

IDIOPATINĖ PLEUROPARENCHIMINĖ FIBROELASTOZĖ

Rūta Saikalytė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Idiopatinė pleuroparenchiminė fibroelastozė (IPPF) yra reta liga, kuriai būdinga visceralinės pleuros ir šalia esančios plaučių parenchimos fibrozė, dažniausiai pažeidžianti viršutines plaučių skiltis. Vienas pirmųjų šią ligą 1992 m. aprašė Amitani, vėliau japonų literatūroje liga pavadinta „Amitani liga“ ir „idiopatine plaučių viršutinių skilčių fibroze“. Šiuo metu vartojamas idiopatinės pleuroparenchiminės fibroelastozės terminas, kuris kilo iš Frankel aprašytų penkių klinikinių atvejų, pastarųjų nebuvo įmanoma priskirti jokiai ligų grupei tuometinėje intersticinių plaučių ligų klasifikacijoje. Dabar IPPFE priskiriama idiopatinė intersticinė pneumonija (IIP) grupei retų ligų klasifikacijoje. Iki šiol literatūroje aprašyta kiek daugiau nei 100 šios ligos atvejų. Pleuroparenchiminės fibroelastozės etiologija nežinoma, tačiau ji dažniau nustatoma po plaučių, kaulų čiulpų, kamieninių ląstelių transplantacijų, taip pat po chemoterapinio gydymo ir po aliuminio silikatų dulkių poveikio. Aprašyta atvejų, kai dažnai pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos galimai turėjo įtakos ligai išsivystyti. Kartais pleuroparenchiminė fibroelastozė nustatoma kartu su kitomis intersticinėmis plaučių ligomis, dažniausiai su idiopatine plaučių fibroze (IPF) ir idiopatine intersticine pneumonija. Idiopatinė pleuroparenchiminė fibroelastozė diagnozuojama, kai nėra nė vienos iš šių ligų.

Klinikiniai simptomai. IPPFE nustatoma įvairaus amžiaus žmonėms – nuo 13 iki 87 m., dažniausiai trečiajame arba šeštajame gyvenimo dešimtmetyje. Šia liga vienodai dažnai serga ir vyrai, ir moterys, tačiau pastebėta, kad moterys serga jaunesnės. Dažniau liga

nustatoma nerūkantiems žmonėms, esant pasikartojančioms kvėpavimo takų infekcijoms. Liga pasireiškia kosuliu, dusuliu fizinio krūvio metu, ilgalaikiu pleuriniu krūtinės skausmu, svorio mažėjimu. Trečdaliui ligonių atsiranda vienos arba abiejų pusių pneumotoraksas, gali atsirasti oro pilvo ertmėje. Sergant šia liga, oras iš pleuros ertmės savaime rezorbuojasi retai.

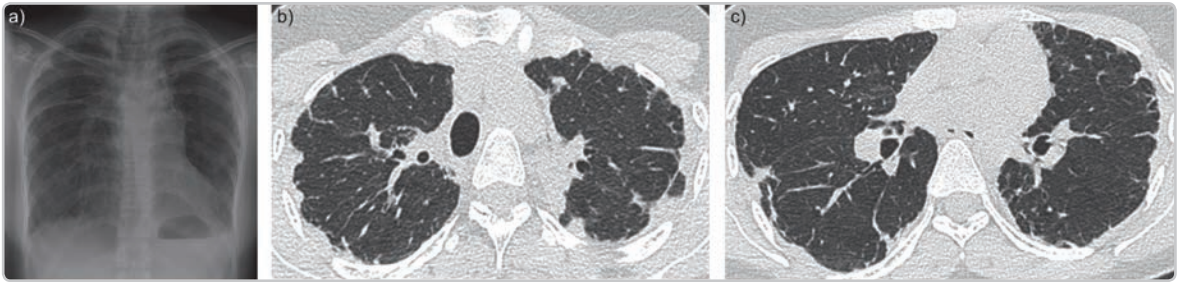
Sergantieji IPPFE dažniausiai yra blogos mitybos, kartais būna „plokščia“ krūtinės ląsta. Ligai progresuojant, krūtinės ląstos deformacija ryškėja, blogėja paciento funkcinė būklė. Plaučių auskultacijos metu karkalų įprastai negirdima. Plaučių funkcijos tyrimu nustatoma restrikcija — tai labai sumažėjusi forsuita gyvybinė plaučių talpa (FVC – angl. *forced vital capacity*) ir šiek tiek mažiau pažeista bendroji plaučių talpa (TLC – angl. *total lung capacity*). Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV₁ – angl. *forced expiratory volume in the first second*) santykis su FVC (Genslerio indeksas) padidėja, taip pat didėnis būna liekamojo tūrio (RV – angl. *residual volume*) ir TLC santykis, galbūt, dėl kompensacinės hiperinfliacijos viršutinėse plaučių skiltyse. Plaučių difuzinė geba (DLCO – angl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*) sumažėja. Ligos pradžioje arterinio kraujo dujų tyrimų rodmenys būna normalūs, kartais matomas polinkis į hiperkapniją, kuri išryškėja esant pažengusiai ligai. 6 min. ėjimo testo metu denatūracijos nustatomos retai.

Moksliniais tyrimais nustatyta, kad padidėja surfaktanto baltymo D (SP—D) ir *Krebs von den Lungen-6* baltymo (KL-6) koncentracija,

rodanti II tipo alveolių pažeidimą. Kartais nustatoma padidėjusi įvairių serumo autoantikūnų koncentracija.

Vaizdiniai tyrimai. IPPFE reikėtų įtarti, kai didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos vaizduose abipus matomi pleuros sustorėjimo plotai ir greta jų esančio plaučių audinio retikuliniai pokyčiai bei fibrozė. Pokyčiai vyrauja viršutinėse skiltyse, yra aiškių ribų. Plyšio formos pleuros pokyčiai tempia plaučių parenchimos pertvarėles, taip patraukdami plaučių šaknis į viršų ir suardydami normalią jų struktūrą. IPPFE būdingas tarpuskiltinės pleuros sutankėjimas,

nedideli konsolidacijos plotai ir plaučių tūrio sumažėjimas. Gali būti matoma cistų ir bulų, jų buvimas susijęs su didesne pneumotorakso rizika. Dėl dažnų kvėpavimo takų infekcijų kai kurias atvejais matomos prasiplėtusios proksimalinės bronchiolės, gali būti bronhektazijų. Šių pokyčių nereikėtų painioti su tempimo bronhektazėmis, kurios dažnai susiformuoja sergant idiopatine plaučių fibroze. Kartais plaučių parenchimos pokyčiai viršutinėse skiltyse primena įprastinę intersticinę pneumoniją (angl. *usual interstitial pneumonia* – UIP) arba nespecifinę intersticinę pneumoniją, o trečdaliui pacientų pokyčių būna ir apatinėse skiltyse.

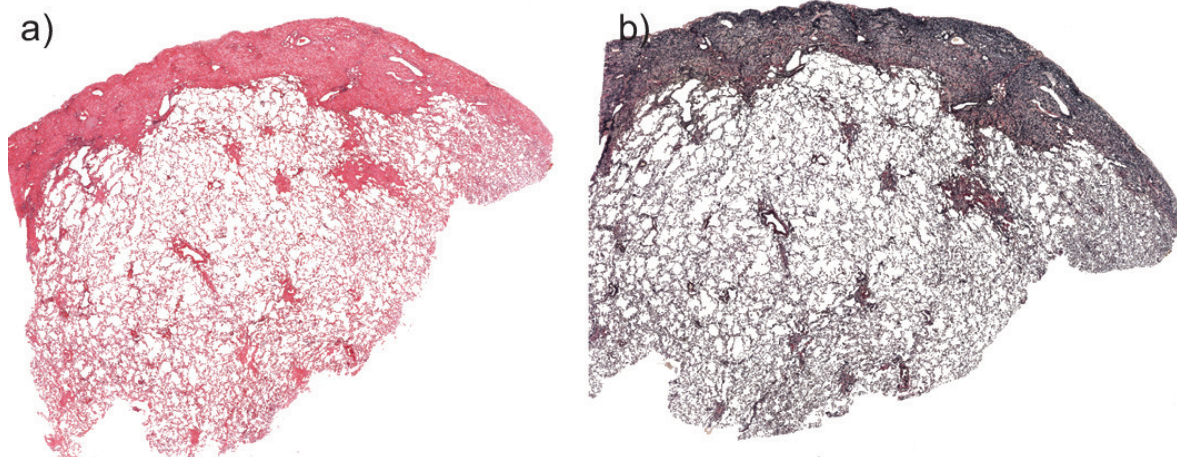


1 pav. Krūtinės ląstos rentgenograma: A – abiejų plaučių viršūnėse pleuros sustorėjimas, oras tarpuplautyje, sumažėjęs viršutinių skilčių tūris, plaučių šaknų pakilimas; B – didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos viršutinės; C – vidurinės skilties pjūviuose abipus pleuros sustorėjimas, retikulinis audinys bei fibrozė šalia esančioje plaučių parenchimoje

Histologiniai pokyčiai. IPPFE būdingi histologiniai pokyčiai yra visceralinės pleuros fibrozė ir plaučių parenchimos fibrozė su pertvarėlių elastinio audinio išvešėjimu, kai pakitusio ir sveiko plaučių audinio riba yra aiški. Gali būti matoma nežymi mononuklearinių limfocitų infiltracija, dalinė kraujagyslių (arterijų ir venų) stenozė. Viršutinėse skiltyse būna fibrozės židinių, pertvaros sustorėjusios, jose daug elastinių skaidulų, išsidėsčiusių pagal plaučio skiltį arba bronchą. Elastinės skaidulos gali būti išryškintos nudažius mėginį *Verhoeff van Gieson* dažais. IPPFE histologiniu požiūriu svarbu skirti nuo UIP. Svarbus ne tik fibroblastinės proliferacijos buvimas, bet ir jos intensyvumas. UIP taip pat būdingas elastinių skaidulų iš-

vešėjimas, tačiau atliktų tyrimų duomenys rodo, kad IPPFE mėginiuose iš viršutinių skilčių elastinių skaidulų rasta du kartus daugiau nei IPF mėginiuose. Reikšmingas skirtumas pastebėtas ir IPPFE mėginiuose iš apatinių skilčių. Beje, šios dvi ligos tarpusavyje nesusijusios. Tyrimų duomenys rodo, kad šių ligų persidengimas gali būti dažnesnis nei iki šiol manyta.

Diagnozės patvirtinimas. Šiuo metu nėra priimto sutarimo IPPFE diagnozei nustatyti. 2012 m. Reddy ir bendraautoriai pasiūlė kriterijus diagnozei skirstyti į: „neabejotiną“, „suderinamą su“ ir „nesuderinamą su“ IPPFE diagnoze.



2 pav. A – Matoma tanki subpleurinė fibrozė: B – ryškia elastoze. Dažymas: A – hematoksilino-eozino dažai; B – *Verhoeff van Gieson* dažai (padidinimas 2x)

„Neabejotinos IPPFE“ kriterijai: radiologiniuose vaizduose matomas pleuros sustorėjimas ir subpleurinė fibrozė viršutinėse skiltyse, histologiškai – viršutinių skilčių pleuros fibrozė su šalia esančių alveolių fibroze bei pertvarų elastoze.

Tokie patys radiologiniai radiniai yra „suderinami su IPPFE“ diagnoze, kai jie yra ne tik viršutinėse skiltyse, taip pat kai yra kitai ligai būdingų pokyčių. Histologiškai: alveolių fibrozė be pleuros fibrozės, toliau nuo pleuros esančios plaučių parenchimos fibrozė arba kai atlikta ir vertinama ne viršutinių skilčių biopsija. „Nesuderinama su IPPFE“ laikytini atvejai, kai nėra pirmuose punktuose aprašytų pokyčių.

Daugiau histologinių kriterijų 2015 m. pasiūlė Rosebaum ir bendraautoriai: 1) fibrozuojanti intersticinė pneumonija, kai yra 80 proc. fibroelastinių pokyčių, bet nėra plaučio atelektazės; 2) subpleurinis ir (arba) centrilobulinis išsidėstymas; 3) nėra arba yra nežymių uždegimo požymių; 4) nėra dominuojančios skilties, pažeista keletas skilčių; 5) nėra arba yra pavienės granulomos.

Neabejotinai diagnozei patvirtinti reikalingas ne tik aukštos skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimas, bet ir ope-

racinė plaučių audinio biopsija, kuri dažnai neatliekama dėl nepalankaus rizikos ir naudos santykio. IPPFE klinikinė eiga ilgą laiką būna besimptomė, todėl pacientai dažnai pradedami tirti esant pažengusiai ligai, kai yra sutrikusi plaučių funkcija. Sprendžiant dėl operacinės biopsijos tikslingumo, reikia prisiminti, kad nesirezorbuojančio pneumotorakso tikimybė yra didelė, o šios ligos gydymo nėra.

Neseniai intersticinių plaučių ligų diagnostikai pradėta naudoti transbronchinė plaučių audinio kriobiopsija. Po procedūros pneumotoraksas nustatomas iki 12 proc. atvejų, tačiau PPFE atveju jis gali būti didesnis. Vis dėlto gerai atrinktiems, mažiau pažengusia liga sergantiems pacientams kriobiopsijos rizikos ir naudos santykis gali būti palankus.

IPPFE sergant kitomis intersticinėmis plaučių ligomis. Didelei daliai sergančiųjų IPPFE nustatomi UIP būdingi pokyčiai apatinėse plaučių skiltyse. Nakatani ir bendraautoriai pakartotinai įvertino 205 pacientų tyrimus, kuriems, įtarus intersticinę plaučių ligą, buvo atlikta plaučių audinio biopsija. Rasta 12 IPPFE atvejų, iš kurių 11 rasta pokyčių ir apatinėse plaučių skiltyse. Oda ir kt. peržiūrėjo atvejus, kuriems buvo UIP požymių – 9 iš 110 tokių pacientų atitiko radiolo-

ginius ir histologinius IPPFE kriterijus. Šiems pacientams dažniau nustatyta: „plokščia“ krūtinės ląsta, mažesnis kūno masės indeksas, didesnė pneumotorakso ir pneumomediastinumo tikimybė, padidėjęs RV/TLC santykis, nežymiai pakitęs DLCO, didesnis pCO_2 . Šių pacientų vidutinis išgyvenamumas buvo nežymiai mažesnis.

Antrinė PPFE. PPFE gali būti susijusi su daugeliu ligų ir būklių, tačiau tikslus pažeidimo mechanizmas nepakankamai ištirtas. Stipriausia koreliacija iki šiol yra su organų transplantacija – PPFE išsivysto 7,5 proc. ligonių, kuriems atlikta plaučių transplantacija, 0,2 proc. – po kaulų čiulpų transplantacijos. Šiais atvejais be minėtų histologinių radinių, rasti fibrininiai eksudatai alveolėse, difuzinis jų pažeidimas, besivystantis į PPFE ir obstrukcinį bronchiolitą. Nustačius tokią vystymosi eigą, padaryta išvada, kad PPFE gali būti galutinė plaučių pažeidimo stadija, kurios priežastys įvairios – nuo chemoterapijos, transplantato prieš šeimininką ligos, radiacijos iki pasikartojančių infekcijų (pvz., *Aspergillus ar/ir Mycobacterium avium intracellulare*).

Prognozė ir gydymas. Šios ligos prognozė įvairiuose šaltiniuose labai varijuoja, tačiau sutariama, kad ji mažai priklauso nuo to, ar ligos priežastis žinoma. Idiopatinės kilmės pažeidimo klinikinė eiga dažniau yra greitai progresuojanti, ypač jauno amžiaus moterims ir esant UIP būdingų pokyčių ap-

atinėse skiltyse. Tačiau užfiksuota atvejų, kai IPPFE gana ilgą laiką buvo stabili. Taigi, pagal klinikinę ligos eigą galima išskirti dvi grupes – greito FVC sumažėjimo per trumpą laikotarpį ir lėto FVC sumažėjimo per trumpą laikotarpį.

Iki šiol ligos eigą modifikuojamojo gydymo nerasta, empiriškai skiriami gliukokortikoidai imunosupresiniai vaistai, acetilcisteinas, tačiau gydomojo poveikio nėra arba jis būna trumpalaikis. Atsiradus naujesiems antifibroziniais vaistams, pavieniais atvejais bandyta juos skirti ir IPPFE gydymui. Sergančiuosius IPPFE būtina aktyviai tirti dėl kvėpavimo takų infekcijų ir jas gydyti, išsivysčius kvėpavimo nepakankamumui, skirti deguonies terapiją. Pažengusios ligos atvejais svarstyтина plaučių transplantacija.

Išvados. IPPFE yra reta liga, kuriai būdingi išskirtiniai klinikiniai, radiologiniai bei histologiniai požymiai. Ši liga išskiriama ir naujausioje intersticinių plaučių ligų klasifikacijoje. Nors patogenezė išlieka neaiški, įvertinus klinikinio pasireiškimo heterogeniškumą, galima manyti, kad tai yra galutinė įvairios kilmės plaučių pažeidimo stadija. Didėjantis susidomėjimas šia liga lėmė dažnesnę jos nustatymą, taigi, tikėtina, kad ši liga dažnesnė nei manyta iki šiol. Norint ištirti ligos išsivystymo priežastis nuodugniau, reikalingi didelės imties klinikiniai tyrimai.

Literatūra

1. Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev.* 2013; 9: 299–37.
2. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J.* 2012; 40(2): 377–85.
3. Oda T, Ogura T, Kitamura H, et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2014; 146(5): 1248–1255.
4. Von der Thusen JH. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its pathological characteristics. *Curr Respir Med Rev.* 2013; 9(4): 238–247.
5. Rosenbaum JN, Butt YM, Johnson KA, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a pattern of chronic lung injury. *Hum Pathol.* 2015; 46(1): 137–146.
6. Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? *Eur Respir J.* 2015; 45(4): 1183–1186.
7. Bonifazi M, Angeles Montero M, Renzoni EM. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis. *Curr Pulmonol Rep.* 2017; 6: 9–15.
8. Taryn LR, Masaki T, David MH et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J.* 2012; 40: 377–385.