

# A diffúz krónikus parenchymás tüdőbetegségek korszerű klinikoradiológiai-patológiai szemlélete

Szolnoki Erzsébet, Dévényi Katalin, Dankó Enikő, Dezső Balázs,  
Szilasi Mária

A szerzők munkájukban a diffúz interstitialis tüdőbetegségek megjelenési formáit tekintik át. A klinikai képen túl, az utóbbi tíz év alatt szerzett újabb ismeretek alapján nagy hangsúlyt fektetnek a radiológiai (ezen belül a nagy felbontású CT-technika) és a patológiai-hisztológiai elemzés adta lehetőségekre. Kiemelik a leggyakoribb kór-képet, az idiopathiás pulmonalis fibrosist, annál is inkább, mert ennek történeti jelentősége is van; megemlítik a lehetséges antifibroticus terápiát is.

**diffúz interstitialis tüdőbetegség,  
idiopathiás pulmonalis fibrosis,  
bronchoalveolaris mosás, HRCT,  
nyílt tüdőbiopszia, videoasszisztált torakoszkópia**

PRESENTATION OF DIFFUSE INTERSTITIAL  
LUNG DISEASES BY THE NEW CLINICO-  
RADIOLOGICAL-PATHOLOGICAL ASPECT

The aim of the authors was to overview the different forms of diffuse interstitial lung disease based on newly established radiological (HRCT) pattern and histopathological analysis beyond the clinical picture. Idiopathic pulmonary fibrosis is emphasized having also historical importance and possible therapeutic antifibrotic interventions are discussed as well.

**diffuse interstitial lung diseases,  
idiopathic pulmonary fibrosis,  
bronchoalveolar lavage, HRCT,  
open lung biopsy, video-assisted thoracoscopy**

dr. Solnoki Erzsébet (levelező szerző/correspondent), dr. Dankó Enikő:

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Számú Belgyógyászati Klinika/  
University of Debrecen, Medical and Health Science Center, 3rd Department of Internal Medicine,  
H-4004 Debrecen, Móricz Zsigmond körút 4. E-mail: solnoki@iibel.dote.hu;

dr. Dévényi Katalin: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,  
Radiológiai Klinika/University of Debrecen, Medical and Health Science Center,  
Department of Radiology; Debrecen

dr. Dezső Balázs: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet/  
University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Department of Pathology;

dr. Szilasi Mária: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Tüdőgyógyászati Klinika/  
University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Department of Pulmonology; Debrecen

Érkezett: 2003. szeptember 3. Elfogadva: 2003. október 9.

**A** XX. század utolsó 10 évében a diffúz tüdőbetegségekről szerzett ismeretek robbanásszerű növekedése figyelhető meg. A különböző entitások definiálhatósága ma sokkal precízebb, mint korábban volt. A komplex klinikoradiológiai-patológiai (CRP) megközelítés, a diagnózist nagymértékben segítő HRCT-technika új alcsoportok bevezetését tette lehetővé. A némenklatúra is átalakult tartalmilag, az interstitialis tüdőbetegség megjelölés ma inkább a parenchymás tüdőbetegség fogalmát jelenti (1), jelez-

ve, hogy a betegség nemcsak az interstitiumban, de az alveolusokban és a bronchiolusokban is – akár egy időben – zajlik. A diagnosztika szempontjából hasznos a bronchoalveolaris mosás (BAL) és a biopsziás mintavétel, annál is inkább, mert azonos HRCT-kép mögött különböző súlyosságú, variábilis szövettani elváltozás állhat.

A diffúz parenchymális tüdőbetegségek (diffuse interstitial lung diseases, DILD) két nagy csoportra oszthatóak:

1. Ismert etiológia: infektív ágensek, környezeti és foglalkozással kapcsolatos szerves anyagok, porok (coniosisok) vagy szerves vegyületek (hiperszenzitív pneumonitis), gyógyszerek, toxikus gázok, gőzök, sugárkezelés okozta kórképek. Idetartoznak a poliszisztémás autoimmun betegségek (scleroderma, rheumatoid arthritis, polymyositis/dermatomyositis, Sjögren-szindróma, szisztémás lupus erythematosus, vasculitisek).

2. Ismeretlen etiológia: ebbe a csoportba sorolják az idiopathiás interstitialis pneumoniákat (IIP), a granulomás betegségeket (sarcoidosis), a lymphangioleiomatomyomatosis (LAM), a pulmonalis Langerhans-sejtes histiocytosis X-et, az eosinophil pneumoniát, a microlithiasis alveolarist, az alveolaris proteinosist, az amyloidosist, az öröklődő kórképeket (sclerosis tuberosa, neurofibromatosis).

A két csoport között nem éles a határ; előfordulhat, hogy az idiopathiásnak gondolt pulmonalis folyamat mögött például előzetesen lezajlott vírusinfekció állt (2), de a diagnózis idején a vírus vagy az ellene termelt antitestek nem mutathatók ki, és már csak a valamelyik antigénje által elindított, perzisztáló gyulladáshoz, illetve fibrosishoz vezetett folyamatot látjuk. Az is előfordul, hogy az ismert etiológiájú betegséget interstitialis pneumonia előzi meg, akár évekkel, például a rheumatoid arthritis vagy a polymyositis esetében.

Az idiopathiás interstitialis pneumoniák (IIP) heterogén csoportot képeznek, a ritka betegségek közé tartoznak. Közülük a legjobban tanulmányozott és a leggyakoribb az idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF). Ezért ezt kiemelten tárgyaljuk. A többi entitás leginkább szövettani megjelenésében tér el az IPF-től.

## Idiopathiás pulmonalis fibrosis

Ez a kórkép az idiopathiás interstitialis pneumoniák leggyakoribb formája (3). A diffúz interstitialis fibroticus folyamat fogalma először a német *Rindfleisch* leírásában található; 1907-ben *Sandoz* két eset kapcsán számolt be diffúz tüdőfolyamatról. Ezt követően *Hamman* és *Rich* 1944-ben négy beteg esetében írt le gyorsan progrediáló, alveolaris és bronchiolaris epithelsejt-hyperplasiával, illetve -necrosissal, hialinmembrán-formációval jellemzett betegséget (4–6). *Potter* és *Grant*, illetve 1964-ben *Livingstone* mutattak rá a betegség lassú kezdetére és krónikus jellegére (7). Szintén 1964-ben *Scadding* használta először a fibrotizáló alveolitis kifejezést és írta le a kórképet, az angolszász irodalom ma is az általa bevezetett terminust használja (CFA) (8). Az amerikai irodalom *Liebow* leírása alapján ma az idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF) megjelölést használja (9). 1994-ben *Wallace* és munkatársai írtak le krónikus fibrotizáló alveolitis betegek szérumban keringő, IgG típusú autoantitesteket, amelyek a tüdőbiopsziás szöveti extractumban a 70-90 kDa molekulatömegű proteinekkel reagáltak (10). E proteinek szoros asszociációt mutattak az alveolusokat fedő sejtekkel (proliferáló alveolaris II. tí-

### RÖVIDÍTÉSEK

ACE: angiotenzin-konvertáló enzim.  
 AIP: akut interstitialis pneumonia.  
 Alpha-SM (alpha smooth muscle):  $\alpha$ -simaizom.  
 AMDGF: alveolaris macrophag eredetű növekedési faktor.  
 ANA: antinukleáris antitest.  
 Anti-dsDNA: kettős szálú DNS elleni antitest.  
 ARDS (adult respiratory distress syndrome): felnőttkori respirációs distressz szindróma.  
 ATS (American Thoracic Society): Amerikai Mellkas- (gyógyászati) Társaság.  
 BAL: bronchoalveolaris mosás.  
 BIP: bronchiolitis obliterans interstitialis pneumoniával.  
 BOOP (bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia): bronchiolitis obliterans szervülő pneumoniával.  
 CFA: cryptogen fibrotizáló alveolitis.  
 COP (cryptogen organizing pneumonia): cryptogen szervülő pneumonia.  
 COX-2: ciklooxygenáz-2.  
 DAD: diffúz alveolaris károsodás.  
 DILD (diffuse interstitial lung diseases): diffúz interstitialis tüdőbetegségek.  
 DIP: deszkvamatív interstitialis pneumonia.  
 DLCO: diffúziós (CO) kapacitás, hemoglobintartalom korrigálva.  
 ERS (European Respiratory Society): Európai Tüdőgyógyászati Társaság.  
 FEV<sub>1</sub>: a forszírozott kilégzési volumen 1 s-ra számított értéke.  
 FGF: fibroblast-növekedési faktor.  
 FVC: forszírozott vitálkapacitás.  
 GIP: óriássejtes (giant cell) interstitialis pneumonia.  
 Ground glass: tejüveg (-opacitás).  
 Honeycombing: lépesmész-tüdő.  
 HRCT (high resolution computed tomography) nagy felbontású CT.  
 IFN- $\gamma$ : interferon- $\gamma$ .  
 IGF-1: inzulinszerű növekedési faktor.  
 IIP: idiopathiás interstitialis pneumonia.  
 IL-1: interleukin-1.  
 IL-8: interleukin-8.  
 IPF: idiopathiás pulmonalis fibrosis.  
 LDH: laktátdehidrogenáz.  
 LIP: lymphocytás interstitialis pneumonia.  
 mRNS: messenger RNS.  
 NSIP: nem specifikus interstitialis pneumonia.  
 OLB (open lung biopsy): nyitott tüdőbiopszia.  
 PDGF: thrombocytá növekedési faktor.  
 PMN: polimorfonukleáris sejtek.  
 RB/ILD-respiratoricus bronchiolitishez társuló interstitialis tüdőbetegség.  
 SLE: szisztémás lupus erythematosus.  
 TGF- $\beta$ : transzformáló növekedési faktor- $\beta$ .  
 TNF- $\alpha$ : tumornekrózis-faktor- $\alpha$ .  
 UIP: szokványos (usual) interstitialis pneumonia.  
 VATS (video-assisted thoracoscopy): videoasszisztált torakoszkópia.  
 VC: vitálkapacitás.

pusú sejtek), illetve immunkomplexeiket is detektálták. Ezeknek az autoantitesteknek a jelentőségét nem tudták megmagyarázni a betegség súlyosságának, stádiumának, prognózisának, illetve a terápiára adott válaszkészségnek a megítélésében. A korábban más szerzők által leírt hypergammaglobulinaemia, keringő immunkomplexeik, antinukleáris faktor (ANA) és reumafak-

## Az idiopathiás interstitialis pneumoniák közül a leggyakoribb az idiopathiás pulmonalis fibrosis.

tor, valamint hepatitis C-vírus elleni antitest (28%), illetve a topoizomeráz II elleni antitest (38%) alapján a perzisztáló – celluláris és humorális – immunológiai folyamat jelentőségét hangsúlyozták (10–13). Emellett a szövettani kép variabilitását is kiemelték ezekben a körképben (14). Az epidemiológiai adatok (Új-Mexikó) alapján, bár precíz értékek nem ismertek, az incidencia 10,7 férfi/100 000 lakos/év, illetve 7,4 nő/100 000 lakos/év. A prevalencia 3-6 eset/év/100 000 lakos. A mortalitási adatok szerint az Egyesült Királyságban, Wales és Anglia iparilag fejlett területein, illetve az Egyesült Államokban a nyugati és a délkeleti államokban a legmagasabb a halálozási arány. Figyelemre méltó, hogy ez az arány évről évre nő (3, 15). Hazai pontos adatok nem ismertek. A betegek 10%-ánál más kötőszöveti betegség is fennáll, gyakran rheumatoid arthritis.

### Etiológia

Az újabb, Nagy-Britanniából származó eredmények ismeretében a fő etiológiai faktornak a környezeti tényezőket tekinthetjük; Britton és munkatársai mindezt arra alapozzák, hogy a XX. században jelent meg ez a körkép. Az elmúlt évtizedben számos más potenciális oki tényezőt sikerült feltárni (3). A feltételezett kiváltó okok a következők:

- dohányzás: inkább súlyosbító tényezőként szerepel;
- genetikai és öröklött faktorok (ismert az idiopathiás pulmonalis fibrosis familiáris formája, ez autoszomális domináns öröklődésű, változatos penetranciával; a nők és férfiak egyformán érintettek). A 14-es kromoszómán lévő  $\alpha$ -1-antitripszin-gátlásért felelős allél és az idiopathiás pulmonalis fibrosis társulását írták le (16).

A fertőző ágensek – Epstein–Barr-vírus, hepatitis C-vírus, cytomegalovírus, herpes simplex vírus, parainfluenza 1-3, kanyaró, HIV-1, illetve atípusos kórokozók (*Mycoplasma*, *Legionella*) –, a foglalkozási expozíció (réz, ólom, acél, kadmium, króm, szerves oldószerek, fapor, textil- és homokszemcsék), valamint a gyógyszerek (antidepresszáns-csoport) és a nem megfelelő táplálkozás szerepe még nem egyértelműen tisztázott, ezért nem kerültek be a kritériumrendszerbe.

### Patomechanizmus

Az idiopathiás pulmonalis fibrosis nem tekinthető csupán egy aberráns módon zajló javító- (repair) mechanizmusnak, mert a fibroticus folyamat mellett többnyire perzisztáló és perpetuáló gyulladás és szövétkárosodás is zajlik. Ebben szerepet játszhat egy endogén vagy

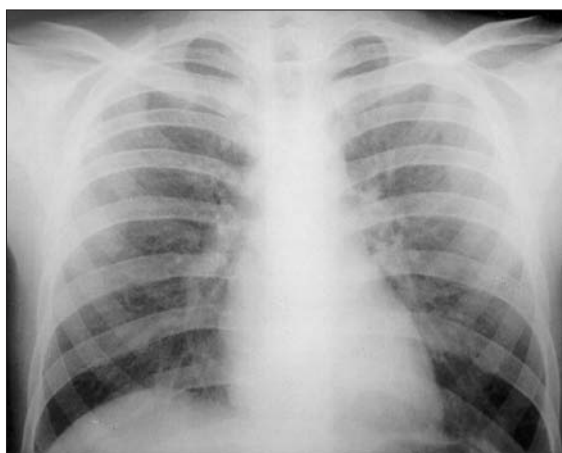
exogén antigén stimulációja. A kollagénszintézis fokozott, az I-es és III-as típusú kollagén aránya megváltozik IPF-ben, a bronchusosó folyadékban (BAL) a prokollagén-III peptid szintje jellemző módon magasabb (15). Kimutatható a COX-2 enzim defektusa, illetve a glutation szintje is alacsonyabb az alveolaris felszint fedő folyadékfilmben (15). A T-lymphocyták (idiopathiás pulmonalis fibrosisban Th2-es citokinválasz jellemző) és a histiocyták mellett az utóbbi időben az aktivált alveolaris macrophagok kerültek a figyelem előterébe; számos faktor révén befolyásolják a fibroblastsejtek működését [például: a thrombocytá növekedési faktor (PDGF), az alveolaris macrophag növekedési faktor (AMDGF), a transzformáló növekedési faktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), a tumornekrózis-faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1), a fibroblast növekedési faktor (FGF), az endothelin-1 (ez egyben vaso- és bronchoconstrictor, illetve mitogén is, expressziója IPF-ben fokozott) peptid révén] (15, 17). A PDGF és az IL-8 (megnövekedett az IL-8 mRNS-expressziója) kemotaktikus hatású a polimorfonukleáris (PMN) sejtekre, amelyek – a szabad gyökök és a proteázai révén – tovább fokozzák a parenchymakárosodást. Az alveolaris macrophagok  $\alpha$ -SM-pozitivitást mutatnak ( $\alpha$ -SM: alpha smooth muscle,  $\alpha$ -simai-zom-aktin), ez a fibroblastok egy alcsoportjára, a myofibroblastokra jellemző (15). Újabb idiopathiás pulmonalis fibrosisos betegek szérumban antivimentin-antitesteket találtak, és szerepet tulajdonítanak nekik a patogenezisben (18). Az eozinofil sejtek szerepéről keveset tudunk. A tüdő fokozatos funkcionális károsodásában leírták az eosinophilok számának növekedését és az általuk szekretált mediátorok lehetséges szerepét (19, 20). A fibrosis kialakulásában a csökkent kollagéndegradáció szerepe szintén felmerül; idiopathiás pulmonalis fibrosisban alacsony a kollagenáz enzim aktivitása. Ugyanakkor felnőttkori respirációs distressz szindrómában (ARDS) 1-2 hét alatt pulmonalis fibrosis alakul ki, ez a későbbi utánkövetés során a túlélőkben már nem észlelhető, a folyamat reverzibilitását jelezve (21). A gastrooesophagealis reflux nagyobb arányban fordul elő idiopathiás pulmonalis fibrosisban. Jelenleg még nem tudják, hogy a pulmonalis fibrosis okoz-e gastrooesophagealis refluxot, vagy a gastrooesophagealis reflux játszik szerepet az idiopathiás pulmonalis fibrosis patogenezisében.

### Klinikai kép, diagnózis

Az idiopathiás pulmonalis fibrosis diagnosztikus kritériumait az ERS/ATS ajánlása (International Consensus Statement) tartalmazza (15, 17, 22). A mellkas-röntgenfelvételen észlelhető jelek (basalis reticularis eltérés, tüdővolumen csökkenése) diagnosztikus találati aránya 48–87% (1. ábra). A HRCT a korai diagnózist teszi lehetővé, a társuló – főként dohányzó betegeknél észlelhető – emphysema kiterjedése is megítélhető. Kimutatták azonban, hogy hisztológiával UIP (usual, az-

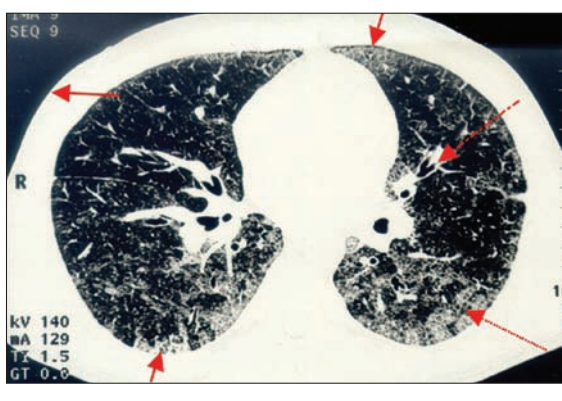
1. ÁBRA

*Idiopathiás pulmonalis fibrosis mellkasröntgenképe*



2. ÁBRA

*Idiopathiás pulmonalis fibrosis mellkas-CT-képe. Jellemzői: tejüveg-opacitás főleg a perifériás területeken (folyamatos nyíl), a reticularis rajzolat fokozódása subpleuralisan, az alsó tüdőmezőkben (pontozott nyíl), subpleuralis lépesmész-szerkezet (szaggatott nyíl), traktiós bronchiectasia (pont-szaggatott nyíl)*



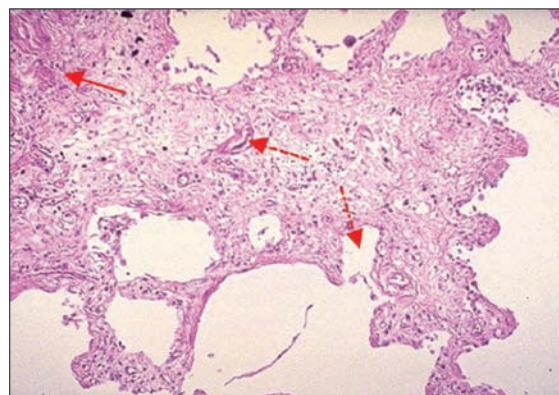
az szokványos interstitialis pneumonia) mintájú idiopathiás pulmonalis fibrosisos betegek  $\frac{1}{3}$ -ánál a HRCT nem mutatott eltérést (3), ez alátámasztja a szövettan szükségességét.

*A diagnózis major kritériumai*

1. A diffúz parenchymalis tüdőbetegség háttérében más ismert ok kizárható (gyógyszer okozta toxicitás, környezeti ártalmak, kötőszöveti betegség).
2. Restriktív ventilációs zavar a légzésfunkció során (csökkent vitálkapacitás, emelkedett  $FEV_1/FVC$  arány), kóros vérgázérték nyugalomban vagy terhelés hatására [emelkedett alveolarerteriális oxigéngradiens ( $P_{(A-a)O_2}$ )], valamint kóros DLCO-érték.
3. Bibasilaris jellegzetes HRCT-kép: reticularis eltérés, traktiós bronchiectasia, tejüveg-opacitás (30%), lépesmész-mintázat (honeycomb) (2. ábra).

3. ÁBRA

*Idiopathiás pulmonalis fibrosis szövettani képe (hematoxin-eozin festés). Normális tüdőterületek, valamint kötőszöveti gyulladással (folyamatos nyíl), fibroticus (szaggatott nyíl) és lépesmész-területek (pont-szaggatott nyíl) váltakoznak*



*A diagnózis minor kritériumai*

1. Ötven év fölötti életkor.
2. Alattomos kezdet, egyéb okkal nem magyarázható, terhelésre fellépő dyspnoe.
3. A betegség fennállása: három hónap vagy régebb óta.
4. Fizikális vizsgálatkor bibasilaris, belégzésben hallható pattogás (crackles).

A klinikai diagnózis a major kritériumok és a minor kritériumok közül legalább három megléte esetén állítható fel.

*Szövettan*

Az idiopathiás pulmonalis fibrosis hisztológiai jellemzői egyeznek a szokványos (usual) interstitialis pneumonia (UIP) esetén láthatókkal, ezt az idiopathiás interstitialis pneumoniák tárgyalásakor részletezzük (3. ábra).

*Bronchoalveolaris mosás*

A képre neutrophilia jellemző, ez jól korrelál a HRCT-n látható reticularis elváltozás kiterjedtségével, a betegség súlyosságával, de a prognózist nem befolyásolja.

*Differenciáldiagnózis*

A szóba jövő, elkülönítendő kórképek a hiperszenzitív pneumonitis, az asbestosis, a sarcoidosis, autoimmun betegségek (különösen az idiopathiás pulmonalis fibrosis úgynevezett akcelerált fázisában a progresszív szisztémás sclerosis, a rheumatoid arthritis), a gyógyszer indukálta pneumonitis, a Hermansky-Pudlak-szindróma.

## Lefolyás és túlélés

Az idiopathiás pulmonalis fibrosis klinikai lefolyását progresszió jellemzi; spontán remissziók nincsenek. A diagnózist követően az átlagos túlélés 2,5–3,5 év. Az ötéves túlélés 30–50% (15). Ismert az idiopathiás pulmonalis fibrosisos betegeknél tüdődaganat társuló fellépése; ennek patogenezise nem ismert, a különböző felmérések a kontrollcsoporthoz képest 9,8–38%-os előfordulásról számolnak be (23).

## Az idiopathiás interstitialis pneumoniák csoportosítása

### Korábbi osztályozás

Liebow és Carrington 1969-ben az idiopathiás interstitialis pneumoniát hisztológiai kritériumok alapján öt kategóriába osztották (9, 17). Ezek a csoportok a következők voltak: szokványos (usual) interstitialis pneumonia (UIP), deszkvamatív interstitialis pneumonia (DIP), bronchiolitis obliterans interstitialis pneumoniával (BIP), lymphocytás interstitialis pneumonia (LIP), óriássejtes interstitialis pneumonia (GIP).

Ezt követően a BIP fogalmát a nyolcvanas évek közepétől a bronchiolitis obliterans organizing (szervülő) pneumoniával, azaz a BOOP váltotta fel. A patológiai leírások finomításával ma már a BOOP klinikopatológiai fogalma is módosult (24). Az idiopathiás BOOP [szinonimájaként a cryptogen organizing pneumonia-COP is használatos (25)] a kis légutak szintjén zajlik; proliferatív bronchiolitis (a granulációs szövet excesszív felszaporodásával) jellemzi, érintettek a ductusalveolarisok is, és a környező alveolaris térben krónikus gyulladás zajlik. A bronchiolitis obliterans a bronchiolusok hegesedő elváltozásához, konstriktív obliteratív bronchiolitis kialakulásához vezet (25, 26). Az óriássejtes interstitialis pneumoniáról kiderült, hogy hisztológiai ekvivalense a nehézfém-pneumoconiosisnak, ezért a későbbiekben ezt a fogalmat elvetették. Az extrém ritka idiopathiás lymphocytás interstitialis pneumonia fogalmát azonban meghagyták.

Müller és Katzenstein a fentiek meghagyásával újabb fogalmakat vettek be a klasszifikációba. Ezek voltak: az akut interstitialis pneumonia (AIP), a nem specifikus interstitialis pneumonia (NSIP) és a respiratoricus bronchiolitisszel társult interstitialis tüdőbetegség (RB-ILD).

### Új besorolás

Ma az idiopathiás interstitialis pneumoniákat (IIP) a 2000-ben és 2002-ben közzé tett ajánlás szerint (15, 22) előfordulási gyakoriságuk sorrendjében a következő módon csoportosítjuk:

1. Usual (szokványos) interstitialis pneumonia (UIP), klinikailag: idiopathiás pulmonalis fibrosis.
2. Nem specifikus interstitialis pneumonia (NSIP).

3. Bronchiolitis obliterans organizing (szervülő) pneumonia (BOOP).
4. Diffúz alveolaris károsodás (DAD).
5. Respiratoricus bronchiolitisszel társult interstitialis tüdőbetegség (RB/ILD).
6. Deszkvamatív interstitialis pneumonia (DIP) (15, 17).
7. Lymphocytás interstitialis pneumonia (LIP) (22).

### Klinikai kép

A tünetek akut/szubakut vagy krónikus formában zajló pneumoniára jellemzőek; ennek megfelelően súlyosságuk változó: leggyakrabban terhelésre fellépő nehézlégzés (esetleg légzési elégtelenség), láz vagy hőemelkedés jelentkezik, emellett az idiopathiás fibrosisnál leírt minor kritériumok fordulhatnak elő. Cor pulmonale, dobverőujj, pulmonalis hypertonia a betegség előrehaladott formájában észlelhető. Polyglobulia nem jellemző. A dohányzás súlyosbítja a tüneteket.

### Diagnózis

A mellkas-röntgenfelvétel csak durva megközelítést tesz lehetővé, segítségével csak a nagyobb kiterjedésű parenchymaelterések (például opacitások), a durva fibrosis (reticularis basalis), illetve a nodularis megjelenés, a bronchusfal-megvastagodás értékelhető.

A HRCT képalkotó technika (nagy felbontású számítógépes rétegfelvétel) bevezetése forradalmasította a parenchymás tüdőbetegségek radiológiai megközelítését (26). A HRCT-minták analizálásával információt nyerhetünk a betegség aktivitásáról. Közülük a tejüveg- (ground glass) opacitás, a mikronodularis és a lineáris-nem septalis forma a leggyakoribb az idiopathiás interstitialis pneumoniák esetében (26). Jellemző, hogy ugyanazon HRCT-eltérés háttérben több szövettani típus is állhat.

*Bronchoalveolaris mosás (BAL):* Főleg a nehezen diagnosztizálható esetekben (például Langerhans-sejtes histiocytosis X), infekció vagy tumor kizárásában, valamint ismeretlen etiológiájú, ritka betegségek felismerésében (például alveolaris proteinosis) (22) nyújt segítséget. Mindazonáltal két minta különíthető el az idiopathiás interstitialis pneumoniák esetében, amelyet

- a) BOOP-minta esetén a CD8+ lymphocyták jelenléte,
  - b) UIP-minta esetén a neutrophilia jellemez (21).
- Tüdőbiopszia* végzése is szükséges a pontos diagnózishoz. [Ma a nyílt tüdőbiopszia helyett a torakoszkópos (VATS: video-assisted thoracoscopy) mintavételt részesítik előnyben.]

*Légzésfunkciós vizsgálat:* Változó súlyosságú restriktív ventilációzavar jellemző (testpletizmográfia). Ha a vitálkapacitás (VC) a referenciaérték 50%-a, pulmonalis hypertonia valószínű (15, 22).

*DLCO:* A hemoglobinra korrigált diffúziós kapacitás csökkent; ez megelőzheti a légzésfunkciós paramé-

terek változását. [Ha csak 45%-a a referenciaértéknek, pulmonalis hypertonia valószínű (15, 22).]

*Astrup-vizsgálat:* A vérgázvizsgálat hypoxaemiát jelez terhelésre, később már nyugalomban is (a ventiláció/perfúzió arány eltolódik) (15, 22).

*Laboratóriumi eltérések:* Nem specifikusak, gyorsult Werstergreen-érték, magas LDH, magas ACE-érték, hypergammaglobulinanemia (a bronchusmosó folyadékban és a szérumban), ANA- és reumafaktor-pozitivitás.

## Entitások

### *Szokványos interstitialis pneumonia*

A leggyakoribb az idiopathiás interstitialis pneumoniák közül.

*Szövevény:* Jellemzi a tüdő szerkezetének destruktója, fibrosissal, gyakran lépesmészerű eltéréssel, elszórtan fibroblastokkal az acinusok involváltságával. Ezeknek az elváltozásoknak a megjelenése variábilis, heterogén, együtt láthatók a még normális tüdőparenchyma-részletekkel. Nincs olyan szövettani jel, amely korrelációt mutat a kezelésre adott választ vagy a prognózist illetően.

*Klinikai diagnózis:* Idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF vagy CFA). A fent ismertetett kritériumok alapján mondható ki a diagnózis.

*HRCT:* Az idiopathiás pulmonalis fibrosis diagnosztikus kritériumainál ismertetett eltérések jellemzik.

### *Nem specifikus interstitialis pneumonia*

A második leggyakoribb szövettani típus. E formát ma előzetes diagnózisnak tekintjük, tehát a betegség további követését, további sorozatvizsgálatok végzését vonja maga után, a definitív diagnózis később derül ki (a kórkép ennek folytán nem osztályozható a felfedezés pillanatában).

*Szövevény:* Az alveolaris fal különböző fokú gyulladós folyamata jellemzi, lymphocytás-plazmasejtes infiltráció (cellularis, exsudatív fázis); a fibroticus fázisban a kötőszövet homogén felszaporodása észlelhető az interstitiumban.

*Klinikai diagnózis:* Elnevezése megegyezik a szövettani mintával. A klinikai lefolyás a fibrosis mértékétől függ, variábilis, gyakori a relapsus.

*HRCT:* Szimmetrikus, basális, subpleuralis, perifériásan elhelyezkedő szabálytalan vonalak, tejüveg-opacitás látható.

### *Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*

*Szövevény:* A bronchiolus terminalis és respiratoricus, valamint az alveolusok szintjén – egységes időbeli megoszlásban – interstitialis fibrosis jelenik meg, enyhe gyulladással.

*Klinikai diagnózis:* Elnevezése: cryptogen organizing (szervülő) pneumonia. Ritkán légzési elégtelenség ala-

kul ki, a betegek a kezelés ellenére meghalnak. Kis részük viszont spontán gyógyul.

*HRCT-eltérések:* Foltos parenchymaeltérések vagy nodulusok láthatók.

### *Diffúz alveolaris károsodás*

Ez a minta felel meg úgy szövettanilag, mint klinikailag a *Hamman* és *Rich* által korábban leírt kórképeknek.

*Szövevény:* Hisztológiailag nem különíthető el az ismert eredetű felnőttkori distressz szindrómától (ARDS). Időben uniform, diffúz megjelenés jellemzi, az exsudatív fázisban interstitialis gyulladás, hialinmembránok, a krónikus fázisban septalis fibrosis, II. típusú pneumocytá-hyperplasia látszik.

*Klinikai diagnózis:* Ismeretlen eredet esetén használatos terminus: akut interstitialis pneumonia (AIP). Előzetesen vírusinfekcióhoz hasonló tünetek jelentkeznek, majd néhány napon belül légzési elégtelenség alakul ki, emiatt a beteg gépi lélegeztetésre szorul; a mortalitási ráta nagy (50% vagy több). A túlélők betegsége krónikus progresszív formába megy át.

*HRCT:* A lobulusokat megkímélő diffúz tejüveg-opacitás mutatható ki, később tractiós bronchiectasia látszik.

### *Respiratoricus bronchiolitis*

*Szövevény:* A respiratoricus bronchiolitis (RB) hisztopatológiai fogalom (dohányzó betegeknél gyakori); foltos elrendezésben intraluminálisan elhelyezkedő, barnapigment-tartalmú macrophagok megjelenése jellemzi. (Gyakran társul centrilobularis emphysemával.) A submucosában és peribronchiolarisan enyhe fibrosis látszik.

*Klinikai diagnózis:* A respiratoricus bronchiolitis az interstitialis tüdőbetegség részeként (RB-ILD) jelenik meg és klinikailag jelentős tünetekkel (fokozódó dyspnoe, köhögés) jellemzett betegségről (RB-ILD) beszélünk. A természetes lefolyás a betegek kis száma miatt még nem ismert.

*HRCT:* Diffúz bronchusfal-megvastagodás, centrilobularis nodulusok, foltos tejüveg-opacitás észlelhető.

### *Deszkvamatív interstitialis pneumonia*

A deszkvamatív elnevezés történetileg onnan ered (*Liebow*), hogy az epithelsejtek leválása lenne a hisztológiai elváltozás lényege.

*Szövevény:* Ma a deszkvamatív interstitialis pneumonia (DIP) felfogható úgy, mint az RB-ILD előrehaladott formája, de mégis egy külön entitás; diffúzan (megjelenése nem centrilobularis) és egyformán érinti a tüdőparenchymát. Jellemző – a gyulladós folyamat következtében (plazmasejtes/eozinofilsejtes beszűrődés) – az alveolaris septumok megvastagodása, valamint az intraalveolarisan látható, barna pigmentet tartalmazó macrophagok.

*Klinikai diagnózis:* Klinikai szempontból is van hasonlóság az RB-ILD és a DIP forma között.

*HRCT:* Az alsó tüdőmezőkben, perifériás elhelyezkedésű tejüveg-opacitás, reticularis vonalak láthatók.

### *Lymphocytás interstitialis pneumonia*

*Szövevény:* Hisztogenezis szempontjából a LIP a diffúz pulmonalis lymphoid hyperplasia variánsának tekinthető, amely döntően interstitialis elváltozásokkal jár. Alveolaris septalis plazmasejtes, hisztiocitás beszűrődés, II. típusú pneumocytahyperplasia. Lymphoid folliculusok, nem nekrotizáló granulomák is előfordulnak.

*Klinikai diagnózis:* Elnevezése megegyezik a szövettani mintával. Az idiopathiás LIP igen ritka, e forma ritkán megy át fibrosisba.

*HRCT:* Diffúz, centrilobularis nodulusok, septalis és bronchovascularis megvastagodás, vékony falú ciszták, tejüveg-opacitás látható.

Érdemes megjegyezni, hogy a nem specifikus interstitialis pneumonia és a BOOP (bronchiolitis obliterans szervülő pneumoniával) képe a szövettani mintában egyszerre is előfordulhat (21). A diffúz alveolaris károsodás, a nem specifikus interstitialis pneumonia és a BOOP esetében a bronchusmosó folyadékban CD8+ lymphocyták (BOOP-minta) találhatóak. Deszkvamatív interstitialis pneumonia, illetve szokványos interstitialis pneumonia esetében neutrophilia (UIP-minta) látszik.

## Prognózis

A klinikailag akut/szubakut formák közül a hisztológiailag diffúz alveolaris károsodás képét mutató esetek prognózisa rossz. A nem specifikus interstitialis pneumonia és a BOOP-minta viszonylag kedvező lefolyásúnak mondható. A klinikailag krónikus formák rossz prognózisúak, szövettanilag a deszkvamatív interstitialis pneumonia és a szokványos interstitialis pneumonia típusba tartoznak (21).

## Terápia

A további terápiás lépések (27, 28) a pontos diagnózis alapján tehetőek meg.

Az idiopathiás pulmonalis fibrosis terápiájába (és ez vonatkozik a többi idiopathiás interstitialis pneumoniára is) a kortikoszteroid szinte azóta beépült, amióta a klinikai gyakorlatba bevezették e szereket (1948). Goldstein és munkatársai – abból kiindulva, hogy az alveolaris macrophagok a lokálisan zajló fibroticus folyamatot is elősegítő renin-angiotenzin rendszer elemeit is termelik –, felvetették az ACE-gátlók antifibroticus terápiás alkalmazásának lehetőségét (29). Az úgynevezett konvencionális terápia a következő:

1. kortikoszteroidok; 2. immunoszuppresszív/citotoxikus szerek (azathioprin, cyclophosphamid); 3. antifibroticus szerek (colchicin, d-penicillamin).

Klinikai vizsgálatok eredményei szerint azok a bete-

gek, akik kortikoszteroidterápiában részesültek, hosszabb túlélést mutattak, mint azok, akiket nem kezeltek (15). A responderek aránya 10–30%; gyakoriak a relapsusok. Empirikusan általában prednizolon adását kezdik el, napi egyszeri 0,5 mg/ttkg-os dózisban, per os, négy hétig; ezt követően naponta 0,25 mg/ttkg nyolc hétig, per os; utána a dózist fokozatosan csökkentik naponta 0,125 mg/ttkg adagra.

Minden dóziscsökkentésnél fel kell mérni a klinikai és radiológiai reakciókat. Leírták, hogy a kortikoszteroidterápiára adott választ pozitívan befolyásolja a tüdőbiopszián látható aktív gyulladás, a női nem, a fiatalabb életkor, a kisebb mértékű dyspnoe és a bronchusmosó folyadék lymphocytosisa. Mindezek alapján a szteroidra adott jó válaszreakció jobb prognózist jósol. Legalább 1–2 évig indokolt adni fenntartó adagban a nem megfelelően reagáló betegeknek.

A leggyakrabban alkalmazott második szer a cyclophosphamid [2 mg/ttkg, majd fokozatosan emelve a maximális adagra, amely 150 mg/nap per os (hetente emelve 25 mg-mal)]. Másik lehetőség az azathioprin, 2–3 mg/ttkg/nap adagban (ezt emeljük a maximális adag eléréséig). A responderek aránya 15–50%. Indokolt az adásuk a szteroid-nonrespondereknek, a szteroid mellékhatásainak észlelésekor, illetve a szteroid adása szempontjából nagy kockázatú betegeknek (70 év fölött, súlyos diabetes mellitus esetén, hipertóniában, osteoporosisban, illetve ha az anamnézisben ismert pepticus fekély szerepel). Az azathioprinról bizonyosodott, hogy biztonságosabb és jobban tolerálható, mint a cyclophosphamid. A kezelésre adott válaszok különbözőek, de azok a betegek, akik a korábbi, inkább celluláris fázisban vannak, jobban javulnak kortikoszteroid, citosztatikus vagy kombinált terápia hatására.

Csak kevés tanulmány foglalkozott az idiopathiás pulmonalis fibrosisban szenvedő betegeknek alkalmazott cyclosporin hatásaival. Ezeket a szereket általában akkor vonják be a terápiába, amikor a betegek nem reagálnak a kortikoszteroidra, vagy a súlyos mellékhatások miatt szteroid nem adható (15).

A colchicin (0,6 mg naponta 1–2 alkalommal, per os) csökkenti az alveolaris macrophagból a fibronectin és az AMDGF felszabadulását. Gátolja a sejtreplicációt azáltal, hogy kötődik a tubulinhoz; talán gátolja a polymorphonuclearis sejtek citokinfelszabadítását. A colchicin legalább olyan hatásos, mint a kortikoszteroid, de jóval kevesebb a mellékhatása, ezért sokan az idősebb IPF-es betegeknek ezt ajánlják. Az interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) egy másik lehetséges antifibroticus ágens. Az IFN- $\gamma$ -ról tudott, hogy regulálja a proteinszintézist, valamint a macrophagok és fibroblastok proliferációját is. Az Egyesült Államokban egy most folyó vizsgálatban  $\beta$ -interferont alkalmaznak, remélhetőleg a közeljövőben eredményeket is nyilvánosságra hoznak (17). Egy orális antifibroticus ágens, a pirfenidon mostanában tesztelték igen előrehaladott idiopathiás betegben. A pirfenidon javította a légzésfunkciós eredményeket és alacsony toxicitása miatt a betegek is jól tolerálták. A TNF- $\alpha$  termelődését gátol-

ja transzlációs szinten, de kimutatták kedvező hatását a TGF- $\beta$ -ra is (30). A hakfuginon gátolja a kollagénszintézist; az antifibroticus szerek közé tartozik még a suramin – profibroticus citokininhibitor –, a prosztaglandin E<sub>2</sub> – ez a kollagéntermelést gátolja – és a relaxin (ez pedig növeli a prokollagenázszintet) (15). A gyulladásszerű sejtekből felszabaduló reaktív oxigénradikálok szerepet tulajdonítanak az IPF patogenezisében. Az N-acetil-L-cisztein a glutation prekursora; antioxidáns hatású, jól tolerálható, adjuváns terápiaként alkalmazható. Japán szerzők mutatták ki, hogy a foszfolipáz-A<sub>2</sub>-t kódoló gén diszruptiója egérmodellben szignifikánsan csökkentette a bleomycin indukálta proinflammatorikus eikozanoidok termelését, s ennek alapján felvetik az újabb terápiás alkalmazás lehetőségét. A niacin (állatmodellben gátolta a fibrosis kialakulását) és a taurin (természetes szabad aminosav) is az újabban alkalmazható gyógyszer csoport tagjai (15). Az idiopathiás pulmonalis fibrosis terápiajában a jövő

reményesei lehetnek az alkalmazott adhéziós molekulák elleni antitestek (15). Végző stádiumban lévő betegeknél (ha az optimális gyógyszeres terápia mellett romlott a klinikai, fiziológiai, radiológiai status, illetve megfelelnek az előírt kritériumoknak) tüdőtranszplantáció kísérelhető meg (31). Ma a várakozási idő két év, a féloldali tüdőátültetést preferálják.

## Összefoglalás

Az utóbbi tíz év irodalmi anyagának áttekintése során lehetőségünk nyílt a diffúz, interstitialis tüdőbetegségek klinikai, radiológiai és patológiai alcsoportjainak jobb megismerésére. Ez a megközelítés lehetővé teszi a klinikus számára a domináló patofiziológiai eltérés megállapítását, értékelheti és megállapíthatja a betegség súlyossági fokát, aktivitását és így jobban megítélheti a prognózist. Az antifibroticus terápia ma még empirikus.

## IRODALOM

1. du Bois RM, Turner-Warwick M. Diffuse parenchymal lung disease. In: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ (eds). *Respiratory Medicine 2<sup>nd</sup> Edn. London: WB Saunders; 1995. p.1365-75.*
2. Totani Y, Demura Y, Ameshima S, Miyamori I, Ishizaki T. A case of lymphocytic interstitial pneumonia with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus in which human herpes virus-6 infection was suspected pathogen. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2001;10:763-9.*
3. Britton J, Hubbard R. Recent advances in the aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Histopathol 2000;37:387-92.*
4. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs trans. *Am Clin Climatol Assoc 1935;51:154-63.*
5. Rindfleisch E. Zbl. *Allg Path Anat 1897;8:864.*
6. Sandoz E. Über zwei fälle von Fotaler Bronchektasie. *Beitr Pathol Anat 1907;41:495-596.*
7. Livingstone JL, Lewis JG, Reid L, Jefferson KE. Diffuse interstitial fibrosis a clinical, radiological, pathological study based on 45 patients. *Q J Med 1964;33:71-103.*
8. Scadding JG. Fibrosing alveolitis. *Brit Med J 1964;2:686.*
9. Liebow AA. Carrington alveolar diseases. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, Lemay M (eds.). *Frontiers in pulmonary radiology. New York: Grune and Stratton; 1967.*
10. Wallace WAH, Roberts SN, Caldwell H. Circulating antibodies to lung proteins: in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax 1994;49:219-34.*
11. Cherniack RM. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, interstitial pulmonary fibrosis and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis 1990;141:5169-93.*
12. Haslam PL, Thompson B, Mohammed I, Townsend PJ, Hodson ME, Holborow EJ, et al. Circulating immune complexes in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Clin Resp Immunol 1979;37:381-90.*
13. Turner-Warwick M, Doniach D. Auto-antibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ 1965;1:886-91.*
14. Wallace WAH, Lamb D. Cryptogenic fibrosing alveolitis: a clinicopathological entity. *Current Diagnostic Pathology 1996;3:27-34.*
15. International Consensus Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-64.*
16. Muska AW, Zilko PJ, Mammers P, Kay PH, Kamboh MI. Genetic studies in familial fibrosing alveolitis possible linkage with immunoglobulin allotypes (Gm). *Chest 1986;89:206-10.*
17. Olivieri D, du Bois RM. Interstitial lung diseases. European respiratory monograph. *European Respiratory Society Journals Ltd.; 2000.*
18. Yang Y, Fujita J, Bandoh S, Ohtsuki Y, Yamadori I, Yoshinouchi T, et al. Detection of antivimentin antibody in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia. *Clin Exp Immunol 2002;128:169-74.*
19. Peterson MW, Monick M, Hunninghake GW. Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. *Chest 1987;92:51-6.*
20. Czifják L, Koncz A, Varga I, Dévényi K, Kumánovics G, Szűcs G. Investigation of the alveolar macrophages and T lymphocytes in 15 patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol 1999;18:357-63.*
21. Nagai S, Kitaichi M, Izumi T. Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med 1998;4:256-60.*
22. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.*
23. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest 2002;121(4):1278-89.*
24. Nagai S, Izumi T. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Curr Opin Pulm Med 1996;25:419-23.*
25. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, Champion P, Fitz Gerald JM. Cryptogen organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore) 1995;74:201-11.*
26. Rémy-Jardin M, Rémy J, Artaud D, Fribourg M, Bonnel F, Copin MC, et al. HRCT – pathologic correlation in chronic diffuse infiltrative lung disease. *Eur Radiol 2001;2:549-557.*
27. Szegegyi Gy, Zeher M, Bakó Gy. *Klinikai immunológia. Budapest: Springer Orvosi Kiadó Kft.; 1998.*
28. Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. *Am Respir Crit Care Med 1995;151:909-14.*
29. Goldstein R, Fine A. Potential therapeutic initiatives for fibrogenic lung diseases. *Chest 1995;108:848-55.*
30. Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel antifibrotic agent pirfenidone suppresses tumour necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur J Pharmacol 2002;446:177-85.*
31. American Thoracic Society. 1998 international guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med 1998;158:335-9.*