σκόνες. Υπάρχουν ***οικογενείς μορφές,*** όπου προσβάλλονται άτομα της ίδιας οικογένειας, ενώ έχουν αναγνωρισθεί σχετικά γονίδια που εμπλέκονται στο **10-15%** των περιπτώσεων.

Στη Βρετανία υπολογίζεται ότι παρουσιάζονται 5.000 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο από ΙΠΙ, στις ΗΠΑ οι πάσχοντες ανέρχονται σε 150.000 και 200.000 στην Ευρώπη. Στην Ελλάδα θεωρείται ότι υπάρχοντες ασθενείς ανέρχονται σε 4-5.000, με περίπου 800 νέους ασθενείς κάθε χρόνο, εκ των οποίων οι περισσότεροι είναι αδιάγνωστοι ή λαμβάνουν λάθος θεραπείες. Οι θάνατοι από πνευμονική ίνωση στις ΗΠΑ θεωρείται ότι είναι 40.000 κάθε χρόνο, όμοιοι με εκείνους από καρκίνο του μαστού.

Η **παθογενετικοί** μηχανισμοί περιλαμβάνουν την υπερβολική επούλωση (δημιουργία ουλής) από την βλάβη που προκαλείται από ένα χρόνιο και επαναλαμβανόμενο, άγνωστο βλαπτικό ερέθισμα (*aberrant wound healing*), την απόπτωση του επιθηλίου, την ρήξη της βασικής μεμβράνης, την προσέλκυση και πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και την εξέλιξη τους σε **μυοϊνοβλάστες**, την έκλυση φλεγμονωδών κυτταροκινών, αυξητικών και αγγειογενετικών παραγόντων, το οξειδωτικό stress, και την διαταραχή της ανοσορρύθμησης *(T-regulatory cells*). Η παραγωγή και εναπόθεση **κολλαγόνου** έχει ως αποτέλεσμα την δομική βλάβη (*remodeling*) των περιφερικών μονάδων ανταλλαγής των αερίων με συνοδό πάχυνση της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης κα τελικό αποτέλεσμα την υποξυγοναιμία.

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση χαρακτηρίζεται κλινικά από **χρόνιο ξηρό βήχα**, και προοδευτικά εξελισσόμενη **δύσπνοια** κατά την κόπωση σε δύσπνοια ηρεμίας. Αντικειμενικά ανευρίσκονται οι χαρακτηριστικοί **τελοεισπνευστικοί λεπτοί μη μουσικοί ρόγχοι στις βάσεις των πνευμόνων** (*velcro*), οι οποίοι ανευρίσκονται νωρίς στην πορεία της νόσου και πρέπει να αναζητώνται επισταμένως, συχνά δε παρατηρείται

πληκτροδακτυλία. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρείται βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια, κεντρική κυάνωση και σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας (οιδήματα κάτω άκρων), που απαιτούν χρόνια κατ'οίκον οξυγονοθεραπεία.

Ο συνήθης **αιματολογικός και βιοχημικός** έλεγχος δεν είναι ειδικός, ενώ στον **ανοσολογικό** έλεγχο μπορεί να ανευρίσκεται ασθενώς θετικός τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων και ρευματοειδής παράγοντας. Η **ακτινογραφία θώρακος** αναδεικνύει μείωση του όγκου των πνευμόνων με διάχυτες δικτυωτές σκιάσεις αμφοτερόπλευρα (εικόνα 1).

Καθοριστικός είναι ρόλος της **υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT)**, η οποία είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με ειδικό πρωτόκολλο χωρίς σκιαγραφικό σε εισπνοή και εκπνοή, καθώς περιορίζει το διαγνωστικό φάσμα, διαχωρίζει τις τυπικές περιπτώσεις που δεν χρειάζεται βιοψία πνεύμονος, συμβάλλει στην πρώιμη διάγνωση, στην μελέτη της έκτασης της νόσου, στην ανάδειξη συνοδών νοσημάτων (π.χ. εμφύσημα), ενώ θέτει τη σωστή διάγνωση στο 60-80% των περιπτώσεων. Τα **κύρια απεικονιστικά ευρήματα** σε αυτή είναι εκείνα του προτύπου της συνήθους διάμεσης πνευμονίας (*usual interstitial pneumonia, UIP*) δηλαδή **δικτυωτές σκιάσεις στην περιφέρεια και στις βάσεις του πνεύμονος, βρογχιολεκτασίες και κυστικές αλλοιώσεις** που μοιάζουν με **κηρήθρα** (*honeycombing*) (εικόνα 2, πίνακας 1). ***Ευρήματα μη συμβατά*** με την συνήθη διάμεση πνευμονία είναι η εντόπιση στα μέσα και ανώτερα πνευμονικά πεδία, η περιβρογχαγγειακή εντόπιση, οι εκτεταμένες αλλοιώσεις θολής υάλου (*ground glass*) σε έκταση μεγαλύτερη από το δικτυωτό πρότυπο, πολλαπλά μικροοζίδια, διάχυτες κύστεις μακριά από τις περιοχές με εικόνα κηρήθρας, εικόνα μωσαϊκού – παγίδευσης αέρα (αμφοτερόπλευρα, σε> 3 λοβούς), και η πύκνωση σε βρογχοπνευμονικό τμήμα ή λοβό (εικόνα 3).

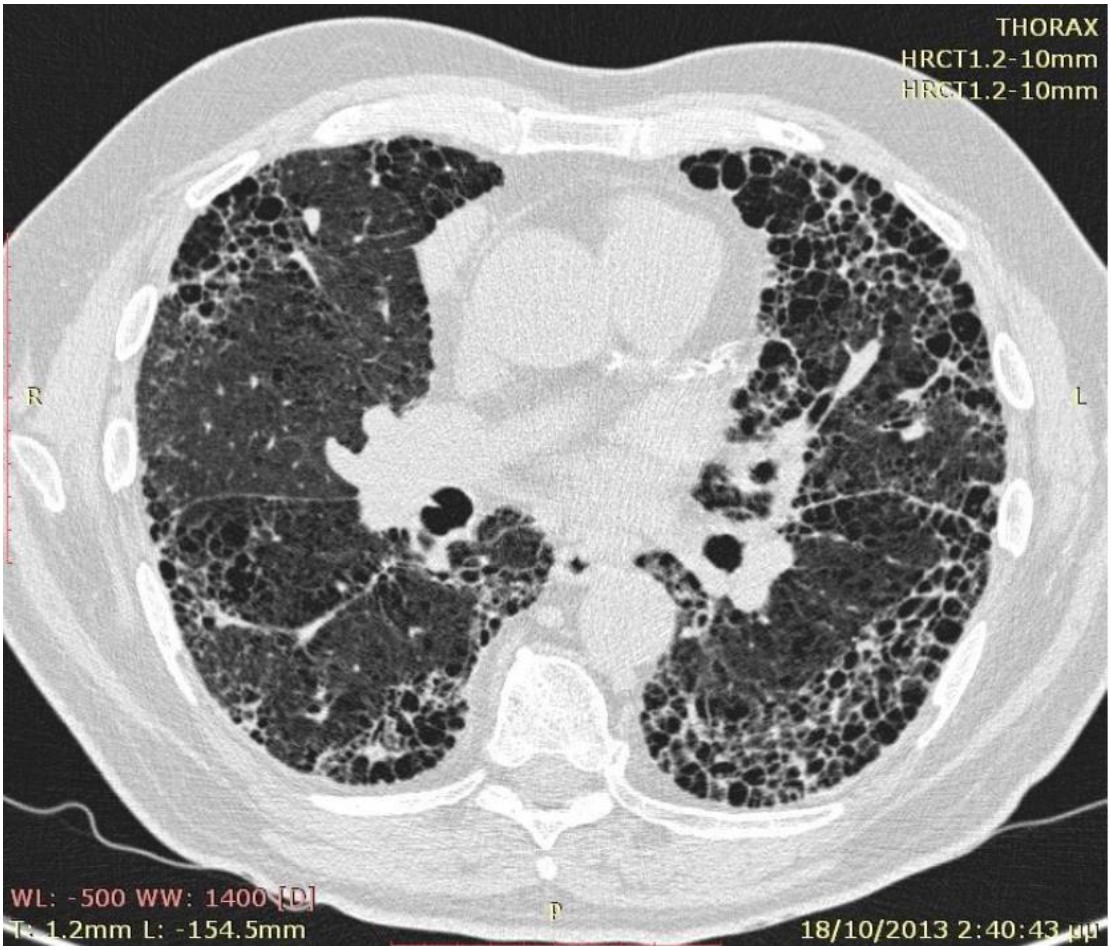
HRCT Criteria for UIP

	UIP Pattern	Possible UIP Pattern
Subpleural, basal predominance	+	+
Reticular abnormality	+	+
Honeycombing (+/- traction bronchiectasis)	+	-
Absence of "inconsistent" features	+	+

Raghu G, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.

Πίνακας 1. Τα κριτήρια της συνήθους διάμεσης πνευμονίας (usual interstitial pneumonia, UIP) τυπικά και πιθανή (possible).

Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος ασθενούς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Παρατηρούνται μικροί πνεύμονες με διάχυτες δικτυωτές σκιάσεις αμφοτερόπλευρα.



Εικόνα 2. Τυπική υπολογιστική τομογραφία πνεύμονος ασθενούς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (*definite usual interstitial pneumonia*, UIP). Παρατηρούνται διάχυτες υποϋπεζωκοτικές δικτυωτές σκιάσεις αμφοτερόπλευρα με παρουσία βρογχεκτασιών από έλξη (*traction bronchiectasis*) και κυστικές αλλοιώσεις τύπου κηρήθρας (*honeycombing*).

Εικόνα 2. Υπολογιστική τομογραφία πνεύμονος ασθενούς με ευρήματα μη συμβατά με το πρότυπο της συνήθους διάμεσης πνευμονίας (usual interstitial pneumonia, UIP). Έκδηλη είναι η παρουσία αλλοιώσεων του τύπου της θολής υάλου (*ground glass*) σε ποσοστό μεγαλύτερο του δικτυωτού (*reticulation*). Το πρότυπο είναι εκείνο της μη ειδικής διάμεσης πνευμονίας (*nonspecific interstitial pneumonia*) σε ασθενή με σκληρόδερμα.

Ο λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού αναδεικνύει περιοριστικό σύνδρομο, με μικρούς όγκους και χωρητικότητες, χαμηλή διάχυση, και η αυξημένη κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου (*P(A-a)O2*). Η δοκιμασία βάδισης έξι λεπτών στον τακτικό έλεγχο παρακολούθησης σχετίζεται με την βαρύτητα και την πορεία της νόσου.

Η **βρογχοκυψελιδική έκπλυση** (*bronchoalveolar lavage, BAL*) η οποία διενεργείται βρογχοσκοπικά μπορεί να είναι απαραίτητη κυρίως για τον αποκλεισμό άλλων ινωτικών παθήσεων, όπως είναι η πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία, οι ρευματικές παθήσεις που προσβάλλουν τον πνεύμονα, η σαρκοείδωση, οι αγγειείτιδες , κλπ.

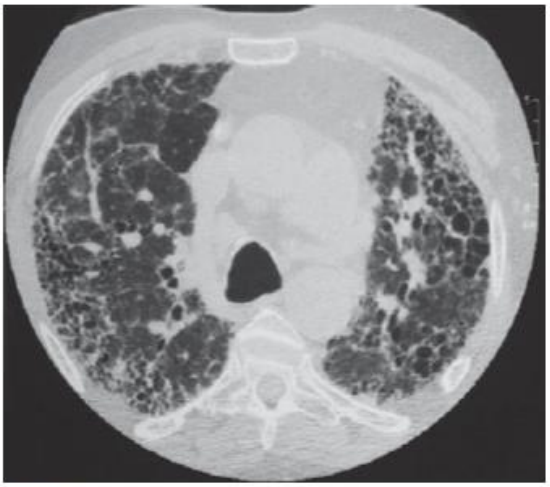
Βιοψία πνεύμονος.

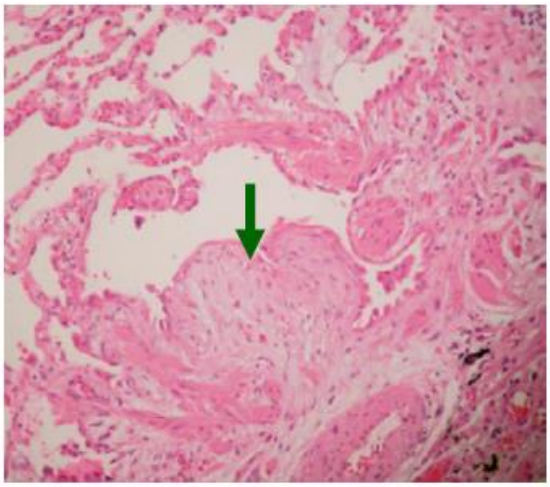
Η **διαβρογχική βιοψία πνεύμονος** και η **κρυοβιοψία** (σε ειδικά κέντρα) καθώς και η **χειρουργική βιοψία** είναι απαραίτητες επί μη τυπικών περιπτώσεων, πρέπει να διενεργούνται μετά από γνώμη ειδικών πνευμονολόγων με εμπειρία στις διάμεσες πνευμονοπάθειες προς αποφυγή ασκόπων επεμβάσεων, και όταν η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει. Προτιμάται πάντοτε η βιντεοσκοπική βιοψία (VATS) από την ανοικτή χειρουργική βιοψία, καθότι είναι το ίδιο επαρκής διαγνωστικά, ενώ ενέχει λιγότερες επιπλοκές.

Ιστολογικά η ΙΠΙ χαρακτηρίζεται από το πρότυπο της συνήθους διάμεσης πνευμονίας με κύρια ευρήματα την χρονική ετερογένεια, την παρουσία ινοβλαστικών εστιών (*fibroblastic foci*), και κυστικών βλαβών (*honeycombing*). Οι εστίες των ινοβλαστών είναι περιοχές ενεργού ινώσεως που έρχεται σε αντίθεση με παραπλήσιες περιοχές ινώσεως από ανενεργές κολλαγόνο (εικόνα 4). Το πρότυπο της συνήθους διάμεσης πνευμονίας από μόνο του δεν είναι διαγνωστικό, καθώς παρατηρείται και σε σειρά άλλων διαμέσων πνευμονοπαθειών που έχουν διαφορετική πρόγνωση και θεραπεία.

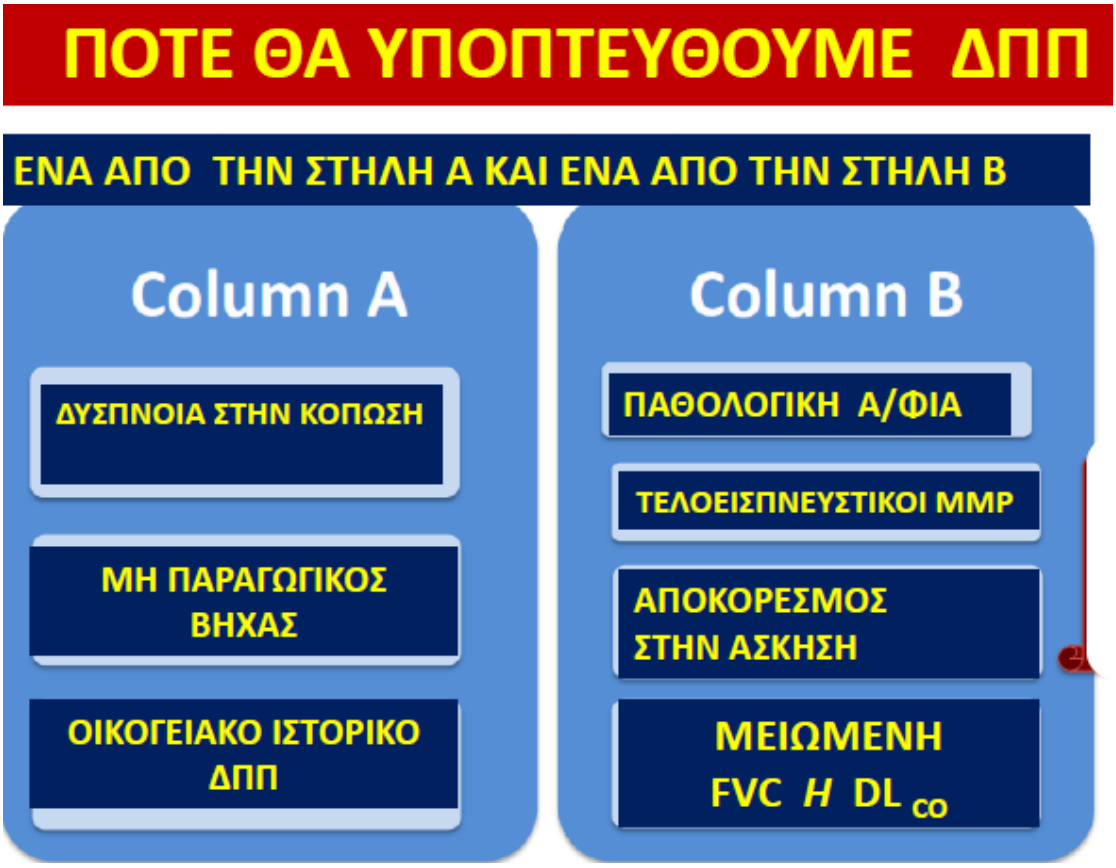
Εικόνα 4. Χαρακτηριστικά ευρήματα από την υπολογιστική ακτινογραφία θώρακα και την ιστολογική εικόνα της βιντεοσκοπικής βιοψίας του πνεύμονος.

(A) HRCT: peripheral and basal predominant reticular abnormalities, honeycombing, traction bronchiectasis, and bronchiolectasis.
(B) VATS biopsy shows UIP: heterogeneous appearance with alternating areas of normal lung, interstitial inflammation, fibrosis, fibroblastic foci and honeycomb change.





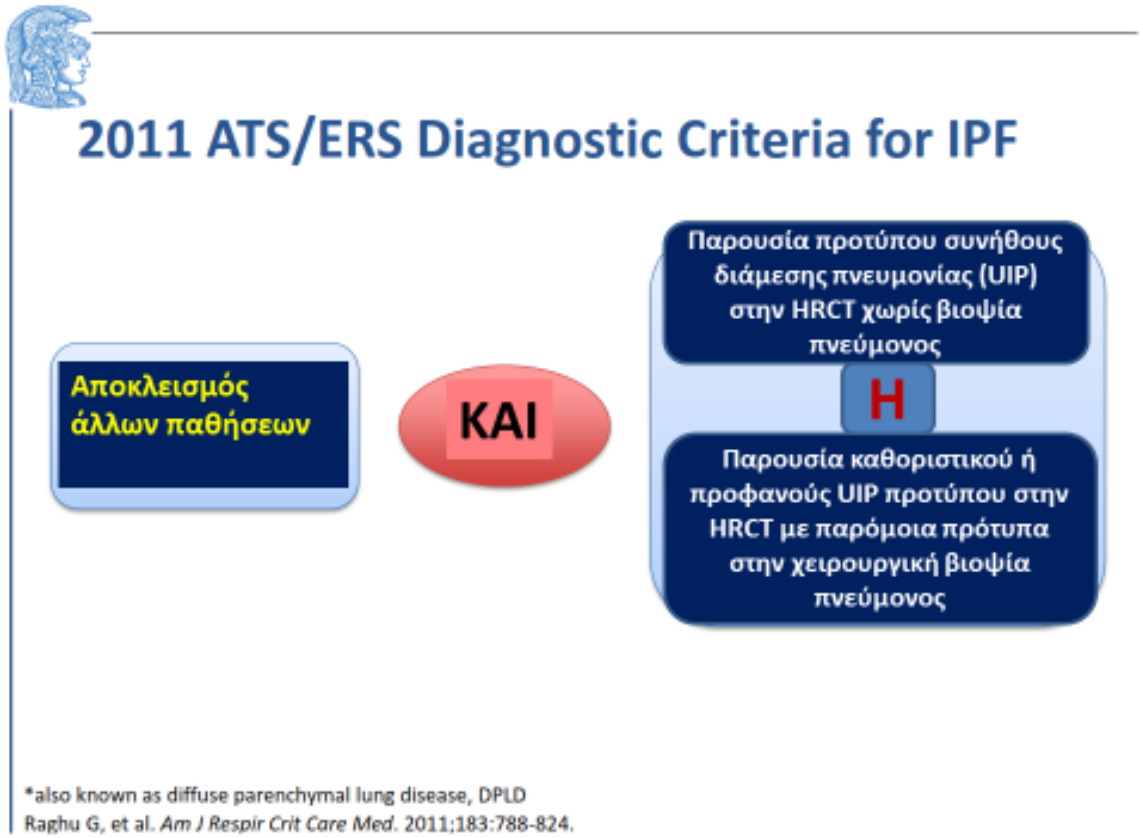
BOUROS D. Editorial. Lancet 2009;374:180-182



Πίνακας 2. Ευρήματα που θέτουν την ισχυρή υπόνοια για την παρουσία διάμεσης πνευμονικής ίνωσης.

Τα διαγνωστικά κριτήρια σύμφωνα με τις τελευταίες (υπό αναθεώρηση) διεθνείς οδηγίες φαίνονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΙΠΙ σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (2011).



Η τελική **διάγνωση** τίθεται μετά από **διεπιστημονικό συμβούλιο** (πνευμονολόγος, ακτινολόγος και παθολογοανατόμος ή και ρευματολόγος) και αποκλεισμό άλλων παθήσεων και παρουσία προτύπου συνήθους διάμεσης πνευμονίας (UIP) στην HRCT χωρίς βιοψία πνεύμονος ή παρουσία καθοριστικού ή προφανούς UIP προτύπου στην HRCT με παρόμοια πρότυπα στην χειρουργική βιοψία πνεύμονος.

Σημαντική είναι η μεγάλη πρόοδος η οποία έχει συντελεσθεί τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της ίνωσης που είχε ως αποτέλεσμα την δημοσίευση διαγνωστικών κριτηρίων και θεραπευτικών οδηγιών από την Αμερικανική και Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία με επιστήμονες από την Αμερική, την Ευρώπη, την Ασία και την Λατινική Αμερική.

Θεραπεία

Αποτέλεσμα της σημαντικής προόδου τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου είναι η πρόσφατη κυκλοφορία ειδικών **αντιινωτικών φαρμάκων** (πιρφενιδόνη, νιντεδανίμπη), ενώ μελετάται ο ρόλος της **γονιδιακής και της κυτταρικής θεραπείας με stem cells**. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή και χημειοθεραπευτικά (αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη) δεν έχει σήμερα θέση καθότι απεδείχθη βλαπτική.

Σε προχωρημένα στάδια της νόσου η **μεταμόσχευση πνεύμονος** σε ειδικά κέντρα παρέχει πενταετή επιβίωση περίπου 50%.

Πρόγνωση

Η μέση **επιβίωση** των ασθενών (πριν την σύγχρονη φαρμακολογική θεραπεία) ήταν περίπου *3-5 χρόνια* από τη διάγνωση, η οποία συνήθως καθυστερεί, είναι δε χειρότερη από εκείνη πολλών κακοηθειών. Σήμερα με την σωστή φαρμακευτική αγωγή η πρόγνωση είναι αρκετά καλύτερη, σύμφωνα και με την δική μας εμπειρία. .

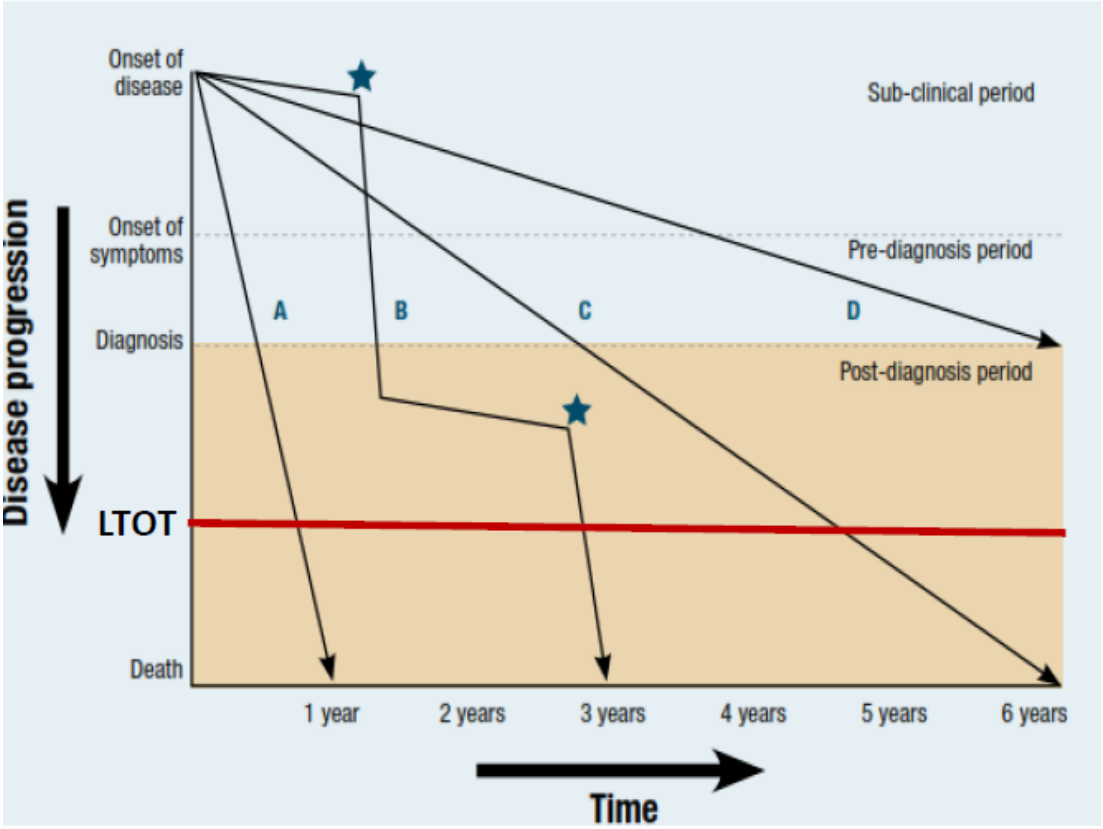
Η πορεία της νόσου δεν είναι η ίδια σε όλους τους ασθενείς. Άλλοι ασθενείς εμφανίζουν ταχεία εξέλιξη και άλλοι βραδεία. Η **τακτικός λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού** βοηθά στην εκτίμηση της πορείας της νόσου. Πτώση της ζωτικής χωρητικότητας (FVC) > 10% και της διαχυτικής ικανότητας (TLco)> 15% είναι **ενδεικτικά επιδείνωσης**. Οι **παροξύνσεις** της νόσου έχουν μεγάλη θνητότητα και μπορεί να συμβούν ακόμη και σε αρχικά στάδια (εικόνα 5). Οι θεραπεία των παροξύνσεων επί του παρόντος είναι εμπειρική.

Οι ασθενείς σήμερα μπορεί να ελπίζουν σε καλύτερες μέρες καθότι η διεθνής επιστημονική κοινότητα καταβάλει εντατικές προσπάθειες για την καλύτερη κατανόηση και διάγνωση της νόσου με την εφαρμογή κλινικών μελετών που αναμένεται να καταλήξουν και σε νεότερες, πλέον αποτελεσματικές, θεραπείες (πίνακας 4).

Άλλα συνοδά νοσήματα

Συχνά οι ασθενείς έχουν και **άλλα συνοδά νοσήματα**, όπως εμφύσημα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, καρκίνο πνεύμονος (10% παθαίνουν από αυτόν), καρδιαγγειακά νοσήματα και πνευμονική υπέρταση,

κατάθλιψη, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, οστεοπόρωση και χρήζουν ειδικής αντιμετώπισης.



Εικόνα 5. Παρίσταται γραφικά η πορεία ασθενούς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Αυτή μπορεί να είναι ταχεία (A) ή βραδεία (D). Η μέση πορεία κυμαίνεται από 3-5 χρόνια (C), η οποία επιμηκύνεται με τα νέα αντιινωτικά φάρμακα. Η παροξύνσεις της νόσου έχουν ως αποτέλεσμα την ταχεία επιδείνωση της νόσου, οι οποίες πολλές φορές έχουν κακή έκβαση.

Πίνακας 4. Οι νέα διεθνής επιτροπή για την εκπόνηση των νέων διαγνωστικών κριτηρίων της ΙΠΙ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, **Bouros** D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 15;183(6):788-824.
2. Bouros D, Tzouvelekis A. Idiopathic pulmonary fibrosis: on the move. Lancet Respir Med. 2014 Jan;2(1):17-9.
3. Tzouvelekis A, Tzilas V, Papiris S, Aidinis V, Bouros D.Diagnostic and prognostic challenges in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A patient's "Q and A" approach. Pulm Pharmacol Ther. 2017;42:21-24.
4. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, **Bouros D**, et al; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Sep 15;188(6):733-48.
5. Tzouvelekis A, Bouros D. Anti-acid treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet Respir Med. 2013;1(5):348-9.
6. Tzouvelekis A, Paspaliaris V, Koliakos G, Ntolios P, Bouros E, Oikonomou A, Zissimopoulos A, Boussios N, Dardzinski B, Gritzalis D, Antoniadis A, Froudarakis M, Kolios G, Bouros D. A prospective, non-randomized, no placebo-controlled, phase Ib clinical trial to study the safety of the adipose derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis. J Transl Med. 2013 Jul 15;11:171
7. Tzouvelekis A, Antoniadis A, Bouros D. Stem cell therapy in pulmonary fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2011 Sep;17(5):368-73.

8. Kotsianidis I, Nakou E, Bouchliou I, Tzouvelekis A, Spanoudakis E, Steiropoulos P, Sotiriou I, Aidinis V, Margaritis D, Tsatalas C, Bouros D. Global impairment of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Jun 15;179(12):1121-30.
9. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jun 15;165(12):1581-6.
10. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes.Chest. 2002, 121(4):1278-89
11. Diagnostic value of BAL lymphocytosis in patients with indeterminate for usual interstitial pneumonia imaging pattern.
12. Tzilas V, Tzouvelekis A, Bouros E, Karampitsakos T, Ntasiou M, Katsaras M, Costabel U, Wells A, Bouros D. Diagnostic value of BAL lymphocytosis in patients with indeterminate for usual interstitial pneumonia imaging pattern. Eur Respir J. 2019;54(5). pii: 1901144.
13. Tzouvelekis A, Gomatou G, Bouros E, Trigidou R, Tzilas V, Bouros D. Common Pathogenic Mechanisms Between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. Chest. 2019;156(2):383-391.
14. Tzilas V, Bouros E, Barbayianni I, Karampitsakos T, Kourtidou S, Ntassiou M, Ninou I, Aidinis V, Bouros D, Tzouvelekis A. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Pulm Pharmacol Ther. 2019;55:17-24.
15. Kolilekas L, Papiris S, Bouros D. Existing and emerging treatments for idiopathic pulmonary fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2019;13(3):229-239.
16. Bouros D, Tzilas V, Tzouvelekis A. Diagnostic guidelines for IPF: when art meets science. Lancet Respir Med. 2018;6(11):812-814.
17.