

**Victor Botnaru**



---

# **PNEUMONITELE INTERSTIȚIALE IDIOPATICE**

**Chișinău 2007**

**Victor BOTNARU**

---

**PNEUMONITELE  
INTERSTIȚIALE IDIOPATICE**

**Chișinău 2007**

CZU  
B

*Redactor literar:* Ludmila BOTNARU

*Tehnoredactare:* Gleb CUZMINÎH

ISBN

©

V.Botnaru

*Omagiu lui Nicolae Testemițanu*



**Victor BOTNARU** doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie "N.Testemițanu", Chișinău; Internist principal netitular la Ministerul Sănătății; Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova

#### **COAUTORI:**

**Ion BALICA** doctor în medicină, Șef serviciu chirurgie toracică, Spitalul clinic republican, Chișinău

**Ludmila CHEPTĂNARU** doctorand, catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie "N.Testemițanu", Chișinău

**Silviu CONDREA** doctor în medicină, șef serviciu tomografie computerizată, Centrul de diagnosticare medicală Ch.Draganiuc, Chișinău

**Oana DELEANU** medic specialist pneumolog, Institutul de pneumoftiziologie Marius Nasta, București, România

**Florin Dumitru MIHĂLȚAN** doctor în științe medicale, conferențiar universitar; Institutul de pneumoftiziologie Marius Nasta, președintele Societății române de pneumologie, București, România

**Oxana MUNTEANU** secundar clinic, catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie "N.Testemițanu", Chișinău

**Doina RUSU** doctor în medicină, asistent universitar, catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie "N.Testemițanu", Chișinău

**Vladimir VATAMAN** doctor în medicină, profesor universitar; catedra morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "N.Testemițanu", Chișinău

**Ruxandra ULMEANU** medic primar pneumolog, Institutul de pneumoftiziologie "Marius Nasta", București, România

## **AU CONTRIBUIT LA ICONOGRAFIE:**

<b>Mihai CANARIOV</b>	specialist imagistică, Centrul medicină de urgență, Chișinău
<b>Anatolie CEBOTARI</b>	doctor în medicină, șef secție radiologie, Spitalul municipal Sfântul Arhanghel Mihail, Chișinău
<b>Alexandru CORLĂTEANU</b>	asistent universitar, catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău
<b>Ludmila PANFIL</b>	specialist pneumolog, șef secție pneumologie, Spitalul municipal Sfântul Arhanghel Mihail, Chișinău
<b>Ruslan Pretula</b>	morfopatolog, Spitalul municipal Sfântul Arhanghel Mihail, Chișinău
<b>Serghei RUSU</b>	doctor în medicină, conferențiar universitar, catedra morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău
<b>Sergiu RUSU</b>	specialist chirurgie toracică, Spitalul clinic republican, Chișinău
<b>Ana ȘTÎRBUL</b>	specialist reumatolog, Institutul de Cardiologie, Chișinău

## CUPRINS

---

<b>ABREVIERI</b> .....	9
<b>Capitolul I. PNEUMOPATHII INTERSTIȚIALE DIFUZE.DEFINIȚII. DIAGNOSTIC</b>	
<i>V.Botnaru, Oxana Munteanu, Doina Rusu</i> .....	13
Pneumopatiile interstițiale difuze. Definiții.....	13
Diagnosticarea pneumopatiilor interstițiale difuze.....	17
<b>Capitolul II. PNEUMONITELE INTERSTIȚIALE IDIOPATICE. DEFINIȚII. CLASIFICARE</b>	
<i>V.Botnaru, Oxana Munteanu</i> .....	37
Aspecte istorice ale clasificării pneumonitelor interstițiale idiopatice.....	37
Clasificarea pneumonitelor interstițiale idiopatice.....	39
<b>Capitolul III. ETIOPATOGENIA PNEUMONITELOR INTERSTIȚIALE IDIOPATICE</b>	
<i>V.Botnaru, Oxana Munteanu, Doina Rusu, V.Vataman</i> .....	41
Patogenia fibrozei pulmonare idiopatice.....	41
Inițierea leziunii .....	41
Perpetuarea leziunii.....	45
Progresarea leziunii.....	45
Mecanismele fibrozei .....	47
Implicații prognostice .....	54
Implicații terapeutice .....	55
Patogenia altor forme de pneumonite interstițiale idiopatice.....	56
Pneumonita interstițială nespecifică.....	56
Pneumonita organizantă criptogenică.....	57
Pneumonita interstițială acută.....	59
Pneumonita interstițială descuamativă .....	60
Pneumonita interstițială limfocitară.....	60



#### **Capitolul IV. CARACTERISTICA MORFOLOGICĂ A PNEUMONITELOR INTERSTIȚIALE IDIOPATICE**

<i>V.Vataman, V.Botnaru</i> .....	63
Pneumonita interstițială comună.....	67
Pneumonita interstițială descuamativă.....	72
Pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii.....	74
Pneumonita interstițială acută.....	76
<b>P n e u m o n i t a   o r g a n i z a n t ă   c r i p t o g e n i c ă . . . . .</b>	<b>8 0</b>
.....	8 0
Pneumonita interstițială limfocitară.....	82
Pneumonita interstițială nespecifică.....	84
Generalități în diagnosticul morfologic al pneumonitelor interstițiale idiopatice.....	87

#### **Capitolul V. EXAMENUL RADIOLOGIC ÎN PNEUMONITELE INTERSTIȚIALE IDIOPATICE**

<i>V.Botnaru, Oxana Munteanu, S.Condrea</i> .....	89
Fibroza pulmonară idiopatică.....	91
Pneumonita interstițială nespecifică.....	93
Pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii .....	96
Pneumonita interstițială descuamativă.....	97
Pneumonita interstițială acută.....	98
Pneumonita organizantă criptogenică.....	100
Pneumonita interstițială limfocitară.....	103

#### **Capitolul VI. BIOPSIA PULMONARĂ ÎN PNEUMONITELE INTERSTIȚIALE IDIOPATICE**

<i>I.Balica</i> .....	105
Introducere.....	105
Indicațiile biopsiei pulmonare chirurgicale.....	106
Metode de biopsie.....	107
Factori de risc și mortalitatea. Complicații.....	109

#### **Capitolul VII. FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ**

<i>V.Botnaru, Oxana Munteanu, Doina Rusu</i> .....	111
Etiopatogenie .....	112
Morfopatologie .....	114
Tablou clinic.....	117
Manifestări paraclinice.....	118
Criterii de diagnostic.....	123
Evoluție.....	124
Tratament.....	126

<b>Capitolul VIII. PNEUMONITA INTERSTIȚIALĂ NESPECIFICĂ</b>	
<i>V.Botnaru, Doina Rusu</i> .....	127
<b>Capitolul IX. PNEUMONITA ORGANIZANTĂ CRIPTOGENICĂ</b>	
<i>V.Botnaru, Oxana Munteanu</i> .....	135
<b>Capitolul X. PNEUMONITA INTERSTIȚIALĂ ACUTĂ</b>	
<i>V.Botnaru</i> .....	145
<b>Capitolul XI. PNEUMONITA INTERSTIȚIALĂ ASOCIATĂ BRONȘIOLITEI RESPIRATORII</b>	
<i>V.Botnaru</i> .....	153
<b>Capitolul XII. PNEUMONITA INTERSTIȚIALĂ DESCUAMATIVĂ</b>	
<i>V.Botnaru</i> .....	157
<b>Capitolul XIII. PNEUMONITA INTERSTIȚIALĂ LIMFOCITARĂ</b>	
<i>V.Botnaru, Ludmila Cheptănaru</i> .....	161
<b>Capitolul XIV. TRANSPLANTUL PULMONAR ÎN PNEUMONITELE INTERSTIȚIALE IDIOPATICE</b>	
<i>F.Mihălțan, Oana Deleanu, Ruxandra Ulmeanu</i> .....	167
Generalități.....	167
Istoric.....	168
Date de morbiditate și mortalitate.....	168
Selecția pacienților.....	170
Contraindicații.....	171
Momentul transplantului.....	172
Investigații preoperatorii.....	173
Tipuri de intervenții.....	173
Prognostic.....	174
Complicații.....	176
Reabilitarea.....	
.....	1 8 0
Probleme deontologice.....	180
Concluzii.....	180
<b>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ</b> .....	182

## ABREVIERI

ADN	- acidul dezoxiribonucleic
AIP	- pneumonita interstițială acută ( <i>acute interstitial pneumonia</i> )
ANA	- anticorpii antinucleari
ANCA	- anticorpii anti-citopasmă neutrofilică
ARN	- acidul ribonucleic
BII	- boală inflamatorie intestinală
BIP	- bronșiolită obliterantă asociată cu pneumonită interstițială
BMI	- indexul masei corporeale ( <i>body mass index</i> )
BOOP	- bronșiolită obliterantă cu pneumonită în organizare ( <i>bronchiolitis obliterans organizing pneumonia</i> )
BPCO	- bronhopneumopatia cronică obstructivă (sinonim cu BPOC)
BPOC	- bronhopneumopatia obstructivă cronică (sinonim cu BPCO)
CCL	- liganzii chemokinei CC ( <i>CC chemokine ligands</i> )
CICs	- celulele contractile interstițiale ( <i>contractile interstitial cells</i> )
CMV	- citomegalovirus
COP	- pneumonita organizantă criptogenică ( <i>cryptogenic organizing pneumonia</i> )
CPT	- capacitatea pulmonară totală
CT	- tomografie computerizată
CTGF	- factorul de creștere al țesutului conjunctiv ( <i>connective tissue growth factor</i> )
CV	- capacitatea vitală pulmonară
CVF	- capacitatea vitală forțată
CXCL	- ligandul chemokinei CXC ( <i>CXC chemokine ligand</i> )
DAD	- leziune alveolară difuză ( <i>diffuse alveolar damage</i> )
DIP	- pneumonita interstițială descuamativă ( <i>desquamative interstitial pneumonia</i> )
DL <sub>CO</sub>	- capacitatea de difuziune a gazelor (a oxidului de carbon)
FBS	- fibrobronhoscopia
FACS	- separarea celulelor prin marcaj fluorescent ( <i>fluorescence activated cell sorting</i> )
FGF	- factorul de creștere a fibroblaștilor ( <i>Fibroblast Growth Factor</i> )
FPI	- fibroza pulmonară idiopatică ( <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> - IPF)
G-CSF	- factorul de stimulare a formării coloniilor granulocitare ( <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> )
GIP	- pneumonita interstițială cu celule gigante
GSK3b	- glicogensintazkinaza 3b
IFN-γ	- interferonul <i>gama</i>
IGF-1	- factorul de creștere similar insulinei ( <i>Insulin-like Growth Factor</i> )
IL	- interleukină

HRCT	- tomografia computerizată de înaltă rezoluție ( <i>high resolution computerised tomography</i> )
HX	- histiocitoza X
LAM	- limfangioleiomiomatoza
LBA	- lavajului bronhoalveolar
LEF/TCF	- factorii de transcripție
LES	- lupusul eritematos sistemic
LIP	- pneumonita interstițială limfocitară ( <i>lymphocytic interstitial pneumonia</i> )
MALT	- țesutul limfoid asociat mucoaselor ( <i>Mucosa Associated Lymphoid Tissue</i> )
mARN	- acidul ribonucleic mesager
MCF	- factorul chemotactic monocitar ( <i>monocyte chemotactic factor</i> )
MCP-1	- proteina chemoatractantă pentru monocite - 1 ( <i>monocyte chemotactic protein-1</i> )
MMP	- metaloproteinazele matricei
MMP-1	- metaloproteinaza 1 a matricei extracelulare
MMP-9	- metaloproteinaza 9 a matricei extracelulare
NK	- limfocitele killeri naturali ( <i>natural killer</i> )
NSIP	- pneumonita interstițială nespecifică ( <i>nonspecific interstitial pneumonia</i> )
PAI	- inhibitorii activatorului plasminogenului
PaCO <sub>2</sub>	- presiunea parțială a bioxidului de carbon în sângele arterial
PaO <sub>2</sub>	- presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial
PCR	- proteina C reactivă
PDGF	- factorul de creștere derivat plachetar ( <i>platelet-derived growth factor</i> )
PEDF	- factorul pigmentar derivat epitelial ( <i>pigment epithelium-derived factor</i> )
PgE <sub>2</sub>	- prostaglandina E <sub>2</sub>
PID	- pneumopatii interstițiale difuze
PII	- pneumonite interstițiale idiopatice
PIN	- pneumonită interstițială nespecifică (sinonim cu NSIP)
PO	- pneumonita organizantă
pre-mARN	- precursorul acidului ribonucleic mesager
RB-ILD	- afecțiuni pulmonare interstițiale asociate bronșiolitei respiratorii ( <i>respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease</i> )
SA	- spondilita anchilozantă (anchilopoietică)
SaO <sub>2</sub>	- saturația cu oxigen a sângelui arterial
SDRA	- sindromul de detresă respiratorie acută la adult
SMA	- actina celulelor musculare netede ( <i>smooth muscle actin</i> )
SP	- proteinele surfactantului ( <i>surfactant protein</i> );
SP-A	- proteina A a surfactantului ( <i>surfactant protein</i> );
SP-B	- proteina B a surfactantului ( <i>surfactant protein</i> )

SP-C	- proteina C a surfactantului ( <i>surfactant protein</i> )
SP-D	- proteina D a surfactantului ( <i>surfactant protein</i> )
SS	- sclerodermia sistemică
TEAP	- tromboembolism de artere pulmonare
TGF- $\beta$	- <i>transforming growth factor beta</i>
TIMP-2	- inhibitor tisular al metaloproteinazei 2 ( <i>tissue inhibitor of metalloproteinase</i> )
Thy 1	- antigenul timocitic 1 ( <i>thymocyte 1 antigen</i> )
TNF- $\alpha$	- factorul de necroză tumorală <i>alfa</i>
UIP	- pneumonita interstițială comună ( <i>usual interstitial pneumonia</i> )
VATS	- chirurgie toracică videoasistată ( <i>video assisted thoracic surgery</i> )
VC	- vasculite din colagenoze
VEMS	- volum expirator maxim pe secundă
VEGF	- factorul de creștere vascular endothelial ( <i>vascular endothelial growth factor</i> )
VR	- volumul rezidual

*Capitolul I*

**P**NEUMOPATII INTERSTITIALE  
DIFUZE. DEFINIȚII. DIAGNOSTIC

***Pneumopatiile interstițiale difuze. Definiții***

Grupul mare (*tabelul 1.1*) și eterogen de afecțiuni, caracterizate prin îngroșarea difuză a pereților alveolari, este reunit sub genericul *pneumopatii interstițiale difuze* (PID).

Din punct de vedere morfologic îngroșarea pereților alveolari se datorează infiltrației celulare, fibrozei și/sau dezorganizării arhitectonicii parenchimului pulmonar. Aceste modificări implică spațiul dintre membrana bazală epitelială și membrana bazală endotelială (spațiul interstițial), însă de multe ori concomitent se pot afecta și spațiile aeriene alveolare, căile aeriene mici, vasele pulmonare, spațiul perilimfatic și perivascular, uneori chiar și pleura.

Pe plan funcțional are loc un bloc alveolo-capilar cu instalarea disfuncției

## CLASIFICAREA CLINICĂ A PNEUMOPATIILOR INTERSTIȚIALE DIFUZE

**Afecțiuni pulmonare primare**

fibroza pulmonară idiopatică

sarcoidoza

pneumonita organizantă criptogenică

pneumonita interstițială nespecifică

pneumonita interstițială descuamativă

bronșiolita respiratorie asociată cu afecțiuni pulmonare interstițiale

pneumonita interstițială limfocitară

pneumonita interstițială acută

histiocitoza X

limfangioleiomiomatoza

**Din cadrul afecțiunilor reumatice**

artrita reumatoidă

lupusul eritematos sistemic

sclerodermia

polimiozita/dermatomiozita

sindromul Sjögren

boala mixtă a țesutului conjunctiv

spondilita anchilopoietică

**Legate de medicamente/tratamente**

antibiotice (nitrofurantoin, sulfasalazina, etambutol)

antiinflamatoare (săruri de aur, penicilamina, AINS)

medicamente cardiovasculare (amiodarona, tocainida)

antineoplazice (bleomicina, mitomicina C, ciclofosamid, busulfan, clorambucil, melfalan, azatioprin, metotrexat, procarbazin, citozină arabinozid, etopozid etc.)

suplimente dietetice (L-triptofan)

bromcriptina

oxigenul

radioterapia

**Din factori ai mediului/profesionali****Substanțe organice** (pneumonite prin hipersensibilizare - peste 40 substanțe cunoscute, fungi)

- plămânu de fermier

- plămânu de crescătoru de păsări

- bagasoza

**Substanțe neorganice**

silicoza

azbestoza

antracoza

berilioza etc.

**Gaze/fum/vapori**

oxizi de azot

bioxid de sulf

oxizii metalelor

hidrocarburi

**Tulburări de umplere alveolară**

hemoragie alveolară difuză

sindromul Goodpasture

hemosideroza pulmonară idiopatică

proteinoza alveolară  
pneumonita eozinofilică cronică

**Asociate de vasculite**

granulomatoza Wegener  
sindromul Churg-Strauss  
vasculita de hipersensibilizare  
granulomatoza sarcoidă necrotizantă

**Infecții**

virusuri (citomegalovirus)  
bacterii (*Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *Pneumocystis jiroveci*)  
fungi (*Aspergillus*, *Criptostroma corticale*, *Aureobasidium pullulans*, *Penicillium species*, *Macropolyspora faeni*, *Thermactinomyces vulgaris*, *T. sacchari*)

**Boli genetice**

fibroza pulmonară idiopatică familială  
neurofibromatoza  
scleroza tuberoasă  
boala Gaucher  
boala Newmann-Pick  
sindromul Hermansky-Pudlak

**Diverse**

edemul pulmonar cronic  
uremia cronică  
limfangita canceromatoasă  
amiloidoza  
aspirația cronică  
boala venoocluzivă

**Droguri**

cocaina  
heroina  
metadona  
talcul  
propoxifenhidroclorid (darvon)

ventilatorii restrictive. Apare dispneea, iar cu timpul, se instalează insuficiența respiratorie, ulterior se dezvoltă cordul pulmonar.

În majoritatea cazurilor de PID mecanismele dezvoltării bolii rămân necunoscute. Ca și un mecanism general se consideră leziunea primară a epiteliului alveolar cu răspuns patologic sub forma de inflamație celulară, depunere în exces a matricei extracelulare (fibroză) și/sau dezorganizarea arhitectonicii pulmonare. Însă există și cazuri când membrana alveolară se îngroașă prin excesul de alte substanțe (spre exemplu, amiloidul în cazul amiloidozei pulmonare) sau elemente celulare (celule musculare netede în cazul limfangioleiomiomatozei sau celule neoplazice în cazul limfangitei canceromatoase).

Divizarea PID în grupul celor cu etiologie cunoscută și celor cu etiologie necunoscută (*tabelul 1.1, fig. 1.1*) este utilă din punct de vedere practic. Dintre



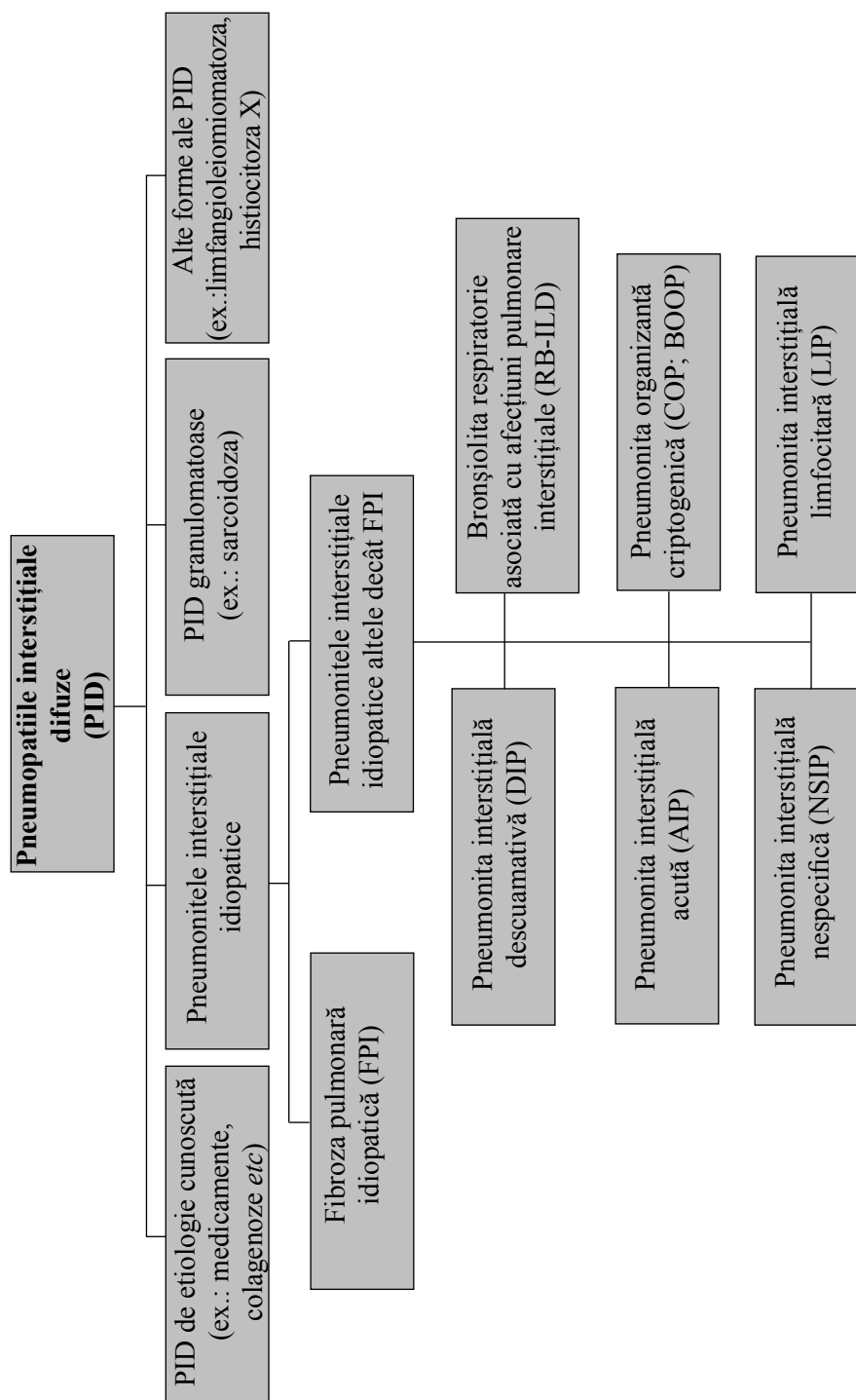


Fig. 1.1  
Clasificarea pneumopatiilor interstițiale difuze

factorii ce provoacă fibrozarea alveolară difuză cei mai cunoscuți sunt pulberile anorganice (azbestoza, silicoza, berilioza *etc.*) sau organice (plămânul de fermier, plămânul crescătorilor de păsări *etc.*), medicamentele (amiodarona, metotrexatul, sulfasalazina *etc.*) și toxicele, bolile țesutului conjunctiv, infecțiile (virale, bacteriene, fungice), radiația ionizantă.

Dintre pneumopatiile interstițiale difuze cu etiologie necunoscută fac parte formele idiopatice, actualmente denumite ***pneumonite interstițiale idiopatice*** (*idio-pathic interstitial pneumonias*), dar și leziunile pulmonare din cadrul sarcoidozei, limfangioleiomiomatozei, histiocitozei X, pneumonitei eozinofile.

Pneumopatiile interstițiale difuze (PID) constituie 10-15% din pacienții consultați de către pneumologi, iar prevalența estimată este de 80 cazuri la 100 mii populație pentru bărbați și 65 cazuri la 100 mii populație pentru femei. Dintre cele peste 180 stări morbide cunoscute ce se manifestă prin PID unele sunt foarte rare, iar altele au o incidență suficient de mare pentru ca să fie întâlnite regulat în practica internistului.

### ***Diagnosticarea pneumopatiilor interstițiale difuze***

De obicei, pentru diagnosticarea PID este nevoie de eforturile conjugate ale clinicianului, imagistului și morfopatologului.

Pacientul cu PID apare în atenția medicului datorită:

- dispneei progresive cu sau fără tuse seacă persistentă;
- modificărilor la radiografia toracelui;
- simptomelor respiratorii în cadrul unei patologii de sistem (de exemplu, colagenoze);
- modificărilor spirometrice (în special de tip restrictiv) la spirometria

*Tabela 1.2*

#### **PNEUMOPATII INTERSTITIALE DIFUZE CU DEBUT ACUT (ZILE, SĂPTĂMÂNI) SAU SUBACUT (SUB 3 LUNI)**

Pneumonita interstițială acută
Idiopatică
În cadrul colagenozelor
Pneumonita eozinofilică acută
Pneumonita eozinofilică cronică
Pneumonita organizantă criptogenică
Pneumonita interstițială medicamentoasă
Hemoragia alveolară difuză
Pneumonita prin hipersensibilizare

efectuată cu altă ocazie.

### ***Anamneza***

Prin *anamnestic* atent și examen clinic minuțios adesea se poate evidenția pneumopatia și determina cauza ei.

Prin evaluarea debutului și progresării simptomelor respiratorii se deosebesc formele *acute* (zile, săptămâni) sau *subacute* (săptămâni sau luni) ale PID de cele *cronice* (luni, ani), care sunt și mult mai frecvente.

### ***Vârsta***

Majoritatea PID au o repartiție caracteristică de vârstă. De exemplu, majoritatea pacienților cu sarcoidoză, colagenoze, LAM, histiocitoză X, formele ereditare de PID (FPI familială, boala Gaucher, sindromul Hermansky-Pudlak) au vârsta cuprinsă între 20-40 ani, iar cele mai multe cazuri de FPI au vârsta peste 50 de ani.

### ***Genul***

LAM și pneumopatia din scleroza tuberoasă apar în exclusivitate la femeile în premenopauză. Alte boli cu o predominanță feminină, dar mai puțin exprimată, sunt LIP, atingerea pulmonară în sindromul Hermansky-Pudlak și în colagenoze (cu excepția pneumopatiei în artrita reumatoidă, care este mai frecventă la bărbați). Pneumoconiozele sunt mai frecvente la bărbați, datorită expunerii profesionale.

### ***Tabagismul***

Statutul de fumător este foarte important, deoarece unele patologii sunt mai frecvente la fumători/exfumători (histiocitoza X, DIP, FPI și bronșiolita respiratorie), iar altele printre nefumători (sarcoidoza, pneumonita prin hipersensibilizare). Interesant de menționat, că la fumători sindromul Goodpasture are o evoluție mult mai severă față de nefumători.

### ***Durata bolii***

Durata bolii la prezentare poate să contribuie la diagnosticul diferențial. Formele acute și subacute de PID adeseori se confundă cu pneumoniile atipice datorită opacităților pulmonare difuze, febrei și/sau recăderilor.

### ***Medicația anterioară***

Este foarte importantă pentru a exclude pneumopatia medicamentoasă. Se va ține cont și de medicația luată de sine stătător, fără prescripție medicală, ca picăturile nazale uleioase, suplimente alimentare cu aminoacizi.

### ***Anamneza familială***

Printre PID cu transmitere autozomal dominantă (cu grad divers de penetrație) se menționează FPI familială, sarcoidoza, scleroza tuberoasă, neu-

rofibromatoza. Boala Gaucher și sindromul Hermansky-Pudlak au transmitere autozomal recisivă.

### *Anamneza profesională*

Se va ține cont de tipul expunerii (substanțe organice, substanțe anorganice, gaze, fum, vapori), gradul și durata expunerii, precum și utilizarea măsurilor protective.

### *Simptome*

Pacienții cu oricare dintre formele de PID, de regulă, se prezintă cu simptome similare (în special, dispnee la efort și tuse seacă) și/sau modificări la radiografia toracelui.

### *Dispneea*

Senzația dezagreabilă de dificultate în respirație (dispneea) este întâlnită foar-te frecvent în afecțiunile cardiovasculare și bronhopulmonare. Adeseori pacientul o atribuie vârstei, obezității, condiției fizice precare sau consecințelor unei infecții nerezolvate de căi respiratorii superioare, astfel că dificultatea respirației este primar semnalată de cei din ambianța pacientului.

Este foarte important a aprecia impactul dispneei asupra activității fizice (gradarea dispneei prin anamnezic de rutină, chestionare speciale sau teste de efort) pentru evaluarea severității bolii și evoluției sub tratament. În unele afecțiuni (în special, sarcoidoză, silicoză, histiocitoză) pacienții cu modificări importante la radiografia toracelui nu prezintă dispnee.

Agravarea bruscă a dispneei, în special atunci când însoțită de junghi toracic, poate sugera un pneumotorace spontan. Pneumotoraxul spontan mai des apare în histiocitoză, scleroza tuberoasă, LAM, neurofibromatoză.

### *Tusea*

Tusea *seacă* este semnalată relativ frecvent, în special, când sunt implicate și căile aeriene (sarcoidoza, bronșiolita obliterantă cu sau fără pneumonită organizantă, bronșiolita respiratorie, histiocitoza, pneumonitele prin hipersensibilizare, limfangita carcinomatoasă).

Tusea *productivă* nu este tipică pentru majoritatea cazurilor de PID. Uneori, tusea cu expectorație mucoasă abundentă se poate observa la pacienții cu carcinom bronșioalveolar.

### *Hemoptizia*

Hemoptizia este foarte rară în PID, deși în unele afecțiuni poate fi constantă (în cantități importante sau neînsemnată): în sindroamele hemoragice alveolare, LAM, scleroza tuberoasă, boala venoocluzivă pulmonară, valvulopatii mitrale avansate, vasculite granulomatoase. La unii pacienți hemoragia alveolară difuză poate evolua fără exteriorizare în hemoptizie, tabloul clinic

**EXAMENUL FIZIC ÎN PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE DIFUZE**

<b>Semnul</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Relevanța</b>
Crepitația	FPI (>80%)	Frecventă în PID fibrozante. Rar în sarcoidoză
Accentul P <sub>2</sub> , murmur de regurgitare tricuspidiană		În afecțiunile cu HTP secundară PID sau din forme clinice restrictive severe specifice (SS, HX etc.)
Hipocratism digital	FPI (30%)	Frecvent în FPI; rar în RB-ILD, VC, COP
Eritem nodos	Variabilă	Sarcoidoză, b.Behçet, BII
Exantem maculopapular	Variabilă	Sarcoidoză, amiloidoză, b.Behçet, pneumonită medicamentoasă, amiloidoza, colagenoze, boala Gaucher
Eritem heliotrop	Variabilă	Dermatomiozită
Teleangiectazii	Variabilă	SS
Sindrom Raynaud	Variabilă	FPI, colagenoze (SS)
Uveită/conjunctivită	Variabilă	Sarcoidoză, b.Behçet, SA
Sclerite	Variabilă	Vasculite sistemice, LES, SS, sarcoidoză
Adenopatie	Variabilă	Sarcoidoză, LIP, limfangită carcinomatoasă
Hepatosplenomegalie	Variabilă	Amiloidoză, sarcoidoză, HX, colagenoze, LIP
Artrite	Variabilă	VC, BII, sarcoidoză, b.Behçet, SA
Astenie musculară, dureri musculare	Variabilă	Colagenoze
Vasculită cutanată	Variabilă	Vasculite sistemice, colagenoze
Modificări neurologice	Variabilă	Sarcoidoză (afectare de nervi cranieni, scleroza tuberoasă (retard mental)
Noduli subcutanați	Variabilă	Neurofibromatoză, AR
Pete <i>café au lait</i>	Variabilă	Neurofibromatoză
Albinism	Variabilă	Sindromul Hermansky-Pudlak
Calcinoze	Variabilă	SS, dermatomiozita
Pericardite	Variabilă	Pneumonita prin iradiere, colagenoze
HTA sistemică	Variabilă	Colagenoze, neurofibromatoză, unele sindroame hemoragice alveolare

AR - artrita reumatoidă; FPI - fibroză pulmonară idiopatică; PID - pneumopatii interstițiale difuze; P<sub>2</sub> - componenta pulmonară a zgomotului doi; HTP - hipertensiune pulmonară; SS - scleroza sistemică; HX - histiocitoza X; VC - vasculitele din colagenoze; RB-ILD - afecțiuni pulmonare interstițiale asociate bronșiolitei respiratorii; COP - pneumonita organizantă criptogenică; BII - boli intestinale inflamatorii; SA - spondilita anchilozantă.

fiind dominat de dispnee și anemie fierodeficitară. Apariția hemoptiziei la un pacient cunoscut cu PID poate semnaliza asocierea malignității (de exemplu, în fibroza pulmonară idiopatică cancerul este de 15 ori mai frecvent față de alți bolnavi cu aceeași durată a fumatului).

#### *Weezing-ul*

Weezingul este o manifestare rară în PID. Se poate observa la pacienții cu limfangită carcinomatoasă, pneumonită eozinofilică cronică, sindromul Churg-Strauss, bronșiolita respiratorie.

#### *Junghiul toracic*

Junghiul toracic la fel este rar întâlnit în PID. Poate fi semnalat în PID din artrita reumatoidă, LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv, pneumonită medicamentoasă.

*Disconfortul retrosternal* sau durerea retrosternală este mai des întâlnit la pacienții cu sarcoidoză.

#### *Alte simptome*

Printre acestea mai importante sunt manifestările colagenozelor: mialgiile, artritele/artralgiiile, astenia musculară, fatigabilitatea, febra, xeroftalmia, xerostomia, fotosensibilizarea, fenomenul Raynaud, pleurezia. Infirmitatea bolilor de colagen poate fi dificilă, în special în cazurile când atingerea pulmonară precede cu luni sau ani manifestările tipice articulare și cutanate (artrita reumatoidă, LES, polimiozita/dermatomiozita).

### ***Examenul fizic***

Datele examenului fizic sunt adeseori modificate la pacienții cu PID, însă de o manieră nespecifică.

*Crepitația* este frecventă în majoritatea formelor de PID, chiar în absența modificărilor radiografice. Crepitațiile inițial fine, superficiale, de inspir la bazele plămânilor apoi groase ("plămân de celofan") în câmpurile mediobazale mărturisesc fibroza alveolară de orice etiologie. Crepitația este mai rar decelată chiar și în stadiile avansate de PID granulomatoase, în special sarcoidoza.

Manifestările *cordului pulmonar* (accentul P<sub>2</sub>, deplasarea matității cardiace spre dreapta, galopul ventricular drept) se observă, de regulă, în stadiile avansate ale fibrozei pulmonare, când hipertensiunea pulmonară devine marcată. Uneori hipertensiunea pulmonară poate fi prima manifestare a colagenozei (de exemplu, în sclerodermia sistemică).

*Cianoza* este rară în PID. La început prezentă doar la efort, devine permanentă în afecțiunile avansate.

*Tabelul 1.4*

**EXAMENUL DE LABORATOR ÎN PNEUMOPATIILE  
INTERSTIȚIALE DIFUZE**

<b>Modificarea</b>	<b>PID asociate</b>
Eozinofilie	Pneumonie eozinofilică, sarcoidoza, vasculite sistemice, PID medicamentoase
Anemie hemolitică	Colagenoze, sarcoidoza, limfom, PID medicamentoase
Anemie	Sindroamele de hemoragii alveolare difuze, colagenoze, limfangita canceromatoasă
Leucopenie	Sarcoidoza, colagenoze, limfom, PID medicamentoase
Leucocitoză	Pneumonite prin hipersensibilizare, limfom, vasculite sistemice
Trombocitopenie	Sarcoidoza, colagenoze, PID medicamentoase, boala Gaucher
Sediment urinar modificat	Colagenoze, vasculite sistemice, PID medicamentoase
Hipogamaglobulinemie	Pneumonita interstițială limfocitară (LIP)
Hipergamaglobulinemie	Sarcoidoza, colagenoze, vasculite sistemice, limfom, LIP, silicoza
Enzima de conversie a angiotensinei	Sarcoidoza, pneumonita prin hipersensibilitate, silicoza, boala Gaucher
Hipercalcemie	Sarcoidoza, limfangita carcinomatoasă
Anticorpi anti-membrană bazală	Sindromul Goodpasture
Anticorpi ANCA	Granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss, poliangiita microscopică
Anticorpi precipitanți	Pneumonită prin hipersensibilizare
Complexe imune circulante	FPI, LIP, vasculite sistemice, colagenoze

*Hipocratismul digital* este un semn frecvent în FPI și în azbestoză, este rar în histiocitoză X, aproape că nu se întâlnește în sclerodermia sistemică și deloc nu se atestă în sarcoidoză. În pneumonita alergică apare doar în stadiile avansate ale bolii.

Alte boli asociate cu hipocratism digital sunt fibroza chistică, malformațiile pulmonare arteriovenoase, cardiopatiile congenitale cianogene, afecțiunile ma-

ligne pulmonare și pleurale, bolile inflamatorii intestinale.

Prezența hipocratismului digital atestă fibroza pulmonară avansată.

*Manifestările extrapulmonare (tabelul 1.3) contribuie la diagnosticul diferențial.*

### ***Examenul de laborator***

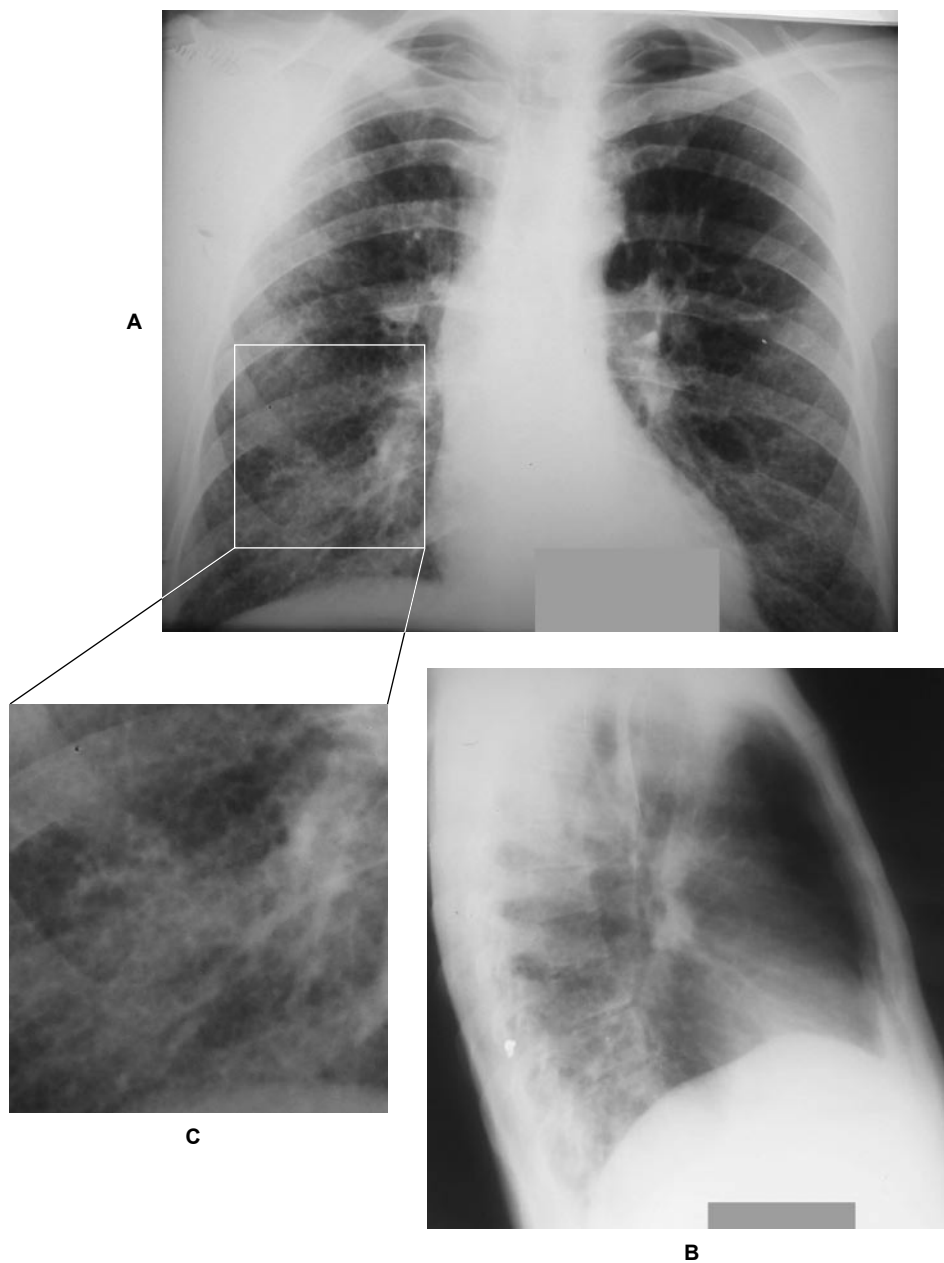
Modificările de laborator în general sunt nespecifice, cu unele excepții (*tabelul 1.4*). Pentru evaluarea inițială obligatorii se consideră hemoleucograma și analiza de urină, ionograma, creatininemia și nivelul ureei, testele hepatice. Majorarea VSH și hipergamaglobulinemia sunt observate frecvent, dar nu au valoare diagnostică.

Se recomandă analizele serologice pentru depistarea bolilor autoimune: anticorpilor antinucleari, factorul reumatoid, iar în contextul clinic respectiv - deasemenea și a anticorpilor ANCA, cât și a anticorpilor anti-membrană bazală

*Tabelul 1.5*  
**MODIFICĂRILE RADIOGRAFICE ÎN PNEUMOPATIILE  
INTERSTIȚIALE DIFUZE**

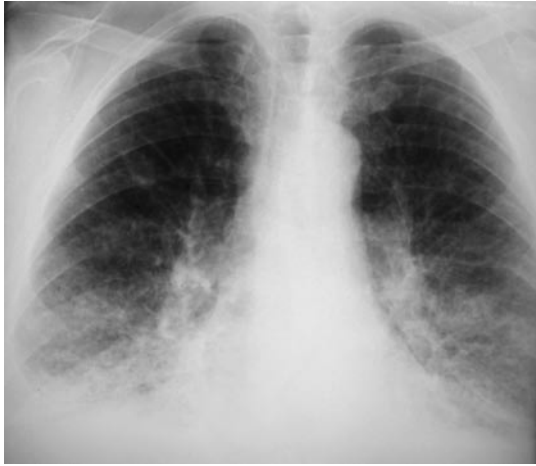
<b><i>Modificarea</i></b>	<b><i>PID frecvente (exemple)</i></b>
Volumul pulmonar redus mărit	FPI, colagenoze, azbestoza LAM, HX, neurofibromatoză, sarcoidoză, scleroza tuberoasă, pneumonite cronice prin hipersensibilizare
Distribuția medie/superioară	Sarcoidoza, pneumoconioze, HX, pneumonite prin hipersensibilizare
zonele inferioare zonele periferice	FPI, colagenoze, azbestoza COP, pneumonita eozinofilică cronică
Semnul	
Noduli mici	Infecții, sarcoidoza, pneumonite prin hipersensibilizare
Îngroșare septală "Fagure de miere"	Malignitate, insuficiența cardiacă cronică, infecție FPI, azbestoza, colagenoze, sarcoidoza, pneumonite cronice prin hipersensibilizare
Migrare/remitere	COP, pneumonite prin hipersensibilizare, aspergiloza bronhopulmonară alergică, infiltrate din pneumonita eozinofilică
Afectare pleurală	Colagenoze, azbestoza, malignități
Pneumotorace	LAM, HX
Adenopatie	Sarcoidoza, neoplazii, silicoza, infecții
Aspect normal*	Pneumonite prin hipersensibilizare, sarcoidoza, colagenoze, bronșiolita obliterantă, FPI (în stadiile inițiale), azbestoza, LAM
* - cu HRCT modificată	





*Fig. 1.2*

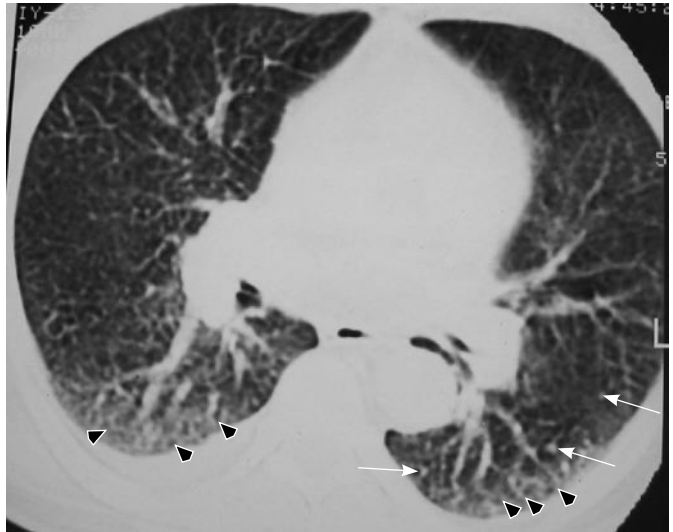
Radiografia în incidență postero-anterioară (A) și incidență laterală dreaptă (B) a unui pacient cu FPI prezintă opacități reticulare și opacități "sticlă mată" în ambii pulmoni, predominant în lobii inferiori. În câmpul inferior pe dreapta (C) se conturează imaginea în "fagure de miere".



A



B



C

*Fig. 1.3*

Leziuni pulmonare la un pacient cu artrită reumatoidă.

A, B - radiografia în incidență postero-anterioară și laterală dreaptă demonstrează opacități reticulare și opacități "sticlă mată" cu o distribuție bazală și periferică, cu apariția fagurelui în ambii pulmoni. Colecții lichidiene în sinusurile cardiofrenice (tipice pentru artrita reumatoidă, dar necaracteristice pentru fibroza pulmonară idiopatică), fâșii înguste de lichid pe traiectul scizurilor interlobare pe dreapta. Inima culcată pe diafragm, datorată colecției pericardice.

C - tomografia computerizată prezintă îngroșarea septurilor interlobare și interlobulare, apariția fagurelui în zonele postero-inferioare (vârfuri de săgeți). Se confirmă prezența colecțiilor pleurale și pericardice; aderențe pleuro-pericardice. În zonele periferice: subpleural, de-a lungul septurilor lobulare se observă opacități nodulare de dimensiuni mici bine conturate - noduli reumatoizi (săgeți).

glomerulară. Acolo unde posibil, pentru pneumonitele prin hipersensibilizare se determină precipitinele specifice (pentru anumiți antigeni).

Majorarea LDH seric se poate observa în multe PID. Sporirea nivelului seric de enzimă de conversie a angiotensinei nu este nici suficient de sensibilă, nici specifică pentru sarcoidoză, nu corelează cu gradul radiologic de extindere și nu are nici semnificație prognostică.

Suspecția la insuficiență cardiacă indică dozarea peptidului natriuretic.

În unele centre specializate se practică dozarea în ser a proteinelor surfactantului (SP - *surfactant protein*) SP-A și SP-B, proteinei chemoattractante pentru monocite (*monocyte chemoattractant protein-1* - MCP-1) și a unei glicoproteine produse de alveolocitele tip II - (KL-6), însă semnificația practică a acestor substanțe pentru diagnosticarea PID mai urmează a fi stabilită.

### ***Radiografia toracică***

Radiografia toracică adesea este modificată, dar luată separat, de cele mai multe ori nu este diagnostică în PID. Se va analiza arhiva radiografică personală pentru a aprecia timpul progresării leziunilor.

Până la 20% dintre bolnavii cu afecțiune clinic importantă la prezentare au radiografia toracelui normală, în special cei cu pneumonita prin hipersensibilizare. Supraaprecierea radiografiei nemodificate poate conduce la progresarea bolii până la un stadiu ireversibil. De aceea, toți pacienții simptomatici cu radiografia nemodificată necesită un examen paraclinic complet.

Modificările radiografiei toracelui, de obicei, se încadrează în sindromul interstițial, în sindromul umplerii alveolare sau prezintă trăsături ale ambelor (modificări mixte). De un real folos este descrierea leziunilor componente ale acestor sindroame precum și a distribuției lor (*tabelul 1.5*).

*Sindromul umplerii alveolare* adesea se prezintă prin opacități multiple, nesistematizate, cu contur flu, aspect de "fulgi de nea".

*Sindromul interstițial* se prezintă prin opacități nodulare, reticulonodulare, imagine "în sticlă mată" sau aspect de "fagure de miere".

Deseori se observă o îmbinare a opacităților alveolare cu opacități interstițiale.

Deși modificările radiografice sunt importante pentru diagnosticarea PID, în general pattern-ul radiografic corelează slab cu gradul de avansare a bolii (clinic și histologic). Doar modificările fibrochistice ("fagurele de miere") corelează cu datele histologice și comportă un prognostic sever.

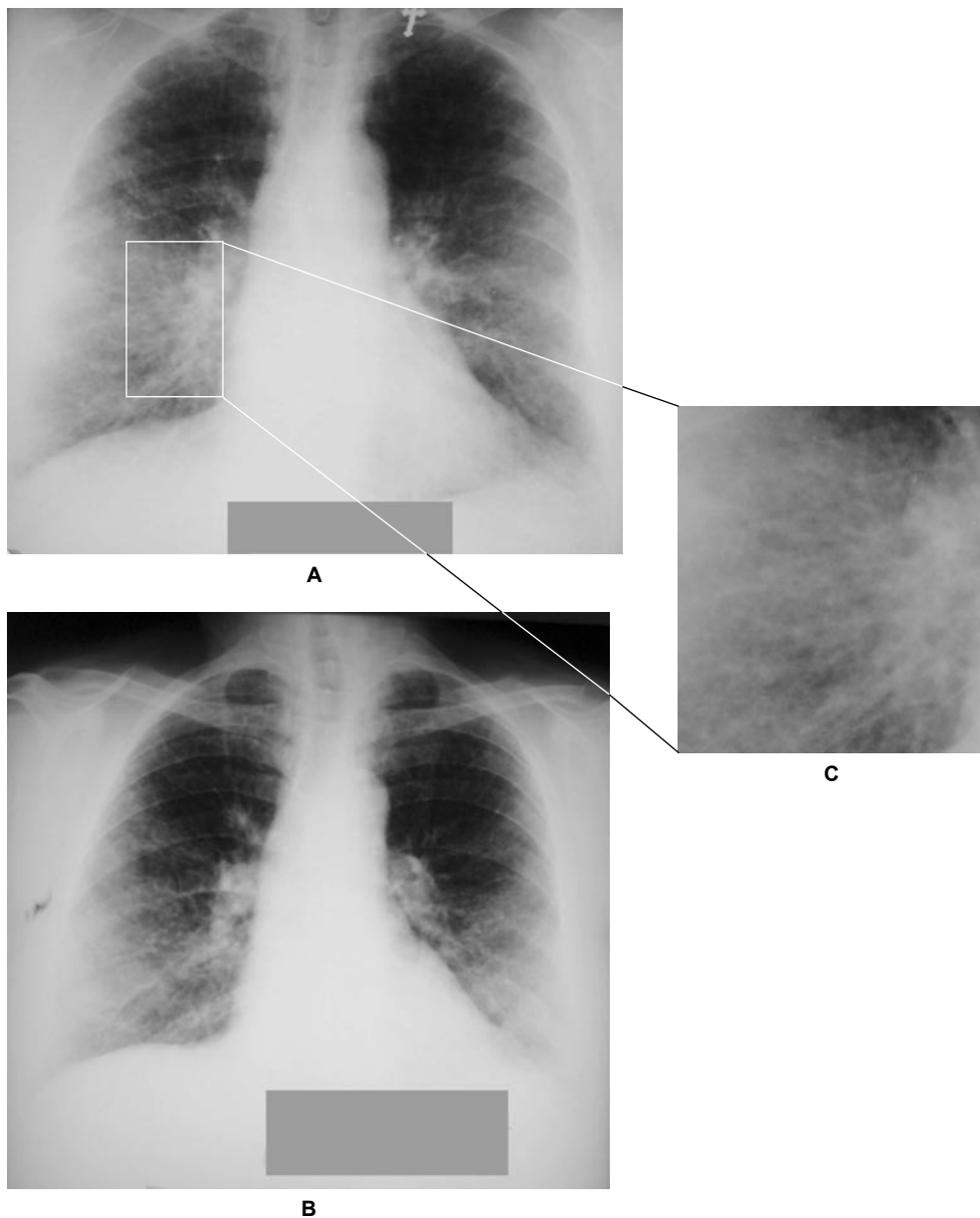
### ***Tomografia computerizată de înaltă rezoluție***

*Tabelul 1.6*

**ASPECTELE TOMOGRAFIEI SPIRALATE ÎN PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE DIFUZE**

<i>Modificarea</i>	<i>PID frecvente (exemple)</i>
Reticulații, "fagure de miere"	Colagenoze, FPI, azbestoza, sarcoidoza, pneumonite prin hipersensibilizare cronică
Opacități alveolare ("sticlă mată", consolidare)	Pneumonită eozinofilică cronică, DIP, RB-ILD, pneumonite prin hipersensibilizare, hemoragii alveolare, consolidare sarcoidotică, limfom, COP, carcinom bronșioloalveolar, proteinoza alveolară
Noduli	Boli granulomatoase, pneumoconioze, malignitate, RB-ILD, HX, silicoza, antracoza
Îngroșare septală	Infecție, edem, malignitate, reacție la medicamente, boala venoocluzivă pulmonară
Modificări chistice	HX, LAM, pneumonita interstițială limfocitară, pneumonia prin <i>Pneumocystis jiroveci</i>
<i>Distribuția</i>	<i>PID frecvente (exemple)</i>
Zonele superioare	Pneumonite prin hipersensibilizare, sarcoidoza, HX, pneumoconioze (berilioza, silicoza, antracoza)
Zonele inferioare	Colagenoze (artrita reumatoidă), FPI, azbestoza
Zonele periferice	COP, FPI, pneumonita eozinofilică cronică, azbestoza, colagenoze
Perihilară	Sarcoidoza, malignitate
De-a lungul fasciculului bronhovascular	Sarcoidoza, limfangita carcinomatoasă

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) are sensibilitatea și specificitatea cea mai mare dintre metodele imagistice în evaluarea pacienților cu PID și este indicată ca parte componentă a evaluării inițiale. Depistarea anumitor tipuri de modificări (spre exemplu, imagine "în sticlă mată" sau aspect de "fagure de miere") coroborată cu distribuția lor (bazal, cortical, posterior *etc.*) poate delimita un grup mic de leziuni sau chiar defini leziuni specifice (*tabelul 1.5*). Spre exemplu, depistarea unor modificări localizate periferic, predominant bazal de caracter reticular în combinație cu modificări fibrochistice de tip "fagure de miere", cu bronșiectazii

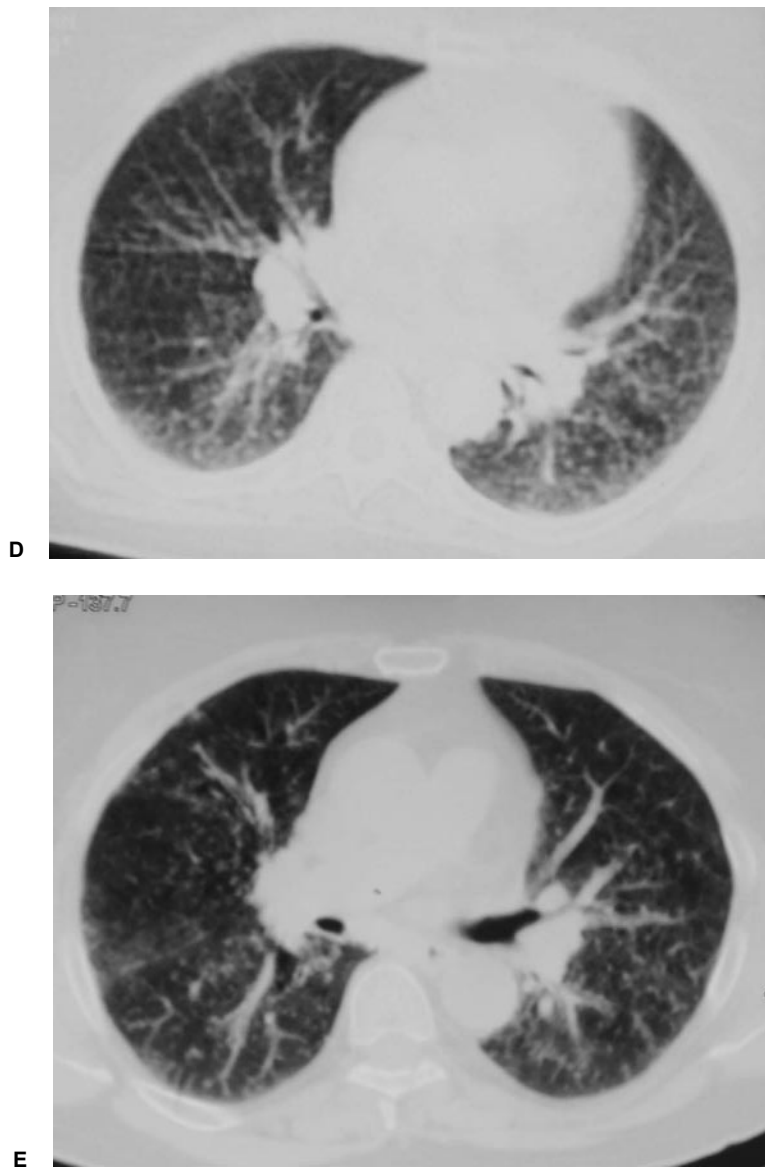


*Fig. 1.4*

Sarcoidoză.

A - radiografia de față prezintă bilateral opacități "sticlă mată", opacități micronodulare și reticulonodulare (C) mai pronunțate periferic, în câmpurile pulmonare medii și inferioare. Adenopatie hilară bilaterală, simetrică, cu contur policiclic.

B - radiografia la aceeași pacientă peste 1,5 luni de corticoterapie evidențiază micșorarea ariilor de răspândire a opacităților și micșorarea ganglionilor hilari.



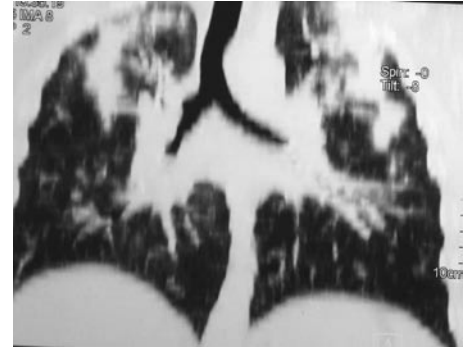
*Fig.1.4*

*(continuare)*

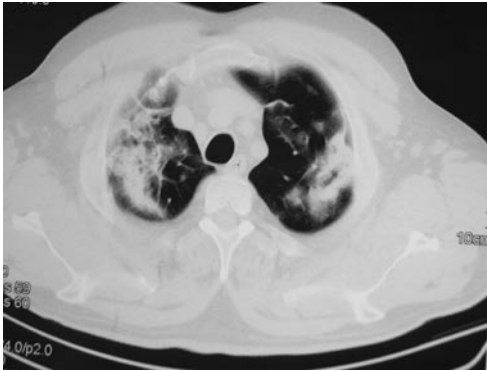
D - CT confirmă prezența opacităților în "sticlă mată" însoțite de opacități micronodulare difuz răspândite, îngroșări septale, adenopatie hilară.  
 E - HRCT efectuată la 1 lună de corticoterapie demonstrează o evoluție pozitivă cu micșorarea ariilor de răspândire a opacităților în "sticlă mată", reducerea vădită a numărului opacităților micronodulare; rămân îngroșate septurile interlobare. Dimensiunile ganglionilor au diminuat.



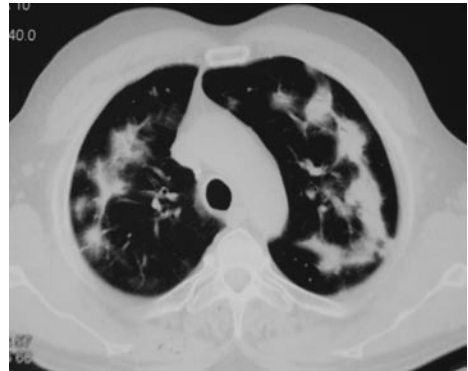
A



B



C



D

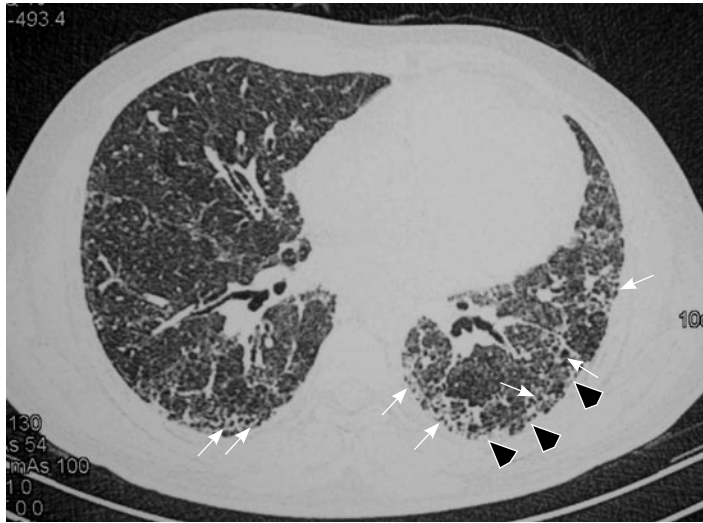
*Fig. 1.5*

Pneumonită eozinofilică cronică.

Radiografia de față (A) prezintă consolidări periferice bilaterale predominante în lobii superiori, conturând imaginea "fluture inversat". Inima de dimensiuni normale. Pe imaginea CT în regiunile apicale (C) se observă zone de consolidări mai extinse comparativ de regiunile medii (D) și inferioare (B), respectând în toate ariile pulmonare localizarea periferică.



A



B

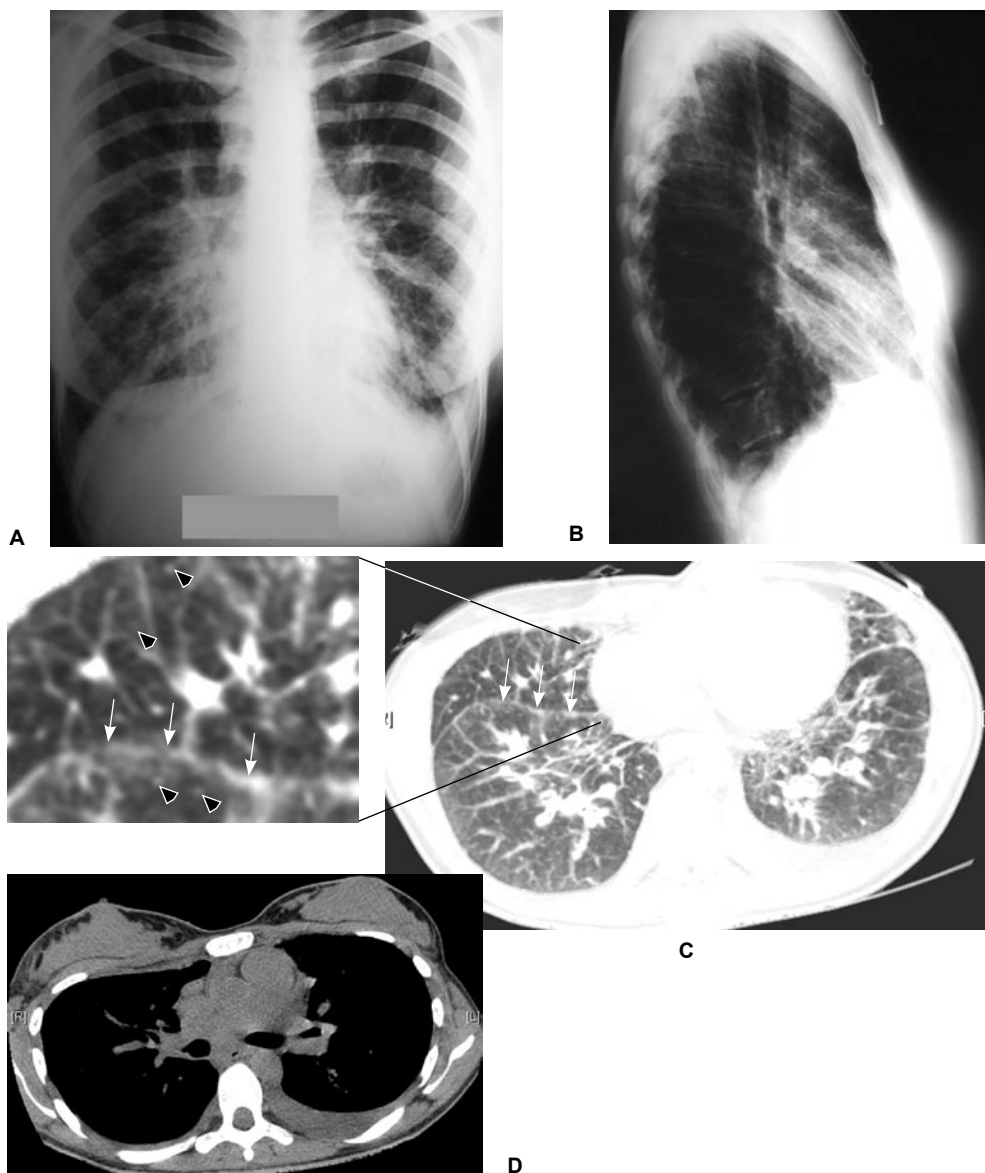
Fig. 1.6

Metalconioză.

A - radiografia de față prezintă micșorarea evidentă a pulmonului stâng, opacitate în "voal" pe toată aria pulmonului stâng, mai probabil datorată îngroșării pleurei viscerale; opacități reticulare difuz răspândite. În pulmonul drept evidențiem zone hipertransparente, datorate emfizemului compensator. Hilurile deformate, inima puțin deplasată spre stânga.

B - HRCT pune în evidență leziuni fibrotice avansate, mai exprimate pe stânga, îngroșări septale, opacități micronodulare difuz răspândite. Imaginea în "fagure de miere" se conturează subpleural bilateral (săgeți). Îngroșarea pleurei viscerale cu un contur neregulat (vârfuri de săgeți), mai exprimată pe stânga.





**Fig. 1.7**

Limfangită carcinomatoasă.

Radiografia de față (A) și în incidență laterală dreaptă (B) prezintă opacități reticulonodulare difuz răspândite, mai pronunțate în regiunea parahilară, linii Kerley B predominant periferic. Deformarea hilurilor cu adenopatie hilară, colecție lichidiană mică pe stânga, cu pătrunderea lichidului în scizura interlobară.

HRCT în fereastră pulmonară (C) prezintă îngroșări nodulare ale septurilor interlobare și fasciculelor bronhovasculare (noduli centrolobulari mici - vârfuri de săgeți), linii și poligoane septale, îngroșare "în mărgelă" ale scizurilor interlobare (săgeți), colecție pleurală pe stânga (D). Arhitectura pulmonară păstrată, limfadenopatie hilară.

de tracțiune și cu opacități minimale de tip "sticlă mată" este diagnostică pentru sindromul morfologic de pneumonită interstițială comună (UIP).

### ***Electrocardiografia***

ECG este, de regulă, nemodificată în absența hipertensiunii pulmonare și a comorbidităților cardiace importante.

### ***Ecocardiografia***

Hipertensiunea pulmonară poate complica PID avansate și se asociază cu o scădere a speranței de viață.

### ***Scintigrafia cu galiu***

Scintigrafia cu  $^{67}\text{Ga}$  încă nu și-a găsit rolul definitiv în examinarea pacienților cu pneumopatii interstițiale difuze.

### ***Testele funcționale respiratorii***

Testele funcționale respiratorii la momentul prezentării sunt modificate în majoritatea cazurilor.

Se recomandă în fiecare caz *spirometria* (inclusiv proba cu bronhodilatator), determinarea capacității de difuziune a gazelor ( $\text{DL}_{\text{CO}}$ ) și o estimare a oxigenării sângelui (de exemplu, puls-oximetrie în repaos și la testul de efort). Modificarea doar a  $\text{DL}_{\text{CO}}$ , cât și diminuarea saturației la efort, pot fi primii indicii ai leziunii.

În general, modificările testelor funcționale corelează cu severitatea afecțiunii. Însă trebuie luată în considerație posibilitatea suprapunerii unei PID pe o pneumopatie cronică obstructivă, astfel că se va ține cont de vechimea și intensitatea fumatului.

Dacă după investigațiile neinvazive diagnosticul rămâne echivoc, se indică testele semiinvazive sau invazive.

Cel mai des se atestă modificările de *tip restrictiv* cu reducerea capacității pulmonare totale (CPT), a capacității reziduale funcționale (CRF) și scăderea volumului rezidual (VR). La fel scad și volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS) și capacitatea vitală forțată (CVF), proporțional cu scăderea volumelor pulmonare, însă raportul lor (VEMS/CVF - indicele Tiffeneau) este, de regulă, normal sau chiar crescut. Cu avansarea bolii complianța pulmonară scade și volumele pulmonare se reduc progresiv.

Pattern-ul interstițial radiografic asociat cu tulburările ventilatorii de *tip obstructiv* sugerează:

- sarcoidoza;

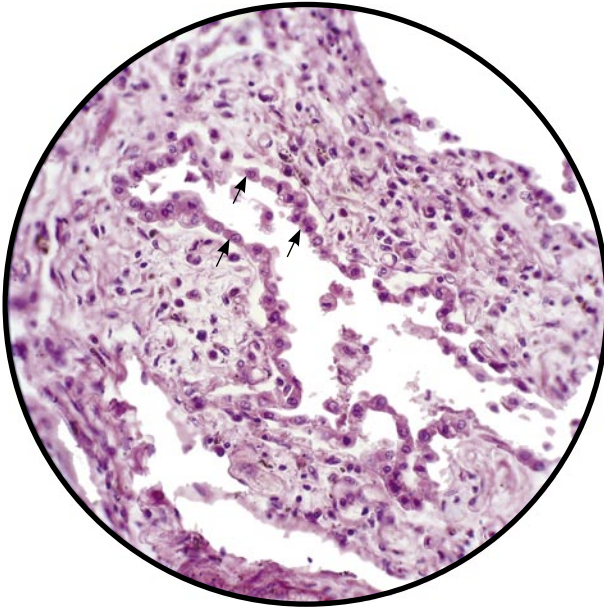


Fig. 1.8

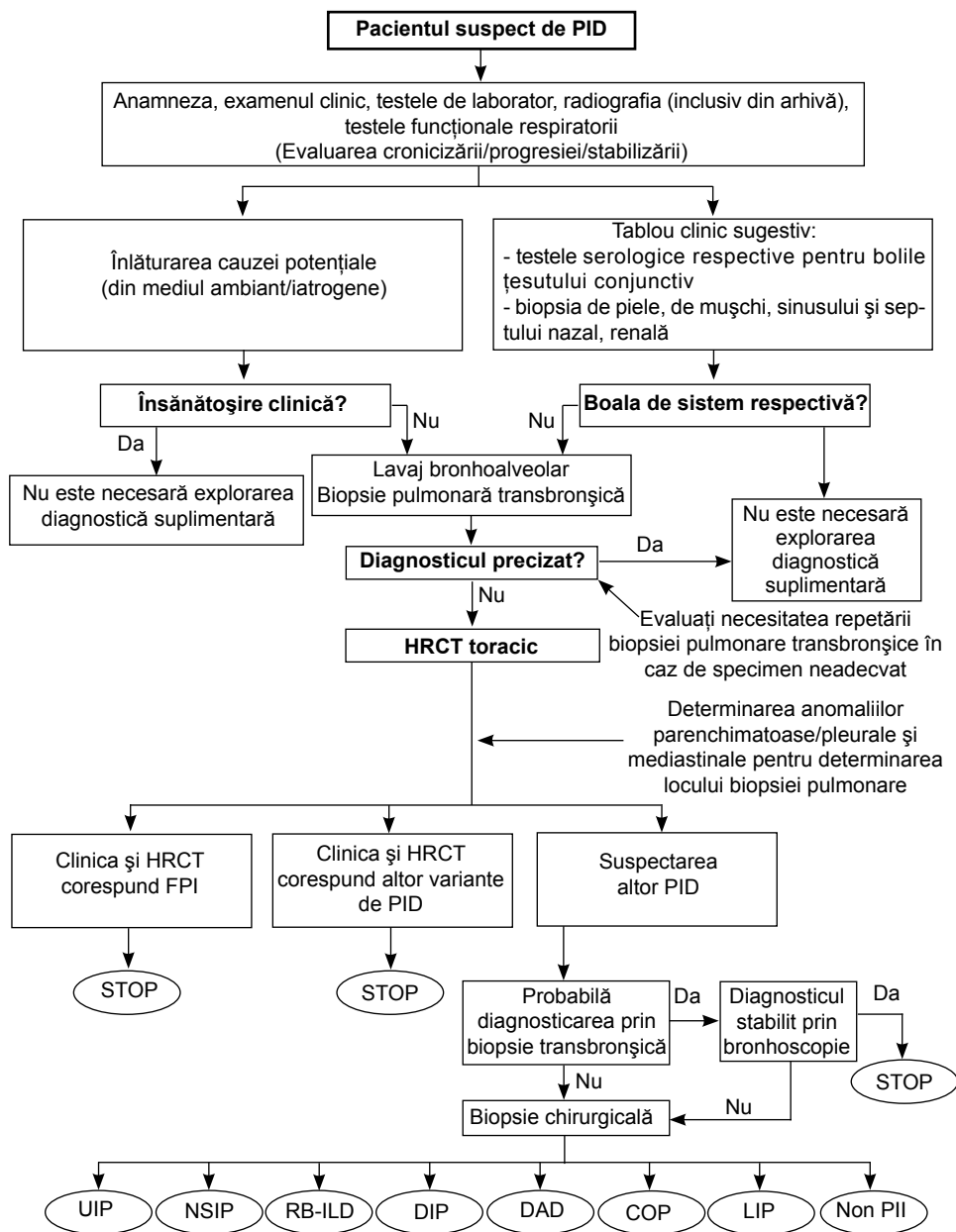
Microscopia optică a biopsatului pulmonar la un pacient cu pneumopatie interstițială idiopatică. Se observă îngroșarea septurilor alveolare, celularitate sporită și hiperplazia alveolocitelor tip II (săgeți).

- LAM;
- pneumonita prin hipersensibilizare;
- scleroza tuberoasă;
- PID suprapusă pe BPCO.

*Capacitatea de difuziune a gazelor* ( $DL_{CO}$ ) este adeseori scăzută în PID, însă această reducere nu este specifică. Scăderea  $DL_{CO}$  este determinată, în parte, de îngroșarea membranei alveolocapilare, însă într-o măsură mai mare de modificarea raportului ventilație/perfuzie alveolară. De menționat, că severitatea reducerii  $DL_{CO}$  nu corelează cu stadiul bolii. În unele PID, în special sarcoidoza, se poate observa o reducere a volumelor pulmonare și/sau hipoxemie severă,  $DL_{CO}$  fiind normal sau ușor redus.

O reducere moderată sau chiar severă a  $DL_{CO}$ , în prezența volumelor pulmonare normale, la un pacient cu PID sugerează:

- asocierea PID cu emfizemul pulmonar;



*Fig. 1.10*

Algoritm diagnostic în pneumopatiile interstițiale difuze.  
Non PII - alte pneumopatii interstițiale difuze decât pneumopatiile interstițiale idiopatice.

- afecțiunea pulmonară vasculară;
- histiocitoza X;
- LAM.

*Gazimetria sângelui arterial* arăta valori normale sau atestă hipoxemia (secundar modificării raportului ventilație/perfuzie alveolară) și alcaloza respiratorie. Hipercapnia este rară, de obicei, în stadiile avansate. Valorile normale ale PaO<sub>2</sub> (sau SaO<sub>2</sub> la puls-oximetrie) în repaos nu exclud hipoxemia importantă la efort sau în timpul somnului, fapt observat frecvent în PID. Interesant, că eritrocitoza secundară este un fenomen observat rar în PID.

Deoarece desaturările importante la efort în PID se pot omite, gazimetria (dar nu și puls-oximetria) în timpul testului de efort fizic este considerată metoda cea mai bună de monitorizare a activității PID și a răspunsului la tratament, în special în FPI.

### ***Bronhoscopia***

Bronhoscopia se efectuează pentru inspectarea căilor aeriene, prelevarea lichidului de LBA și prelevarea de țesut prin biopsie endobronșică sau transbronșică. Lavajul bronhoalveolar nu extinde cu mult bronhoscopia de rutină.

***Lavajul bronhoalveolar*** (LBA) poate furniza informații importante pentru diagnostic doar în infecții sau malignități. Totuși, LBA trebuie interpretat

**P**NEUMONITELE INTERSTIȚIALE  
IDIOPATICE.  
DEFINIȚII. CLASIFICARE

Dintre pneumopatiile interstițiale difuze cu etiologie necunoscută (*fig. 1.1*) fac parte leziunile pulmonare din cadrul sarcoidozei, limfangioleiomiomatozei, histiocitozei X, pneumonitei eozinofilice, dar și formele idiopatice, actualmente denumite **pneumonite interstițiale idiopatice** (*idiopathic interstitial pneumonias*) [3,4].

***Aspecte istorice ale clasificării pneumonitelor interstițiale idiopatice***

În 1944 Hamman și Rich au descris patru pacienți (considerați anterior sănătoși) cu o boală pulmonară rapid progresivă și deces prin insuficiență respiratorie în termen scurt (1-3 luni) [51]. Necroptic pulmonii se prezentau asemănător cu ficatul cirotic - ratatinați și fibrozați, cu atingere preponderent periferică. Aspectul chistic al pulmonilor a stat la baza termenului de "pulmon în fagure de miere" sau modificări "în fagure". Această patologie a fost denumită sindrom Hamman-Rich.

În anul 1964 Scadding J. și Gough J. [142] propun termenul de

*alveolită fibrozantă idiopatică*. Termenul venea să accentueze câteva aspecte: etiologia necunoscută a bolii (*idiopatică*), evoluția spre o fibroză progresivă (*fibrozantă*), iar patogenetic definitivul părea să fie inflamația la nivelul alveolelor (*alveolită*).

În 1965 Liebow A. și colaboratorii au descris pneumonita interstițială descuamativă [91]. La scurt timp (1968) Liebow A. [90], studiind un număr mare de biopsii pulmonare, publică o schemă a clasificării *pneumonitelor interstițiale difuze* (nelegate de infecții sau afecțiuni maligne), bazată pe criterii histologice specifice. Fără a le cunoaște etiologia, le-a numit idiopatice, evidențiind cinci subtipuri: pneumonita interstițială comună (UIP), bronșiolită obliterantă asociată cu pneumonită interstițială (BIP), pneumonita interstițială descuamativă (DIP), pneumonita interstițială limfocitară (LIP), pneumonita interstițială cu celule gigante (GIP).

Liebow descria *bronșiolita organizantă asociată cu pneumonita interstițială* (BIP) ca și un proces patologic caracterizat prin formarea conglomeratelor de fibroblaști imaturi ce ocupă spațiul alveolar și inflamație interstițială. Clasificarea europeană denumește același proces în *pneumonie criptogenică organizantă*, deoarece este un proces de etiologie necunoscută (criptogenică) și are trăsături histologice similare cu pneumonia organizantă infecțioasă (pneumonie organizantă).

Liebow considera infiltratul alveolar din *pneumonia interstițială descuamativă* (DIP) constituit din celule epiteliale descuamate, ce a determinat formularea termenului "descuamativă". Ulterior prin microscopie electronică s-a dovedit că aceste celule sunt macrofagi ce conțin un pigment brun, existând o corelare directă între această patologie și fumat.

*Pneumonia interstițială limfocitară* (LIP) se caracterizează prin acumularea celulelor limfoide în peretele alveolar și o umplere relativă a spațiului alveolar.

*Pneumonia interstițială cu celule gigante* (GIP) din clasificarea Liebow nu și-a găsit exprimare în clasificarea Europeană.

Pe parcursul timpului unor dintre entități li s-a atribuit o cauză specifică (GIP și LIP). Astfel GIP a fost atribuită pneumoconiozelor cu cobalt (rezultatul expunerii îndelungate la vaporii de carbid de volfram în prelucrarea metalelor grele), iar pentru LIP au fost aduse mai multe dovezi ca fiind o formă de limfom non-Hodgkin cu un grad mic de exprimare, cunoscut sub denumirea de MALT-limfom.

În anii următori a fost revizuită și clasificarea lui Liebow A. Astfel Kat-

zenstein A. și Myers J. [67] au grupat PII în 4 variante clinico-morfologice:

- pneumonita interstițială acută (AIP);
- pneumonita interstițială comună (UIP);
- pneumonita interstițială descuamativă (DIP);
- pneumonita interstițială nespecifică (NSIP).

Cu toate progresele în diagnosticarea PII, lipsa îndelungată a unui standard internațional în acest domeniu a condiționat confuzii diagnostice și terminologice. În 2002 un Consensus internațional multidisciplinar (pneumologie, radiologie, morfopatologie) sub auspiciile ATS/ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*) a propus o nouă clasificare a pneumonitelor interstițiale idiopatice [3].

### ***Clasificarea pneumonitelor interstițiale idiopatice***

În definiția din Consensusul internațional [3] accentul este pus pe modificările din interstițiu (spațiul cuprins între membrana bazală subendotelială și membrana bazală subepitelială), dar histologic se atestă și modificări în alveole, în bronșiolele terminale și/sau în capilare. Astfel că, PII sunt definite ca ***un grup eterogen de afecțiuni cu etiologie necunoscută, care decurg cu afectarea difuză a interstițiului pulmonar și cu un grad variat de inflamație și fibroză.***

În grupul PII nu sunt incluse emfizemul pulmonar sau BPOC, bronșiolitele, hipertensiunea pulmonară. Radiologic PII se traduc, în general, prin opacități liniare neregulate, localizate preponderent bazal și periferic, modificări "în fagure" și pierdere de volum pulmonar.

Experții Consensusului au evidențiat 7 variante clinico-radiologico-morfopatologice ale pneumonitelor interstițiale idiopatice, suficient de diferite pentru a fi acceptate ca și entități separate:

- fibroza pulmonară idiopatică (*idiopathic pulmonary fibrosis* - IPF);
  - pneumonita interstițială acută (*acute interstitial pneumonia* - AIP).
- Actualmente doar pentru această variantă a bolii se folosește eponimul sindrom Hamman-Rich;
- pneumonita interstițială descuamativă (*desquamative interstitial pneumonia* - DIP);
  - pneumonita interstițială nespecifică (*nonspecific interstitial pneumonia* - NSIP);
  - pneumonita interstițială limfocitară (*lymphocytic interstitial pneumonia*



*Tabelul 2.1*  
**CLASIFICAREA PNEUMONITELOR INTERSTITIALE IDIOPATICE**

<b>Diagnosticul clinic/morfologic</b>							
	<b>FPI</b>	<b>NSIP</b>	<b>COP</b>	<b>AIP</b>	<b>RB-ILD</b>	<b>DIP</b>	<b>LIP</b>
<b>Demografic</b>	50-70 ani O ușoară predominare a bărbaților	40-50 ani B=F	Toate vârstele (mediu 50 ani) B=F	Toate vârstele (mediu 50 ani) B=F	30-50 ani Predominant fumătorii	40-50 ani Predominant fumătorii	30-50 ani, predominant femei
<b>Clinic</b>	Dispnee cronică, tuse, crepitații, hipocratismul digital	Dispnee cronică, tuse, crepitații, ocazional hipocratismul digital	Dispnee acută, subacută, tuse, febră, crepitații, lipsește hipocratismul digital	Dispnee rapid progresivă, tuse, febră ocazional, crepitații, lipsește hipocratismul digital	Dispnee cronică, tuse, crepitații, lipsește hipocratismul digital	Dispnee cronică, tuse, crepitații, ocazional hipocratismul digital	Dispnee cronică, tuse, crepitații, lipsește hipocratismul digital, ocazional limfadenopatie
<b>Radiografic</b>	Opacități reticulare în lobii inferiori bilaterali, subpleurali, fâgure de miere, opacități sticlă mată minime	Opacități sticlă mată în lobii inferiori bilaterali, subpleurali, opacități reticulare minime	Opacități sticlă mată în lobii inferiori bilaterali, consolidări, lipsește opacitățile reticulare și fâgurele	Opacități sticlă mată difuz bilaterale, rareori opacități reticulare și fâgure	Opacități sticlă mată neomogene bilaterale, noduli centrilobulari, îngroșarea pereților bronșici, lipsește fâgurele	Opacități sticlă mată în lobii inferiori bilaterali, subpleurali, rar opacități reticulare, lipsește fâgurele	Opacități sticlă mată neomogene bilaterale, noduli centrilobulari, îngroșarea trunchiului bronhovascular, chisturi
<b>Pattern-ul histologic</b>	UIP	NSIP	COP	DAD	RB	DIP	LIP
<b>Răspunsul la CS</b>	Slab (<10%)	Bun (50-90%)	Excelent (> 80%)	Neclear, mai probabil rău	Excelent (> 90%)	Bun (60%)	Neclear, mai probabil bun
<b>Prognostic</b>	Rău (20% supraviețuiesc 5 ani)	Bun (70% supraviețuiesc 5 ani)	Excelent (> 90% supraviețuiesc 5 ani)	Rău (< 50% supraviețuiesc 6 luni)	Excelent (> 90% supraviețuiesc 5 ani)	Bun (70% supraviețuiesc 5 ani)	Bun (60% supraviețuiesc 5 ani)

*Capitolul III*

**E**TIOPATOGENIA  
PNEUMONITELOR INTERSTITIALE  
IDIOPATICE

PATOGENIA FIBROZEI PULMONARE IDIOPATICE

*Inițierea leziunii*

Actualmente în fibroza pulmonară idiopatică (FPI) nu se cunosc **factorii etiologici** (care inițiază sau mențin răspunsul inflamator și fibrotic). Totuși, printre factorii, care se asociază cu un risc sporit de FPI, se menționează fumatul, infecțiile, poluanții atmosferici, aspirația cronică și unele medicamente [1]. Se consideră că boala rezultă din leziuni nespecifice repetate atât ale barierei epiteliale, cât și ale mezenchimului pulmonar [4,8].

Nu se cunosc exact nici **factorii genetici** responsabili de susceptibilitatea gazdei, care determină expresia fenotipică și manifestările clinice ale FPI, deși sunt în derulare studii de genetică moleculară menite să clarifice aceste aspecte [9]. În orice caz, sunt bine cunoscute formele familiale de fibroză pulmonară idiopatică.

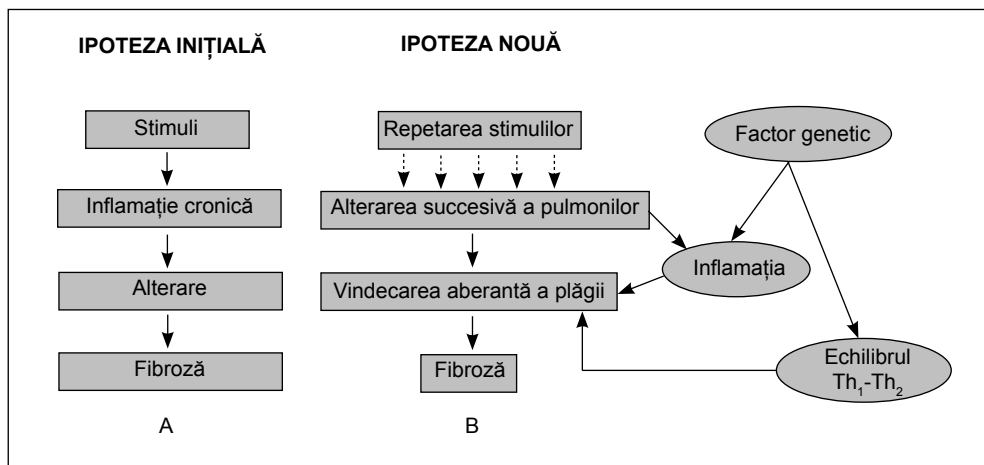


Fig. 3.1

Ipoteza inițială și conceptul actual despre rolul inflamației în patogenia fibrozei pulmonare idiopatice (FPI). Inițial (A), FPI era concepută ca un răspuns inflamator latent, care în final conducea la o afectare cronică a țesutului pulmonar cu formarea ulterioară de fibroză. Tratamentele focusate doar pe întreruperea inflamației cronice nu au avut succes. Abordarea contemporană (B) sugerează că FPI rezultă din repetarea unor injurii pulmonare acute. Răspunsul de vindecare a acestor leziuni conduce la fibroză pulmonară, iar inflamația este implicată secundar. Intensitatea răspunsului fibrotic este influențată de substratul genetic, de tipul răspunsului inflamator (Th<sub>1</sub> ori Th<sub>2</sub>), de factori de mediu ca fumatul, infecții virale, poluanți atmosferici.

La ora actuală sunt cunoscute câteva ipoteze în patogenia FPI.

Anterior (anii 1970-1980) a fost curentă **ipoteza inflamatorie**. Se considera că în FPI fibroza este precedată de inflamație, postulatul fiind bazat pe următoarele observații:

- în modelele animale, inflamația precede dezvoltarea răspunsului fibrotic, iar prin supresia alveolitei inflamatorii se poate atenua răspunsul fibrotic [10];
- tabloul histologic al alveolitei din FPI precoce este dominat de celulele inflamatorii, inclusiv macrofage alveolare, neutrofile, eozinofile, limfocite;
- rudele asimptomatice ale pacienților cu forma familială de FPI prezintă modificări celulare de alveolită în absența bolii clinic manifeste [12].

Rolul central al macrofagului alveolar în geneza FPI a fost argumentat prin proprietățile sale de a secreta citokine proinflamatorii și profibrotice, care afectează proliferarea celulelor mezenchimale și promovează depunerea de colagen [2,4].

Mai recent s-a constatat că în marea majoritate a cazurilor de FPI/UIP inflamația nu este un semn histopatologic proeminent. Astfel a apărut **conceptul regenerării (reepitelizării) pulmonare anormale**, care afirmă că FPI este rezultatul interacțiunii epitelial-mezenchimale și, probabil, al modificării procesului de vindecare (refacere) a leziunilor cu o componentă inflamatorie minoră sau absentă [4,8].

Ipo-teza **injuriei epiteliale repetate** tratează fibroza pulmonară ca un rezultat al leziunilor recurente și/sau persistente ale epitelului alveolar și al răspunsului de re-generare a leziunilor în absența inflamației cronice. Ipo-teza este susținută de prezența focarelor fibrotice în locurile cu rupturi de membrană bazală subiacente zonelor de distrucție a epitelului în cazurile de fibroză pulmonară fără manifestări histologice de inflamație [6,16].

Actualmente există o încercare de îmbinare a acestor 2 teorii. Astfel, **ipoteza unificată** susține că FPI rezultă din regenerarea (reepitelizarea) pulmonară anormală la injurii repetate a parenchimului pulmonar.

Ipo-teza **defectelor în mecanismele endogene de apărare** susține că inițierea răspunsului fibrotic anormal la factori din mediul ambiant depinde de factori genetici. Un rol important li se atribuie defectelor de IFN- $\gamma$  și de producere a PgE<sub>2</sub>, citokinelor derivate din celulele Th<sub>1</sub> sau Th<sub>2</sub>.

Ipo-teza **remodelării vasculare** abordează fibroza pulmonară ca un rezultat al remodelării aberante vasculare cu instalarea șunturilor pulmonare și hipoxiei.

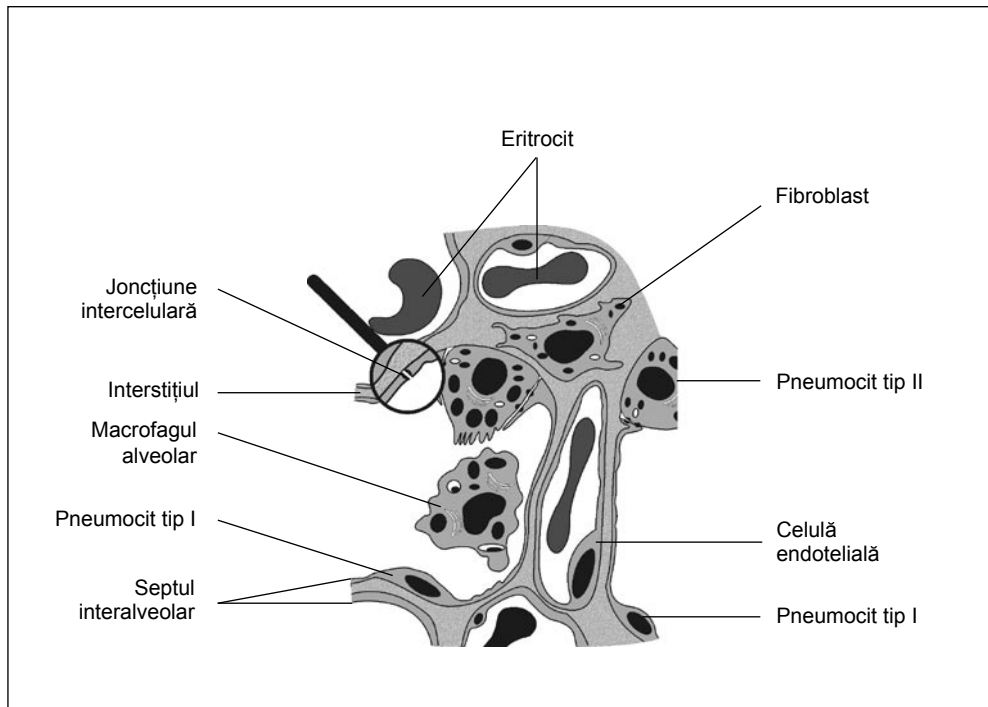


Fig. 3.2  
Morfologia alveolei pulmonare (schemă).

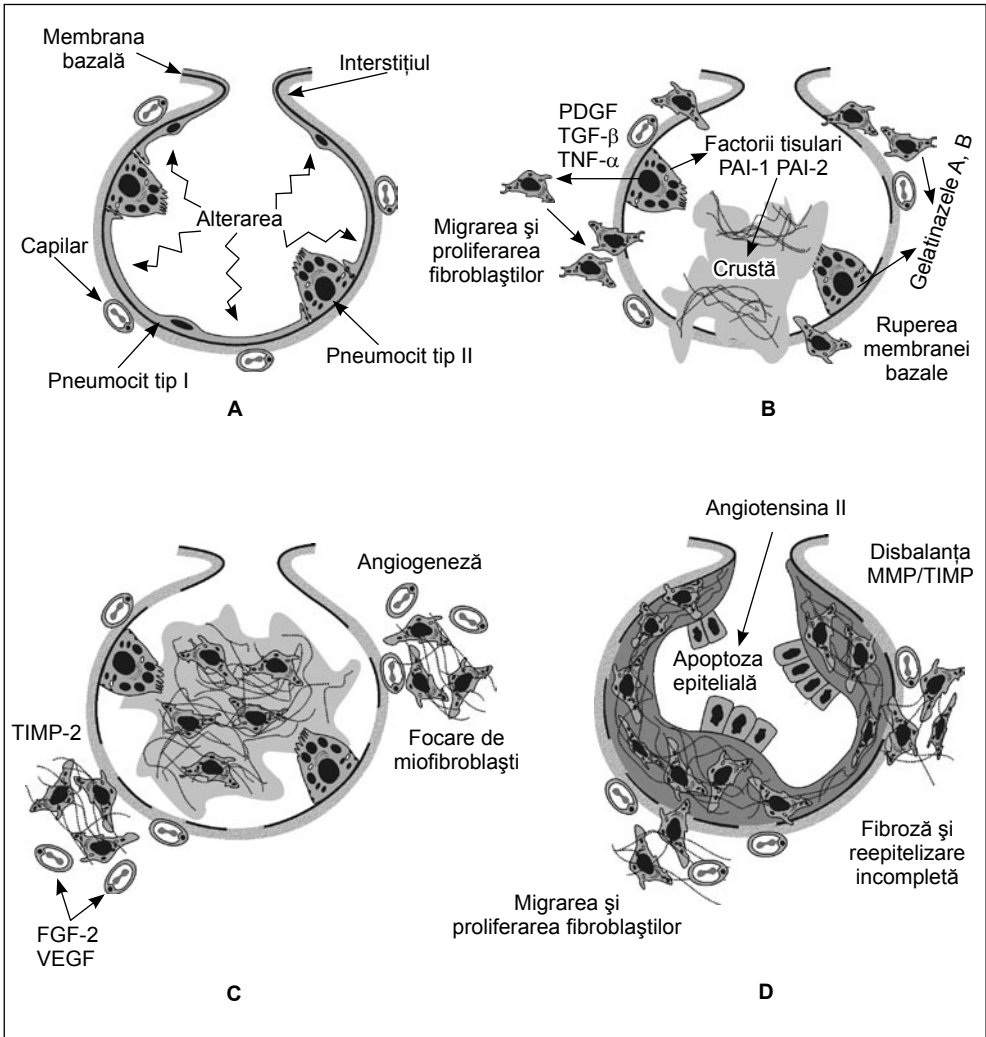


Fig. 3.3

Schema remodelării parenchimului pulmonar în fibroza pulmonară idiopatică.

A - agresiuni pulmonare de natură necunoscută provoacă multiple focare microscopice de leziune epitelială și de stimulare a epitelului.

B - celulele epitelului alveolar activate eliberează factori de creștere, care induc migrarea și proliferarea fibroblaștilor cu modificarea fenotipului celular (miofibroblaști). Miofibroblaștii subepiteliali și celulele epiteliale alveolare produc gelatinaze, care amplifică defectul în urma ruperii membranei bazale și permit migrarea fibroblaștilor.

D - în imediata apropiere a defectelor de membrană miofibroblaștii induc apoptoza celulelor epiteliale și noi breșe în membrana bazală, astfel contribuind la o reepitelizare anormală cu apariția unui cerc vicios. Până la urmă, fibroblaștii/miofibroblaștii secretă cantități excesive de componente ale matricei extracelulare, în special collagen. Dezechilibrul dintre metaloproteinazele matricei (MMP) și inhibitorii de MMP provoacă diminuarea/absența degradării matricei extracelulare. Apare o remodelare anormală a parenchimului pulmonar. Miofibroblaștii secretă angiotensinogen, care similar angiotensinei II provoacă moartea celulelor epiteliale alveolare, înrăutățind și mai mult reepitelizarea.

## ***Perpetuarea leziunii***

Un element esențial în patogenia FPI este *caracterul continuu (neîntrerupt) al răspunsului fibrotic*. În unele modele de fibroză pulmonară, inflamația este urmată de refacere și fibroza nu progresează. Spre exemplu, instilarea intratraheală a componentei 5 a complementului provoacă un aflux masiv de neutrofile și monocite în următoarele 24 ore [34]. La fel și în modelul experimental de fibroză pulmonară indusă prin instilarea intratraheală de bleomicină injuria inițială a epiteliului alveolar este urmată de afluxul macrofagelor activate, care se rezolvă prin fibroză autolimitantă [34,53]. Persistența neutrofilelor se observă încă 4 săptămâni de la expoziție, după care pattern-ul histologic devine predominant fibrotic [34,53].

Aceste exemple diferă de afecțiunile pulmonare inflamatorii ca pneumonia bacteriană, în care inflamația pulmonară masivă este urmată de refacere (vindecare), cu sechele minime pe termen lung (structurale și funcționale). Din contra, toți pacienții cu FPI/UIP la momentul diagnosticării au deja manifestări clinice moderate sau severe ale bolii, fără semne histologice de inflamație în parenchimul pulmonar. Acest fapt arată că natura progresivă a FPI poate să nu fie legată de inflamație, ci mai curând de niște modificări fibrotice/slab inflamatorii, cu prezența unui număr neînsemnat de neutrofile în leziunile cronice. Deoarece procesul inflamator în FPI este de o amploare mai mică, se pare că fibroproliferarea este procesul cheie, care conduce la distorsionarea arhitectonicii pulmonare și la disfuncție. Chiar dacă inflamația ar fi o componentă esențială a FPI, atunci sunt perturbate mecanismele responsabile de lichidarea inflamației acute (vindecarea).

Se consideră că rolul principal în persistența inflamației din FPI îl are alterarea mediului citokinic. Spre exemplu, într-un studiu factorul de stimulare a formării coloniilor granulocitare (*granulocyte-colony stimulating factor* - G-CSF) a fost depistat în lichidul LBA la 20 dintre 24 pacienți cu FPI și nici la unul dintre 16 voluntari sănătoși [5]. Ba mai mult, neutralizarea *in vitro* a G-CSF a condus la reducerea cu 35% a activității chemotactice a neutrofilelor.

## ***Progresarea leziunii***

Studiile inițiale bazate pe microscopia optică au sugerat că procesul fibrotic se limitează la interstițiul pulmonar, în timp ce lucrările venite mai târziu au demonstrat injuria epitelială urmată de un anumit grad de inflamație în alveole (în spațiul alveolar) cu formarea de exsudat intraalveolar [7]. Inflamația se extinde către pereții alveolari datorită ieșirii celulelor mezenchimale prin membrana bazală lezată și culminează cu colapsul alveolar datorită apoziției (contactării) pereților alveolari denudați și pierderii surfactantului. Depunerea excesivă de colagen împiedică reexpansiunea spațiului aerian colabat.

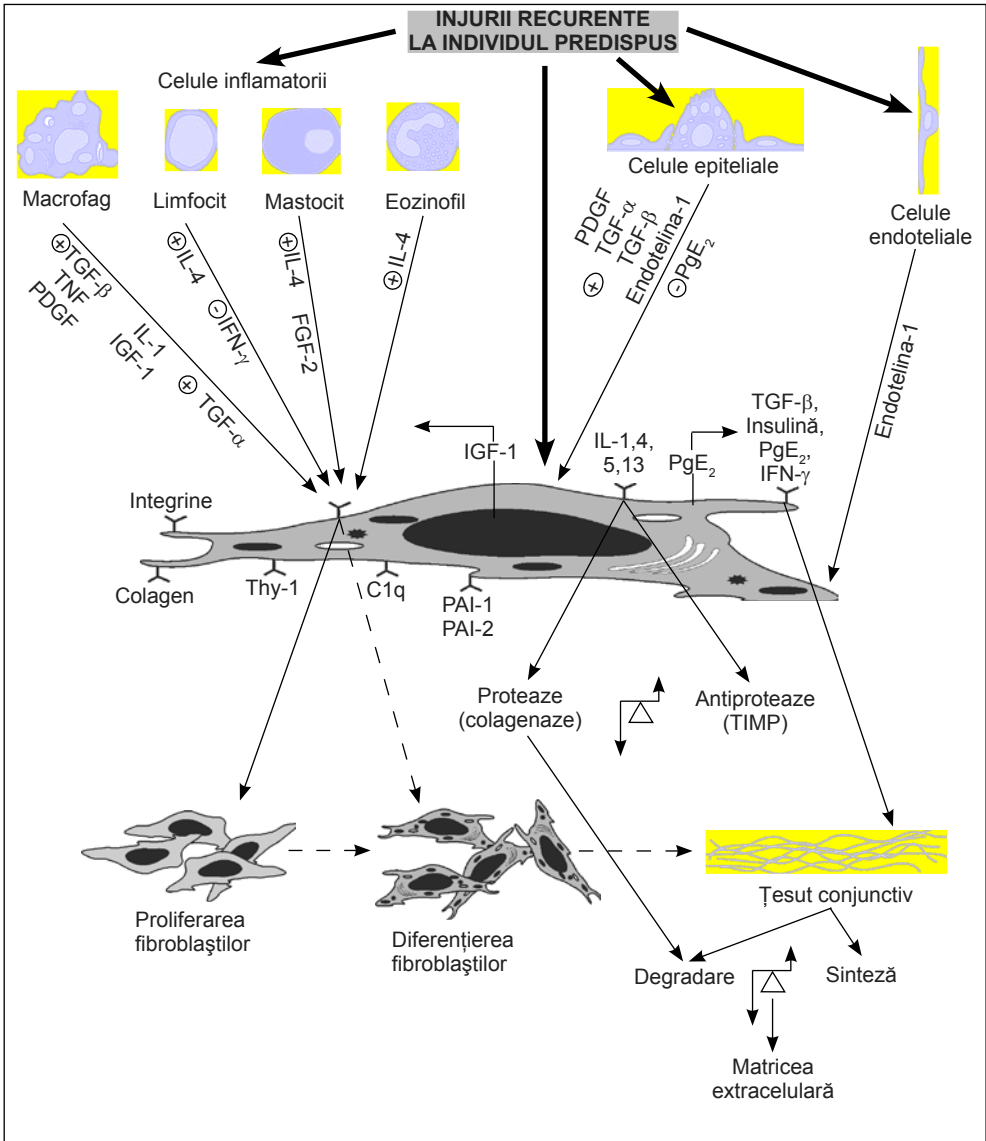


Fig. 3.4

Rolul fibroblastului activat în patogenia fibrozei pulmonare idiopatice (schemă).

La persoanele cu predispoziție genetică injurii repetate lezează epitelium alveolar cu ruperea membranei bazale și activează celulele inflamatorii, care eliberează citokine și chemokine proinflamatorii (inclusiv TNF- $\alpha$ , IL-1, MCP-1). Acești mediatori solubili recrutează și mai multe celule inflamatorii, perpetuând răspunsul inflamator. Celulele inflamatorii, epiteliocele și endoteliocele secretă molecule profibrotice (PDGF și TGF- $\beta$ ), care acționează pe fibroblaști. Răspunsul fibroblaștilor poate fi variat: sporirea numerică (proliferarea), diferențierea în miofibroblaști (care secretă activ colagenul) sau diferențierea ulterioară în celule cu expresia unor receptori membranari speciali. Sinteza sporită de colagen, de rând cu încetinirea degradării lui, conduce la depunerea excesivă de colagen în focarele fibrotice, care reprezintă grupuri de celule mezenchimale înconjurată de colagen "tânăr".

Pentru dezvoltarea fibrozei intraluminale este necesară lezarea atât a membranei bazale, cât și a epiteliului. În plămânul normal epiteliul alveolar este format preponderent din epitelioците tip I și un număr relativ mic de epitelioците tip II. De notat că celulele de tipul II pot prolifera și diferenția în celule tip I și sunt responsabile de reepitelizarea alveolelor după leziunea pulmonară [95].

În FPI se atestă pierderea epitelioцitelor tip I și o proliferare a epitelioцitelor tip II. Însă aceste celule nu reepitelizează spațiul alveolar, deoarece membranele bazale la pacienții cu FPI rămân modificate, demonstrând alterări microscopice, inclusiv duplicare și fragmentare [102]. Modificările membranei bazale fac posibilă și migrarea celulelor mezenchimale din interstițiu în alveolele plămânului lezat [133]. Toate aceste modificări sugerează faptul că *leziuni cronice ale epiteliului alveolar pot rezulta în natura perpetuă a exsudatelor intraalveolare, fibrozei și remodelării.*

### ***Mecanismele fibrozei***

Postulatul unanim acceptat anterior că inflamația este necesară și suficientă pentru a produce fibroza în FPI, actualmente este pus la îndoială din mai multe considerente [47,144]:

- la pacienții cu FPI inflamația este minimă și nu există dovezi că pacienții cu boala precoce au modificări inflamatorii mai pronunțate;
- la animalele de laborator fibroza poate fi indusă în absența inflamației;
- tratamentul antiinflamator cu corticoizi nu modifică evoluția naturală a FPI.

Posibil, că multiplele microinjuriile ale celulelor epiteliale alveolare induc un mediu fibrotic și că factorii de creștere derivați din celulele epiteliale lezate recrutează fibroblaștii, care se diferențiază în miofibroblaști. Miofibroblaștii, la rândul lor, secretă collagen, care se acumulează datorită disbalanței la nivel tisular dintre collagenazele interstițiale și inhibitorii collagenazelor [144].

În FPI are loc pierderea epitelioцitelor tip I și proliferarea celulelor tip II, dar nu se face reepitelizarea. Acest fenomen poate fi rezultatul unei activări aberante a căii de semnalizare Wnt secundar leziunii pulmonare. Proteinele Wnt inhibă fosforilarea  $\beta$ -cateninei de către glicogensintazkinaza 3b (GSK3b) și previn translocarea spre nucleu cu activarea factorilor de transcripție LEF/TCF. Se consideră că aceasta activează proliferarea celulelor de tip II și inhibă diferențierea lor, cu o eventuală declanșare a regenerării epiteliale divergente la joncțiunile bronhoalveolare și transformarea epitelial-mezenchimală [24].

Se consideră că elemente necesare pentru apariția FPI sunt microinjuriile repetate ale peretelui alveolar și căilor aeriene distale.

Deoarece 90% dintre pacienții cu FPI au reflux gastroesofagian, cel mai adesea asimptomatic [130,153], s-a presupus că microaspirația de acid în plămân poate cauza acele leziuni repetate ale barierei epiteliale, ce rezultă în alterarea interacțiunii epitelial-mezenchimale și fibroză. Se efectuează studii speciale pentru a determina potențiala relație cauzală dintre refluxul gastroesofagian și FPI.



Indiferent de mecanismul inițierii, evoluția răspunsului fibrotic în FPI implică interacțiunea citokinelor și altor mediatori cu celulele rezidente în plămân. Mediatorii polipeptidici, inclusiv citokinele proinflamatorii și chemokinele ca *tumor necrosis factor alfa* (TNF- $\alpha$ ), interleukina-1  $\alpha$  (IL-1) și proteina chemoattractantă pentru monocite - 1 (*monocyte chemoattractant protein 1* - MCP-1) sunt eliberate de către celulele inflamatorii, în special de către macrofagele alveolare, în timpul fazei inițiale alveolitice a FPI [94]. Acești mediatori recrutează și activează alte macrofage și alte celule inflamatorii (fig. 3.3, 3.4).

Celulele rezidente în plămâni (epiteliale, fibroblastice și endoteliale) la fel produc un spectru de citokine și factori de creștere, care stimulează proliferarea fibroblaștilor și sinteza matricei. Se consideră că după injuria epitelialului, fibroza progresa datorită unui dezechilibru dintre citokinele proinflamatorii și cele antiinflamatorii, polipeptidele fibrogenice și antifibrogenice și moleculele angiogenice și angiostatice (fig. 3.3, 3.4) [144,170].

### ***Focarele fibrotice***

După inducerea activității fibroblastice, celulele adiacente se organizează în *focare fibrotice* (focare fibroblastice), care actualmente sunt recunoscute ca și semn histologic caracteristic al UIP [67,81]. Ele sunt situate în vecinătatea leziunilor epiteliale (și a membranei bazale) și constau din agregate de fibroblaști, proliferând activ, și miofibroblaști.

Este posibil că în FPI persistența fibroblaștilor și formarea de focare fibrotice este reglată prin inhibarea apoptozei fibroblaștilor. Spre exemplu, IGF-1 din macrofagele derivate din plămânul cu FPI induce inhibarea mediată prin IL-4 a fibroblaștilor. Într-un studiu, *pigment epithelium-derived factor* (PEDF), o proteină de 50 kDa, era expresată în fibroblaștii din plămânii pacienților cu FPI, sugerând un posibil rol în menținerea fibroblaștilor [28].

Miofibroblaștii sunt celule, care exprimă proprietăți atât ale fibroblaștilor, cât și ale celulelor musculare netede ce se identifică datorită expresiei SMA (*smooth muscle actin*). Aceste celule se mai deosebesc de fibroblaști și prin expresia altor filamente intermediare, tipul expresiei cărora variază în diverse țesuturi și în diferite condiții patologice.

Fibroblaștii se diferențiază în miofibroblaști sub acțiunea *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ). Rezultă expresia SMA, creșterea producerii de collagen și scăderea sintezei de inhibitor tisular al metaloproteinazei 2 (TIMP-2) [33,171]. Focarele fibrotice se pot identifica după prezența miofibroblaștilor în proliferare, care sintetizează activ collagenul [47,144,171].

Se consideră că mediatorii solubili secretați de celulele epiteliale alveolare, cât și de alte celule, induc afluxul leucocitelor, stimulează activitatea fibroblastică și promovează fibroza. Printre acestea importante sunt TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  și interleukina 8 (IL-8). TGF- $\beta$  este produs de celulele epiteliale activate, de macrofage și de celulele endoteliale,

reprezentând mediatorul esențial pentru dezvoltarea fibrozei pulmonare [43]. Acesta este majorat atât la pacienții cu FPI, cât și după instilarea intratraheală de bleomicină în modelul murin de FPI. În plus, s-a dovedit că fibroza poate fi atenuată prin inhibarea TGF- $\beta$  [43,116,146]. Polimorfismul specific al genei ce codifică TGF- $\beta$  sporește riscul progresării bolii [164].

TNF- $\alpha$  de asemenea este implicat în patogenia FPI și producerea sa este sporită la pacienții cu FPI. El majorează producerea de TGF- $\beta$  și alți factori de creștere peptidici, iar inhibarea TNF- $\alpha$  are efect antifibrotic [121].

Din contra, limfokina interferon gama (IFN- $\gamma$ ) inhibă producerea de collagen și scade activitatea TGF- $\beta$  (prin diminuarea producerii TGF- $\beta$ ). Interferonul gama (IFN- $\gamma$ ) inhibă răspunsul inflamator de tip Th<sub>2</sub> și poate avea potențial terapeutic în fibroza pulmonară idiopatică [47,62,147,172].

### ***Celulele mezenchimale***

Populația celulelor mezenchimale cuprinde fibroblaștii, miofibroblaștii, pericitele, celulele musculare netede și celulele nediferențiate.

Celulele musculare netede se află în pereții căilor aeriene și vaselor sanguine, pericitele sunt distribuite de-a lungul capilarelor pulmonare, iar fibroblaștii și celulele contractile interstițiale (CICs) sunt localizate predominant în pereții alveolari. CICs au caracteristici ultrastructurale asemănătoare cu miofibroblaștii, celule ce sunt prezente în țesutul de granulație și au trăsături morfologice atât ale fibroblaștilor, cât și ale celulelor musculare netede.

În plămânul normal CICs sunt prezente în abundență. Prin studii cu morfometrie ultrastructurală s-a găsit că CICs constituie 40% din volumul interstițiului pulmonar sau până la 18% din numărul celulelor parenchimului pulmonar. Aceleași tipuri de celule sunt prezente și la pacienții cu FPI, dar într-o proporție mai mare față de plămânul normal. În plămânul cu FPI față de plămânul normal se găsește o majorare de 1,8 ori a proporției celulelor parenchimatose de origine mezenchimală, care mai au și o rată sporită de proliferare (mai ales în populațiile de fibroblaști cu fenotipul modificat [47]).

### ***Subtipurile de fibroblaști***

În FPI există subpopulații de fibroblaști cu un comportament diferit față de cel al fibroblaștilor izolați din plămânul normal. Este vorba de modificarea potențialului proliferativ, expresia unor anumite gene și markeri de suprafață celulară, precum și de modificarea răspunsului la stimuli [41]. Rămâne de aflat dacă aceste deosebiri sunt primare sau secundare expunerii prelungite la un mediu inflamator. Se pare că aceste modificări contribuie la *transformarea fibroblastului dintr-o celulă relativ pasivă într-un important factor al patogeniei fibrozei pulmonare idiopatice*. Cu toate diferențele fenotipice, celula fibroblast-like este celula-cheie, care determină răspunsul fibrotic în FPI.

În afară de identificarea populațiilor distincte de celule mezenchimale pulmonare în baza expresiei unor microfilamente proteice, subgrupurile de fibroblaști pulmonari au fost separate în funcție de expresia proteinelor membranare. Două exemple de astfel de markeri proteici de suprafață (care arată distincte diferențe în rata proliferării, depunerea de colagen și morfologie) sunt antigenul timocitic 1 (Thy 1) și receptorul pentru complementul 1q (C1q) [2,92].

### ***Subtipurile de antigen timocitic 1***

La șoarece și șobolan fibroblaștii pulmonari se pot separa în baza expresiei antigenului Thy 1 datorită marcajului fluorescent (*fluorescence activated cell sorting* - FACS) [127]. În culturi celulare aceste subtipuri de fibroblaști își păstrează deosebirea în expresia Thy. Fibroblaștii Thy 1(-) se extind pe arii mai mari și conțin o rețea mai exprimată de microfilamente, în timp ce fibroblaștii Thy 1(+) conțin mai multe lipide. După prelucrarea cu IFN- $\gamma$ , doar celulele Thy 1(-) expresează antigenele complexului major de histocompatibilitate de clasa II (MHC 1a) și sunt capabile să prezinte antigenul către clonele limfocitelor T.

Populațiile murine de fibroblaști pulmonari Thy 1(+) și Thy 1(-), separați prin metoda FACS și studiați *in vitro*, au demonstrat diferențe remarcabile de comportament în ceea ce privește sinteza de colagen indusă de IL-4, răspunsul proliferativ la PDGF-AA și la stimularea de către TNF- $\alpha$ . În plus, procentajul de fibroblaști pulmonari Thy 1(+) cultivați din plămânul lezat era diferit la liniile de șobolani, cu predispunere genetică diferită la dezvoltarea fibrozei pulmonare experimentale [101]. Continuă cercetările pentru a determina exact potențialul rol al diverselor subtipuri Thy 1 de fibroblaști în patogenia fibrozei pulmonare.

*Tabelul 3.1*  
**TIPURI DE CITOKINE ȘI CHEMOKINE**

<i>Profibrotice</i>	<i>Antifibrotice</i>
Interleukina-4	Interferon $\gamma$
Interleukina-5	Interleukina-2
Interleukina-10	Interleukina-12
Interleukina-13	Interleukina-18
CCL 2	CXCL 9
CCL 3	CXCL 10
CCL 4	CXCL 11
CCL 17	
CCL 18	
CCL 22	

### ***Fibroцитеle circulante***

Fibroцитеle din sânge sunt de origine hematopoietică și constituie aproximativ 1% din totalul de leucocite circulante. În cultură fibroцитеle exprimă proteinele țesutului conjunctiv și pot diferenția în miofibroblaști [126,128]. Într-un studiu experimental, folosind modelul murin de fibroză pulmonară, s-a demonstrat *traficul fibrocitelor circulante* (CD45+Col+CXCR4+) spre plămânii șoarecilor tratați cu bleomicină și că aceasta a contribuit semnificativ la sporirea sintezei de colagen observată în acest model [126]. Aceste celule, la normal, sunt SMC negative, dar devin SMC pozitive cu timpul în cultură, proprietate majorată de către TGF- $\alpha$ . Afluxul fibrocitelor CD45+Col+CXCR4+ a fost mediat de expresia ligandului 12 al chemokinei CXC (CXCL12) și răspunsul fibrotic a putut fi parțial inhibat prin anticorpii contra CXCL12. CXCL12 este expresată în plămân și studiul de mai sus sugerează că expresia CXCL12 în injuria pulmonară poate fi responsabilă de recrutarea fibrocitelor circulante [126,128]. Sunt necesare investigații suplimentare pentru a determina rolul ligandului 12 al chemokinei CXC și al fibrocitelor CD45+Col+CXCR4+ în fibroza pulmonară idiopatică.

### ***Proliferarea fibroblaștilor***

Cea mai consistentă, deși nicidecum universală, caracteristică observată la fibroblaștii izolați din plămânii cu FPI este abilitatea sporită de a prolifera *in vivo* și *in vitro* [63,129]. În plus, ei sunt relativ rezistenți la efectul antiproliferativ al prostaglandinei E<sub>2</sub> (PgE<sub>2</sub>), au o capacitate scăzută de a sintetiza PgE<sub>2</sub> și nu își majorează activitatea ciclooxygenazei inductibile în răspuns la o varietate de agoniști [163]. Deși liniile celulare de fibroblaști izolați prin disociere enzimatică par a fi similare sub aspect de proliferare *in vitro* cu cele crescute din explantele tisulare de 1 mm, nu este clar dacă liniile celulare de fibroblaști izolați din prelevatele din lavaj sunt întocmai similare celor izolate din explante ori prin disociere enzimatică.

Un studiu a examinat liniile de celule fibroblastice izolate din plămânul normal, de la pacienții cu un stadiu inițial, celular, al fibrozei și de la pacienții într-un stadiu avansat de fibroză densă [129]. S-a stipulat că diferențele semnificative ale proliferării *in vitro* la fibroblaștii proveniți din plămânul normal și cele din plămânul fibrotic pot fi legate de stadiul procesului fibrotic.

În PII a fost demonstrată sporirea captării locale de timidină marcată, ceea ce reflectă replicarea crescută de acizi nucleici. Aceasta sugerează că sporirea numărului de celule fibroblast-like în zonele de fibroză se datorează proliferării *populațiilor locale* de celule mezenchimale.

O ipoteză mai nouă susține că *o parte din fibroblaști uneori poate proveni din transformarea mezenchimală a celulelor epiteliale locale*, similar modelului renal de fibroză [58,65].

### ***Rolul miofibroblastilor***

Miofibroblastul este tot mai mult recunoscut ca celulă importantă a țesutului conjunctiv responsabilă de leziunile fibrotice pulmonare la om și pe modele animale [1,171]. În modelul animal de fibroză indusă de bleomicină, la 14 zile de la administrarea medicamentului sporește atât numărul de celule miofibroblastice, cât și de fibroblaști. Dar la 28 de zile de la expunere numărul fibroblaștilor revine la inițial, în timp ce numărul celulelor miofibroblastice rămâne de 10 ori majorat față de plămânul normal [1].

Într-un alt studiu la 7 și 14 zile de la administrarea bleomicinei în plămâni s-a semnalat o sporire a două populații distincte de celule mezenchimale pulmonare [169]. Un tip de celule mezenchimale era localizat în zonele de fibroză activă și demonstra expresia de SMA, desmină și mRNA pentru procologen. Celălalt era predominant localizat în zonele fibrotice submezoteliale și expresa doar SMA și mRNA pentru procologen. Folosind colocalizarea expresiei de SMA și de alfa1 (I) mRNA pentru procologen, autorii au demonstrat că miofibroblaștii pulmonari sunt responsabili de sinteza majorității de colagen produs în modelul fibrozei pulmonare din bleomicină. O concluzie similară despre rolul major al miofibroblaștilor în acumularea colagenului în fibroza pulmonară a fost făcută din analiza imunohistochimică a materialului biptic de la pacienții cu FPI, cu SDR și cu COP [82].

Proprietățile contractile ale miofibroblaștilor au fost demonstrate *in vitro*, folosind fâșii de plămân fibrotic, care se contractă sub acțiunea adrenalinei și altor substanțe [171]. În plus, majorarea numărului de celule miofibroblastice produce o sporire a contractilității culturilor celulare pe gel de colagen. De notat, că celulele izolate din plămânul bleomicinic expresau și o cantitate sporită de mRNA pentru TGF- $\beta$ 1, iar după prelucrarea cu anticorpi contra TGF- $\beta$  reveneau la fenotipul celulelor plămânului normal [169]. După cum a fost deja menționat, TGF- $\beta$  joacă un rol important în proliferarea celulelor cu fenotip de miofibroblast, deoarece induce expresia SMA în cultura de fibroblaști pulmonari. De asemenea a fost arătată *in vivo* o corelare în timp dintre expresia TGF- $\beta$ 1 de către celulele epiteliale de tipul II și expresia SMA în celulele mezenchimale pulmonare.

### ***Metabolismul colagenului***

Colagenii sunt tipul predominant de proteine în plămâni, constituind 20% din masa lor uscată. Colagenul în plămân este produs în permanență, iar sinteza lui este strâns controlată pentru a păstra structura normală a organului. Cantitatea finală de colagen depozitată în plămân rezultă din echilibrul dintre procesele de sinteză și procesele de degradare.

Familia colagenului cuprinde circa 20 variante, produse prin agregarea a 3 alfa lanțuri într-o spirală triplă. Aceste lanțuri polipeptidice conțin prolină și glicină în cantitate mare, precum și hidroxiprolina și hidroxilizină. Acești aminoacizi sunt responsabili pentru proprietățile structurale unice ale colagenului.

Moleculele de collagen se clasifică conform structurii genelor și compoziției lanțului *alfa*. Colagenii I, II, III, V și XI se numesc grupul collagenilor "fibrilformatori" deoarece ei formează fibrile. Colagenii de tip IX, XII și XIV constau din spirale triple întrerupte, unice ori în combinație cu proteoglicanii, care se asociază cu colagenii fibrilformatori. Acest tip se numește "colagen fibril asociat cu spirală triplă întreruptă".

Toți ceilalți colageni alcătuiesc grupul collagenilor non-fibrilari, care include tipurile IV, VI, VII, VIII și X. Aceste subtipurile formează rețeaua pentru membranele bazale (tipul IV), fibrilele ancorante (tipul VII) și alte structuri, care formează tecile și membranele ce înconjoară țesuturile.

În plămân izoformele predominante sunt I și III, care constituie > 90% din totalul de collagen pulmonar. Acești colageni sunt localizați în special în interstițiu, în peretele alveolar ori în asociere cu bronhiile și vasele sanguine mari. Dintre tipurile de collagen rămase, tipul VI este prezent în interstițiu, tipul II - în cartilajul căilor aeriene centrale și tipul IV este prezent în membrana bazală.

Biosinteza collagenilor implică mai multe etape biochimice. După transcripția ADN-ului, pre-mARN al collagenului este produs și scindat pentru a forma mRNA funcțional. Acest mRNA este translat în lanțurile *alfa* ale procolagenului, care apoi sunt modificate prin hidroxilarea resturilor de prolină și lizină. Ulterior lanțurile *alfa* ale procolagenului sunt glicozilate, apoi se formează punțile disulfide. Ca rezultat se formează tripla spirală, caracteristică pentru collagenul matur. În final, aceste molecule de collagen sunt proteolitic clivate pentru a forma collagenii fibrilari.

În plămânul normal moleculele de collagen se produc și degradează în permanență. Spre exemplu, la rozătoarele tinere, până la 20% din collagenul produs zilnic este degradat [87].

Degradarea collagenului este produsă de către o familie de metaloproteinaze ale matricei (MMP), printre care și collagenazele. Aceste proteinaze sunt secretate de celulele matricei, de neutrofile și de macrofage. Degradarea collagenului poate fi foarte rapidă și începe imediat după ce a fost produs collagenul. În sfârșit, fibroblaștii pulmonari pot degrada până la 40 % din tot collagenul nou-sintetizat [134]. Procesul inițial de degradare are loc intracelular și poate dura sub 15 minute [96].

Fibroza pulmonară idiopatică se caracterizează printr-o *cantitate excesivă de collagen depozitat într-o manieră dezorganizată în plămân*. Prin metodele de imunohistochimie și hibridizare *in situ* s-a demonstrat numărul crescut de fibroblaști sintetizatori de collagen în plămânii pacienților cu FPI [81,133]. Acești fibroblaști, dispuși în grupuri, formează focarele fibrotice caracteristice localizate în spațiile subepiteliale ale plămânilor afectați.

Prin identificarea fragmentelor reziduale de membrană bazală, înconjurând aceste focare fibrotice, a fost arătat că ele (focarele fibrotice) sunt situate pe versantul aerian al alveolelor lezate [100]. Se poate observa o predominanță a collagenului tip I în zonele de fibroză matură, în timp ce collagenul tip III este detectat predominant în zonele de fibroză "tânără" [8,133]. Există dovezi imunohistochimice de activitate sporită a procolagenului tip I în plămânii pacienților cu FPI [100].

Fibroblaștii izolați din plămâni pacienților cu sclerodermă sintetizează cantități sporite de colagen față de liniile de celule fibroblastice de la persoanele de control. Totuși, studiați direct pentru producția de colagen, fibroblaștii pulmonari izolați de la pacienții cu FPI sau cu scleroză sistemică nu demonstrează o producție sporită a colagenului [132]. Studiile de evaluare a expresiei colagenului tip I și a mRNA pentru procolagenul tip I, folosind hibridizarea *in situ*, au contribuit la reconcilierea acestor observații, demonstrând sporirea expresiei colagenului tip I în focarele fibroblastice fără majorarea expresiei mRNA pentru procolagenul tip I în alte zone. Astfel că, *secreția de colagen foarte variabilă observată în FPI se poate datora caracterului focal și nu generalizat al sporirii activității fibroblastice.*

În plus, în plămâni pacienților cu FPI teoretic poate avea loc nu doar majorarea sintezei și depunerii de colagen, dar și descreșterea activității colagenolitice (figura 3.4). Prin analogie, fibroblaștii gingivali izolați din leziunile fibrotice gingivale au o activitate fagocitară redusă față de fibroblaștii izolați din gingia normală [23]. Majorarea activității colagenazice a fost demonstrată în alte boli cu leziuni fibrotice pulmonare, de exemplu sarcoidoza [96]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica rolul degradării colagenului în patogenia FPI.

### ***Implicații prognostice***

Definirea FPI și UIP, la fel ca și clasificarea altor pneumonite interstițiale idiopatice (PII), au fost puse la punct de către experții unui consensus sub egida *American Thoracic Society* și *European Respiratory Society*. Folosind acest cadru, patologii și pulmonologii au ameliorat posibilitățile de a clasifica exact formele distincte de PII, bazându-se pe argumente atât histologice, cât și clinice. FPI/UIP acum poate fi diagnosticată cu o acuratețe mai mare și separată mai efektiv de alte PII.

În plus, eforturi sporite s-au axat pe subclasificarea histopatologică a FPI și corelarea cu supraviețuirea pacienților [35,118]. Datele atestă că un prognostic mai prost și o supraviețuire redusă corelează cu numărul de focare fibroblastice pe câmp de vedere la obiectivul mare, ceea ce subliniază rolul procesului fibroproliferativ.

A fost propus un scor pentru evaluarea următoarelor variabile histologice în FPI:

- fibroza interstițială;
- celularitatea interstițială;
- celularitatea alveolară;
- depunerea de țesut conjunctiv tânăr și țesut de granulație în căile aeriene mici și în alveole.

Într-un studiu prospectiv pe pacienți cu diagnosticul de UIP confirmat prin biopsie, gradul mai mare de depunere alveolară de țesut conjunctiv/țesut de granulație, caracteristic pentru focarele fibrotice, s-a corelat cu o supraviețuire mai mică [75]. Supraviețuirea medie a fost de 23 luni la pacienții cu scorul > 2, comparată cu 66 luni pentru scorul < 1.8. Scorurile histopatologice pentru fibroza interstițială și pentru celularitatea interstițială nu au corelat independent cu mortalitatea.

## Implicații terapeutice

FPI rămâne o patologie cu un prognostic sever și morbiditate importantă. Prognosticul nu s-a modificat semnificativ ultimii 20 ani, în pofida cunoștințelor acumulate despre mecanismele patogenetice. FPI actualmente se conceptualizează într-o boală inflamator-fibrotică, care începe în spațiile aeriene alveolare și se extinde spre spațiul interstițial după ce începe procesul anormal de reparație. Identitatea și natura stimulilor ce declanșează procesul inflamator în FPI nu se cunosc și în majoritatea cazurilor nu pot fi recunoscute deoarece pacienții, de obicei, solicită asistență după apariția simptomelor, când procesul fibrotic deja este stabilit.

Imposibilitatea identificării procesului inflamator ocult și aparent precoce în FPI poate fi o explicație a nereușitei abordărilor tradiționale antiinflamatorii, cum ar fi terapia cu corticosteroizi sau alte imunosupresoare, care tradițional continuă să se folosească în stadiile tardive ale bolii. Deoarece marea majoritate a pacienților sunt diagnosticați în stadiile destul de avansate ale procesului patologic, prognosticul pacienților cu FPI tratați cu corticosteroizi și/sau imunosupresoare rămâne foarte sever [32,136].

După cum s-a menționat deja, de regulă la momentul stabilirii diagnosticului sunt foarte puține sau lipsesc cu desăvârșire semnele de inflamație. În rezultat, nu este deloc surprinzător că tratamentul cu antiinflamatoare și imunosupresive s-a arătat ineficient.

Odată cu recunoașterea rolului patogenetic al proliferării fibroblaștilor și al focarelor fibrotice, strategiile de tratament s-au orientat spre medicația antifibrotică. Baza teoretică a folosirii acestor medicamente o constituie multiplele date ale studiilor cu metode biologice, care demonstrează la pacienții cu FPI la nivel pulmonar un dezechilibru al citokinelor, o proliferare sporită a fibroblaștilor și formarea excesivă a matricei extracelulare.

Comunicări prealabile despre efectele clinice ale interferonului gama (IFN- $\gamma$ ) susțin un potențial beneficiu clinic la pacienții cu o dereglare funcțională moderată. Medicamente antifibrotice mai noi și potențial mai eficiente, care pot modifica funcția fibroblaștilor și dezvoltarea fibrozei pulmonare pe modele umane și animale, ar putea ameliora prognosticul. Printre acestea se numără:

- interferonul gama, care inhibă creșterea fibroblaștilor pulmonari, diminuează sinteza colagenului și blochează efectele profibrotice ale TGF- $\beta$ ;

- pirfenidona, care ameliorează fibroza pulmonară indusă de bleomicină la rozătoare, încetinește creșterea fibroblaștilor pulmonari *in vitro* și blochează efectele fibroproliferative ale citokinelor, inclusiv PDGF (*platelet-derived growth factor*) și TGF- $\beta$ .

- N-acetilcisteina (NAC), precursorul glutationului, care este un antioxidant și demonstrează proprietăți antifibrotice *in vitro*. În FPI plămânii conțin cantități reduse de glutation [11]. Administrarea orală de NAC 600 mg/zi sporește nivelul de glutation în țesutul pulmonar, cu ameliorarea funcției pulmonare la unii dintre pacienți.



Alte medicamente cu proprietăți antiinflamatorii-antifibrotice investigate actual sunt:

- receptorii solubili pentru TNF- $\alpha$ ;
- antagoniștii receptorilor de endotelină;
- peptidul sintetic CD<sub>36</sub>;
- imatinib, un inhibitor al tirozinkinazei induse de TGF- $\beta$ .

Sunt speranțe că aceste medicamente noi vor diminua fibroza și vor restabili armonia interacțiunii epitelial-mezenchimale.

## PATOGENIA ALTOR FORME DE PNEUMONITE INTERSTIȚIALE IDIOPATICE

### *Pneumonita interstițială nespecifică*

Înțelegerea patogeniei pneumonitei interstițiale nespecifice (NSIP) este în evaluare. De un interes particular este posibila legătură între NSIP și UIP, argumentată de faptul că aceiași factori etiologici (colagenoze, pneumonita prin hipersensibilizare) și aceleași modificări ereditare pot provoca fie UIP, fie NSIP. În plus, la același pacient uneori sunt detectate modificări histologice caracteristice pentru ambele forme: UIP și NSIP.

Ca și în UIP, factor declanșator în NSIP sunt considerate leziuni epiteliale repetate. Nivelul seric (și în lichidul LBA) de proteine ale surfactantului este majorat în ambele forme clinicomorfoloșice, confirmând leziunile epiteliale.

Epimorfina este o proteină de suprafață a membranei celulare cu rol în morfogeneza epitelială a organelor embrionare. La pacienții cu NSIP în bioplatele pulmonare se determină o expresie mai pronunțată a epimorfinei față de pacienții cu UIP. Această proteină este mai exprimată în celulele mezenchimale și în matricea extracelulară din leziunile fibrotice tinere. În plus, a fost demonstrată expresia sporită de metaloproteinază 2 (MMP-2) - ferment proteolitic implicat în repararea pulmonară - în celulele reepitelializate, supraiacente leziunilor fibrotice tinere epimorfin-pozitive. Astfel, se consideră că epimorfina ar putea contribui la vindecarea leziunilor în NSIP, cel mai probabil, prin inducerea sintezei de MMP-2. Ulterior s-a demonstrat că nivelul MMP-2 este majorat în lichidul LBA la pacienții cu NSIP și aceasta corelează cu limfocitoza lichidului LBA, spre deosebire de UIP, în care se atestă creșterea nivelului de MMP-9, corelat cu majorarea de neutrofile în lichidul LBA.

Se discută rolul proteinei C a surfactantului (SP-C) în NSIP și în alte PII. Această proteină hidrofobă este sintetizată și depozitată intracelular înainte de a fi secretată în spațiul alveolar. Dereglarea sintezei SP-C ar putea cauza acumularea ei intracelulară cu lezarea celulelor epiteliale și dezvoltarea ulterioară a pneumopatiei interstițiale.

S-a arătat că adulții cu mutații în gena SP-C mai frecvent dezvoltă UIP, iar la copiii cu această mutație mai des este atestată NSIP. Urmează să fie clarificat cum modificările genetice similare se soldează cu leziuni histopatologice diverse. Posibil,

că factori ai mediului (de exemplu, fumatul) sau, eventual, alte tulburări genetice concomitente acționează modificând răspunsul imunopatologic și producând sindroame histopatologice diverse.

Este important rolul sistemului imun și al citokinelor. Astfel, au fost demonstrate deosebiri importante între NSIP și UIP ce țin de concentrația moleculelor efectoare ca ICAM-1, unele interleukine (IL-4, IL-6, IL-13 și IL-18), IFN- $\gamma$  și unii receptori solubili pentru chemokine ca CCL5 și CCL7.

### *Pneumonita organizantă criptogenică*

Cea mai intrigantă caracteristică a fibrozei intraalveolare, rezultate din organizarea exsudatului inflamator, este reversibilitatea ei (spontană sau sub tratamentul cu steroizi). Deși conglomeratele intraalveolare din pneumonita organizantă (denumite și "muguri intraalveolari" sau corpusculi Masson) prezintă anumite trăsături morfologice similare cu focarele fibroblastice din UIP, spre deosebire de UIP, ele nu se asociază cu fibroză progresivă ireversibilă.

Inițial are loc injuria epitelului alveolar, cu necroză și descuamarea pneumocitelor, în rezultatul căreia are loc denudarea membranei bazale epiteliale. Membrana bazală nu este distrusă totalmente, dar se formează unele defecte (breșe). Celulele endoteliale sunt moderat afectate. Spre deosebire de leziunea alveolară difuză (DAD) lipsesc membranele hialine. Interstițiul alveolar este infiltrat cu celule inflamatorii (limfocite, neutrofile, eozinofile solitare). Fibroblaștii din interstițiu prezintă semne de activare, dar numărul lor nu crește și ei nu produc collagen.

Primul stadiu intraalveolar de organizare se caracterizează prin formarea de conglomerate de celule inflamatorii. Aceste conglomerate conțin benzi de fibrină și celule inflamatorii (în special limfocite, puține polimorfonucleare și, ocazional, plasmocite și mastocite). Pot fi vizualizate macrofage umplute cu fibrină.

Al doilea stadiu este caracterizat de formarea conglomeratelor fibro-inflamatorii. Fibrina este fragmentată, celulele inflamatorii sunt prezente, dar într-un număr mai mic. Fibroblaștii, prin defectele (rupturile) din membrana bazală migrează din interstițiu și colonizează remnanții fibrinei, de asemenea are loc și proliferarea lor. Fibroblaștii suportă și modificări fenotipice, în special, prin formarea filamentelor intracelulare (miofibroblaști). În spațiul extracelular are loc formarea unei rețele reticulice. Proliferarea progresivă a celulelor alveolare asigură reepitelizarea membranei bazale, fenomen crucial pentru păstrarea integrității structurale a unităților alveolare.

Al treilea stadiu al procesului de organizare este definit prin formarea conglomeratelor fibrotice "mature". Celulele inflamatorii, practic, dispar complet în majoritatea conglomeratelor (unele mai pot persista doar în centrul conglomeratelor) și nu mai există fibrină în lumenul alveolar. Inele concentrice de fibroblaști alternează cu straturi de țesut conjunctiv. Fibroblaștii sunt miofibroblaști tipici, în citoplasma lor fiind evidențiate filamente, orientate de-a lungul axei celulare, cu un reticul endoplasmatic bogat.

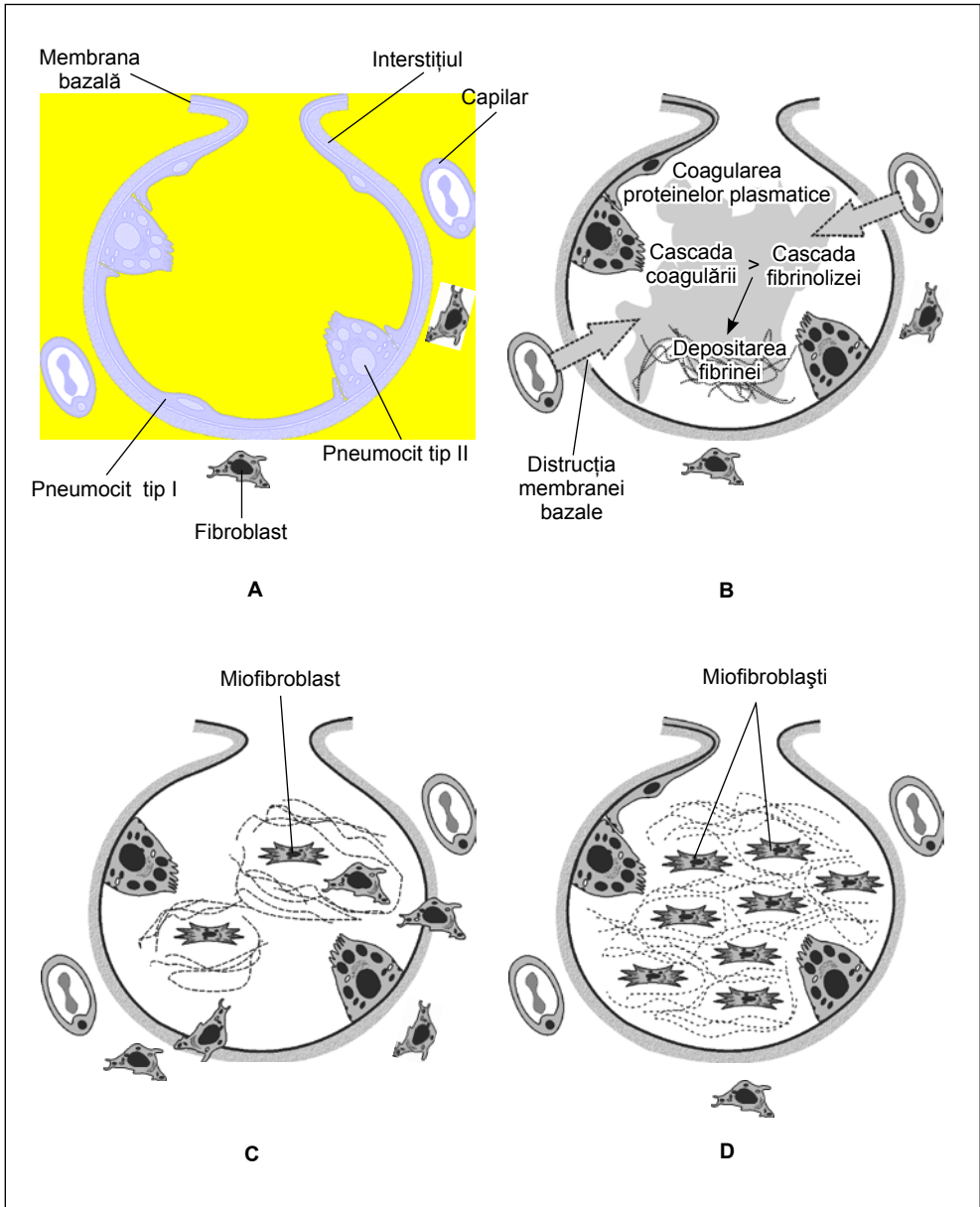


Fig. 3.5

Schema remodelării parenchimului pulmonar în pneumonita organizantă idiopatică (COP).

A - alveolă normală. B - leziunea epitelului alveolar cu necroza pneumocitelor (în special, pneumocitelor de tip I), scurgerea intraalveolară a proteinelor plasmatice prin defectele epiteliale. Dezechilibrul dintre cascada de coagulare și cascada fibrinolitice conduce la formarea depozitelor intraalveolare de fibrină. C - activarea, proliferarea și migrarea fibroblaștilor în lumenul alveolar prin defectele membranei bazale. D - majoritatea fibroblaștilor capătă fenotipul de miofibroblaști și, producând proteine ale matricei, formează muguri fibrotici maturi intraalveolar (alcătuiți din inele circulare concentrice de miofibroblaști și țesut conjunctiv fibrilar).

Matricea conglomeratelor intraalveolare este inițial constituită din material fibrilar, conținând fibronectină, colagen tip II și proteoglicani (fibrele de colagen tip I sunt prezente în minoritate). Inelele celulare de fibroblaști/miofibroblaști intercalează cu fâșii ale matricei conjunctive, ce conține fibre de colagen tip I amestecate cu fibronectină, fibre de colagen tip III și proteoglicani, colagenul tip III fiind în cantitate predominantă. În conglomeratele fibrotice mature, țesutul conjunctiv este alcătuit din fibre de colagen tip I și fibre fine de colagen și procolagen tip III, ultimul fiind susceptibil la procesele de degradare cu refacerea fibrozei. Conținutul redus de colagen tip I constituie deosebirea esențială de UIP.

Factorul de creștere derivat plachetar (PDGF) și IL-8, produse de macrofage, la fel sunt implicați în patogenia COP. Astfel, lichidul BAL în COP arată nivele sporite de MCP-1, IL-10, IL-12 și IL-18, ceea ce reflectă activarea macrofagelor și limfocitelor cu un răspuns de tip Th<sub>1</sub>.

Un rol important în remodelarea tisulară îl joacă și metaloproteinazele (MMP), care dezintegrează componentele proteice ale matricei. Două metaloproteinaze collagenolitice sunt implicate în distrucția membranei bazale subepiteliale: MMP-2 (predominant secretată de fibroblaști și celulele epiteliale) și MMP-9 (predominant secretată de celulele inflamatorii). În pneumonita organizantă, în lichidul LBA este majorat conținutul de MMP-2 spre deosebire de UIP, în care este majorat conținutul de MMP-9.

Miofibroblaștii au un rol foarte important în patogenia COP. Ei ar putea deriva din fibroblaștii rezidenți în interstițiul pulmonar, prin conversie epitelial-mezenchimală (din epiteliocite), însă în ultimul timp tot mai mult se vorbește de proveniența lor din măduva osoasă (fibroblaști circulanți). Încă nu sunt cunoscute momentele ce determină comportamentul fibroblaștilor după pattern-ul COP sau pattern-ul UIP.

Se mai consideră că reglarea angiogenezei ar avea o contribuție importantă la reversibilitatea leziunilor fibrotice în COP, spre deosebire de leziunile ireversibile în UIP.

### ***Pneumonita interstițială acută***

Nu se cunosc factorii etiologici ai leziunii, dar trebuie să lipsească factorii sau condițiile medicale, capabile să provoace SDRA - deoarece prin definiție AIP reprezintă o leziune severă, acută și difuză a alveolelor (DAD) de *etiologie necunoscută*.

Principalul eveniment în declanșarea AIP este leziunea asociată a epitelului alveolar și a endoteliului vascular, dezintegrarea și denudarea membranei bazale, ceea ce duce la colapsul alveolelor.

Se consideră că lezarea celulelor epiteliale este mediată de neutrofile cu eliberarea speciilor toxice de oxigen și a proteazelor; alte celule la fel pot fi implicate în acest proces.

Leziunile epitelocitelor au consecințe mai severe nu doar prin faptul că distrugerea barierei epiteliale permite inundarea spațiului alveolar, dar și pentru că împiedică evacuarea lichidului din spațiul alveolar și scad producerea surfactantului. În orice caz, legătura dintre extinderea leziunilor epitelocitelor/membranei bazale și evoluția bolii a fost stabilită ferm.

Ca răspuns la moartea celulelor epiteliale, macrofagele alveolare eliberează citokine, menite să atragă și să activeze neutrofilele. Probabil, că mai important este echilibrul dintre citokinele proinflamatorii (IL-6, TNF- $\alpha$ ) și cele antiinflamatorii (antagoniștii receptorilor interleukinei-1, receptorii solubili pentru factorii necrozei tumorale), decât sporirea absolută a nivelului de citokine.

Leziunile epitelocitelor și breșele de membrană bazală conduc la acumularea de proteine în spațiul alveolar cu formarea de "membrane hialine". Aceste membrane hialine servesc ca și carcasă pentru celulele inflamatorii, fibroblaștii și miofibroblaștii, ce migrează în spațiul alveolar. Miofibroblaștii produc în exces colagen și alte proteine ale matricei. Același proces are loc și în spațiul interstițial, odată cu migrarea fibroblaștilor în interstițiu și diferențierea lor în miofibroblaști, care produc cantități excesive de colagen și cauzează îngroșarea pereților alveolari.

Colapsul și suprapunerea pereților alveolari (apropierea pereților opuși conduce la îngroșarea septurilor alveolare, membranele hialine pomenindu-se înglobate în ele), de rând cu reepitelizarea exsudatului fibrotic intraalveolar, sunt factori importanți ce determină severitatea și extinderea procesului fibrotic.

Nu se cunoaște de ce la unii pacienți procesele fibrozante se întrerup cu refacerea pulmonului, iar la alții fibroza este perpetuă.

### ***Pneumonita interstițială descuamativă***

Se cunoaște că DIP se asociază cu fumatul, uneori cu factori ocupaționali sau expunerea la medicamente. Histiocitele pulmonare la fumător conțin un număr crescut de lizozomi citoplasmatici și fagolizozomi, unele conținând incluziuni cristalice din fumul de țigară (caolina *etc.*). La fel este caracteristic conținutul sporit de fier și fieroproteine. Nu se cunoaște pe ce cale aceste modificări provoacă inflamație și fibroză pulmonară.

### ***Pneumonita interstițială limfocitară***

Pneumonita interstițială limfocitară (LIP) reprezintă o proliferare limfoidă, inflamatorie, policlonală (mai rar monoclonală), originară din țesutul limfoid peribronșic, în care are loc acumularea limfocitelor interstițial și peribronșiolar, ca răspuns la diverși stimuli, inclusiv antigenii inhalați.

Deși în unele cazuri rămâne o leziune idiopatică, LIP frecvent este în asocieri cu alte boli (*tabelul 13.1*).

Patogenia LIP este puțin studiată. Se sugerează rolul predominant al infecției, în special al celei virale.

*Capitolul IV*

**C** ARACTERISTICA  
MORFOLOGICĂ A PNEUMONITELOR  
INTERSTIȚIALE IDIOPATICE

Substratul morfologic al pneumoniilor interstițiale idiopatice (PII) nu este specific. Leziunile histopatologice elementare se reduc la infiltrația celulară a septurilor interalveolare la debutul bolii și fibroza interstițială cu degenerarea "în fagure" și deteriorarea ireversibilă a arhitectonicii parenchimului pulmonar în final. Ultima se caracterizează prin asocierea proceselor de fibroză

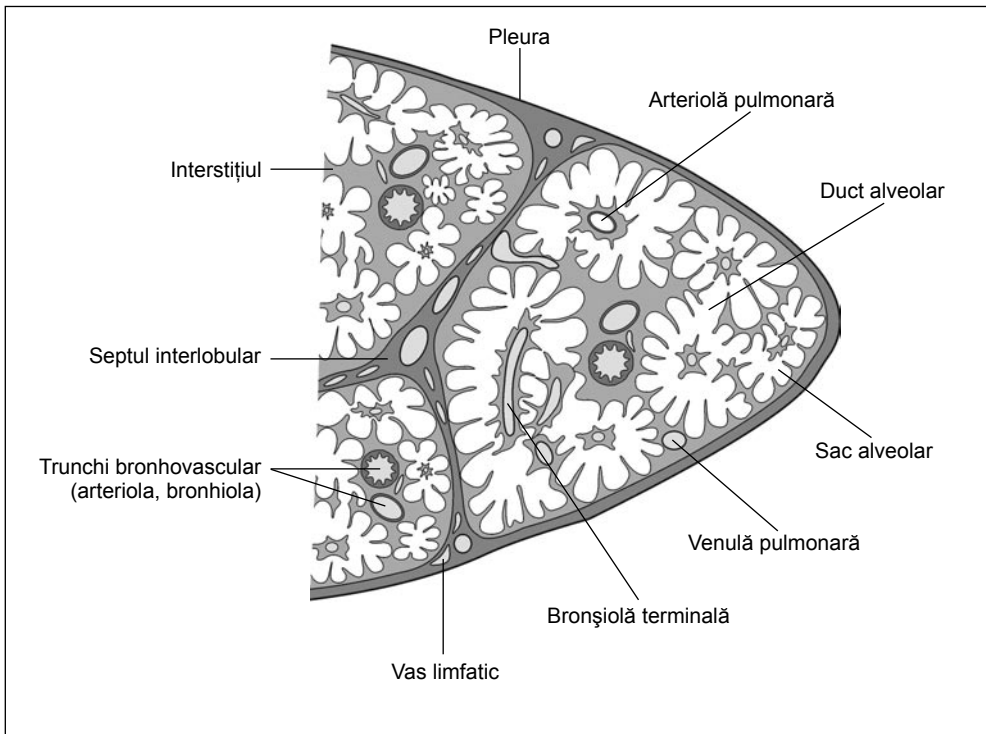


Fig. 4.1  
Aspect histologic de plămân normal (schemă).

interstițială cu transformarea chistică a bronhiolilor terminale și respiratorii.

Particularitățile morfologice ale diferitelor forme de PII sunt determinate de următorii parametri:

a) extinderea leziunilor morfologice, care poate avea caracter *difuz* (leziunile cuprind tot parenchimul pulmonar) sau *maculos* (leziunile implică doar unele arii selective ale parenchimului pulmonar fiind prezente zone de țesut normal, ceea ce redă plămânilor un aspect pestriț, vărgat);

b) distribuția topografică a leziunilor în plămâni nu doar la nivel de organ, dar și la nivel microanatomic; pot fi următoarele variante:

- *localizarea subpleurală/paraseptală*, în care leziunile se extind medial de la periferie spre trunchiul bronhiolovascular;

- *localizarea bronhiolocentrică*, în care procesul patologic cuprinde inițial trunchiul bronhiolovascular, iar ulterior se extinde în țesutul adiacent peribronhiolar și perivascular;



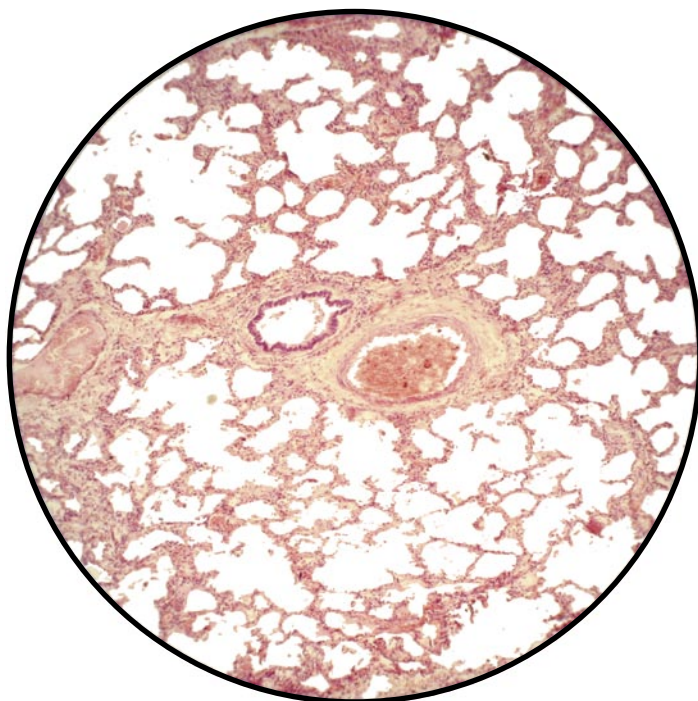


Fig. 4.2  
Plămân normal, trunchi bronhiolovascular.  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.

- *localizarea alveolar septală*, în care se afectează septurile interalveolare difuz sau maculos;

- *localizarea limfangitică*, când leziunile morfologice se extind pe traiectul vaselor limfatice;

- forma *mixtă*, în care se asociază diferite variante topografice;

c) omogenitatea sau eterogenitatea temporală, evolutivă a leziunilor, de exem-plu, proces *temporal omogen* - toate focarele patologice într-o probă tisulară au aceeași "vârstă", sau proces *temporal eterogen* - în unul și același material bioptic se depistează leziuni morfologice polimorfe, de diferită vechime (durată);

d) pattern-ul histologic și intensitatea procesului inflamator, inclusiv compoziția celulară a infiltratului;

e) intensitatea, gradul de maturitate și particularitățile histologice ale fibrozei /sclerozei pulmonare, în special a focarelor fibroblastice;



Fig. 4.3

Plămân în "fagure de miere" în secțiune.

Pleura are aspect rugos, de "pietre de pavaj" (săgeți). Parenchimul pulmonar prezintă multiple chisturi de dimensiuni variate (vârfuri de săgeți).

- f) intensitatea, extinderea, distribuția și caracteristica temporală a proceselor de remodelare arhitecturală a parenchimului pulmonar;
- g) prezența sau absența membranelor hialine.

Substratul morfologic al PII este polimorf, dar suficient de caracteristic pentru fiecare formă "nosologică". De regulă, un criteriu morfologic luat aparte nu are valoare diagnostică independentă și nu poate fi apreciat ca semn patognomic pentru o anumită formă de PII. Leziunile morfologice pot fi estimate ca și criterii diagnostice doar în ansamblu.

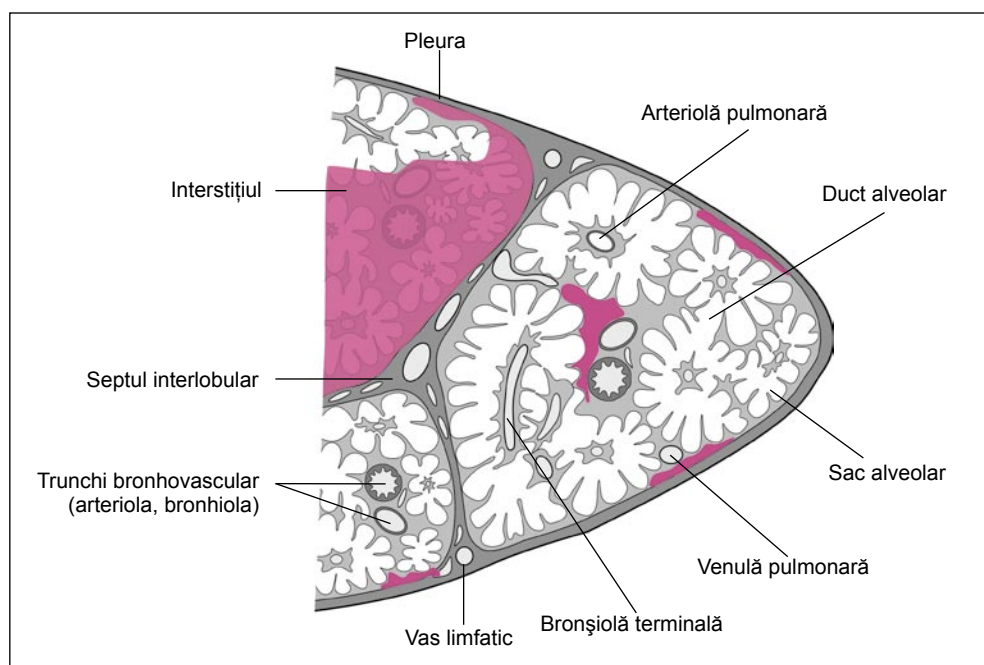
Pentru identificarea pattern-ului morfopatologic este necesară biopsia pe plămân deschis sau transbronșică, eficacitatea diagnostică a căreia nu este absolută. Valoarea biopsiei depinde în mare măsură de numărul de fragmente tisulare studiate - cu cât mai multe probe tisulare se prelevează - cu atât mai informativă este biopsia pulmonară. Are importanță și locul prelevării materialului biptic, precum și vechimea (durata) procesului patologic. Proba prelevată dintr-o zonă de degenerare în fagure a țesutului pulmonar este nondiagnostică, nu are amprentă nosospecifică. În același timp nici biopsia pulmonară prelevată într-o fază precoce, de exemplu, peste 1-2 săptămâni de la debutul bolii, nu va avea valoare diagnostică adecvată.

Erorile diagnostice pot fi cauzate de mai mulți factori, inclusiv informația clinicoimagică insuficientă. În scopul stabilirii unui diagnostic morfopatologic veridic este necesară corelarea minuțioasă a datelor morfologice cu datele clinice, radiologice și funcționale. În fiecare caz concret un complex de parametri poate fi mult mai informativ decât un singur parametru.

### ***Pneumonita interstițială comună (UIP)***

Ca sindrom clinico-patologic idiopatic UIP este considerată identică cu fibroza interstițială difuză (IPF). Criterii morfologice majore sunt aspectul pestriț, neomogen al leziunilor și degenerarea fibrochistică frecventă a plămânilor (*tabelul 4.1*).

*Macroscopic* pleura are aspect rugos "de pietre de pavaj" (*fig. 4.3*) datorită retracției fasciculelor cicatriceale din septurile interalveolare. Îngroșarea pleurei și aderențe nu sunt caracteristice. Dimensiunile plămânilor se reduc treptat.



*Fig. 4.4*  
Aspect histologic al leziunilor pulmonare în pneumonita interstițială comună (schemă). Eterogenitate spațială și temporală a leziunii, caracter maculos al fibrozei (localizată cu preponderență în zonele subpleurale și/sau paraseptale, de obicei, peribronhiolar și perivascular), zonele de fibroză alternând cu țesut pulmonar relativ intact.

*Tabelul 4.1*

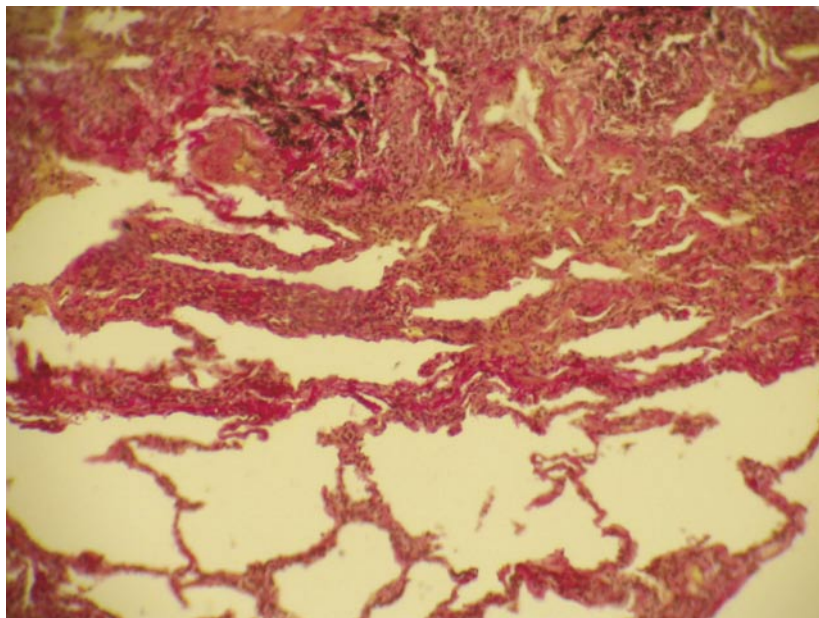
**CRITERII MORFOLOGICE ALE PNEUMONITEI  
INTERSTIȚIALE COMUNE (UIP)**

***Semnele distinctive:***

- mozaicitatea leziunilor morfologice, alternanța proceselor distructive (focarelor cicatriceale/focarelor fibroblastice/inflamației/focarelor de degenerare fibrochistică) cu zone relativ intacte ale parenchimului pulmonar;
- eterogenitatea temporală a leziunilor morfologice;
- localizarea preponderent subpleurală, paraseptală, de regulă, peribronhiolară și perivasculară a leziunilor;
- predominanța fibrozei asupra inflamației;
- focarele fibroblastice;
- apariția focarelor de degenerare "în microfagure" a țesutului pulmonar;
- proliferarea celulelor musculare netede în zonele de fibroză;
- inflamația interstițială este neînsemnată/moderată;
- hiperplazia alveolocitelor de tip II.

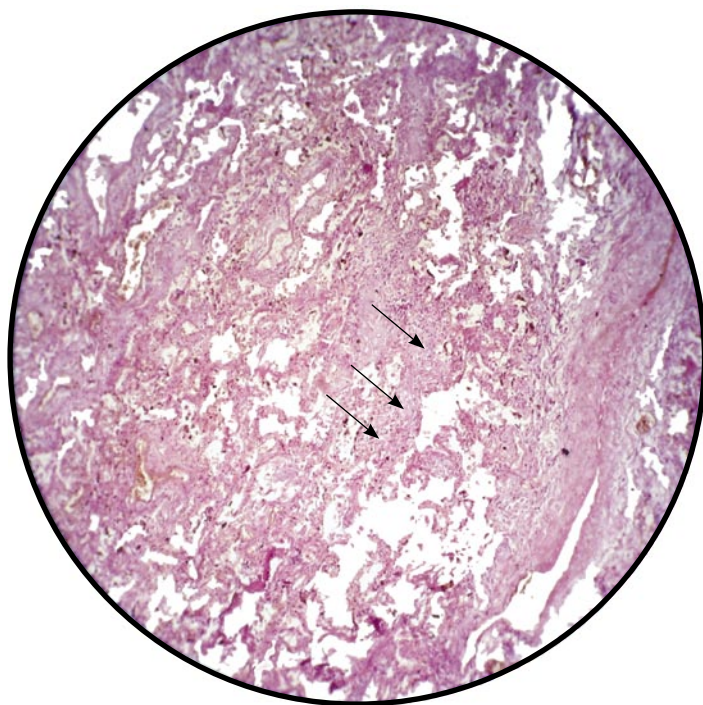
***Nu sunt caracteristice:***

- inflamația interstițială productivă severă difuză;
- formarea granuloamelor;
- semne de patologie profesională;
- prezența eozinofilelor în infiltratul celular intraseptal.



*Fig. 4.5*

Pneumonită interstițială comună (UIP). Eterogenitate spațială și temporală.  
Colorație picrofucsină van Gieson. Obiectiv 16, ocular 7.



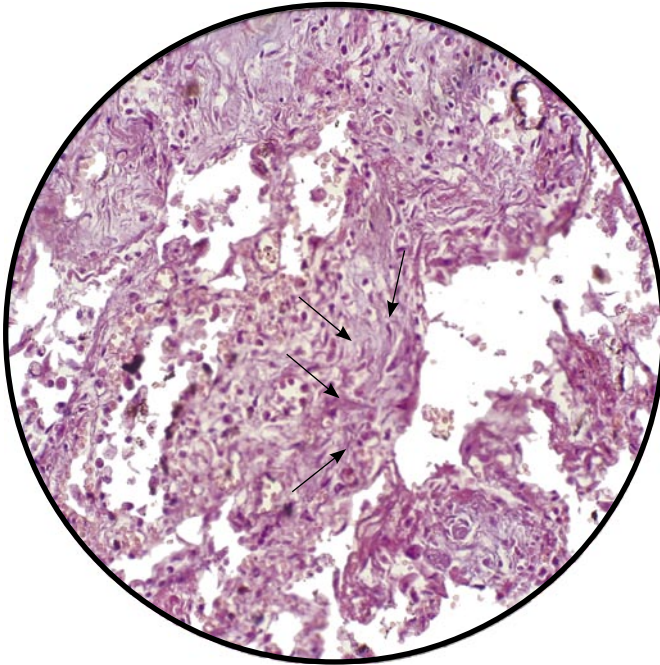
*Fig. 4.6*  
Pneumonită interstițială comună (UIP).  
Focare fibroblastice (săgeți). Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.

Pe secțiune se depistează fibroza difuză a țesutului pulmonar, mai pronunțată în lobi inferiori, localizarea predominantă fiind în zonele subpleurale și de-a lungul septurilor interlobulare. Fibroza are caracter maculos, ariile fibrotice fiind alternate cu zone de țesut pulmonar relativ normal. Fasciculele fibrotice au culoare albicioasă, consistența densă, frecvent cu focare de degenerare fibrochistică a țesutului pulmonar ("plămân în fagure") (*fig. 4.3*).

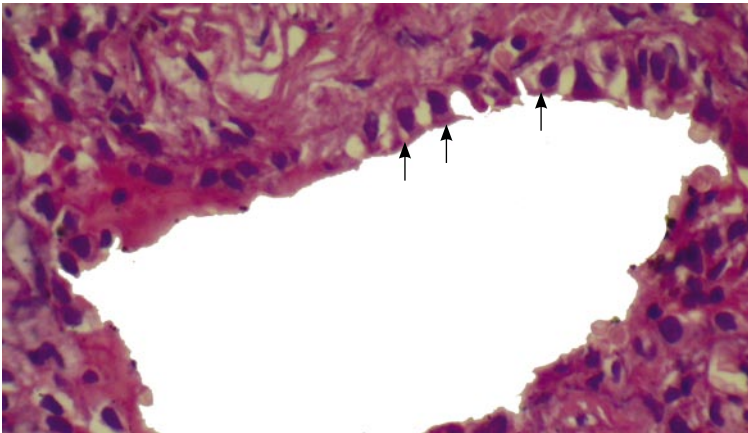
În faza de exacerbare acută macroscopic se constată aspect vărgat al plămânilor, zone de fibroză activă cu nuanță gălbuie alternează cu arii de țesut pulmonar persistent.

Pentru pattern-ul *histologic* al UIP este specifică eterogenitatea temporală a leziunilor, spectrul variat al duratei (vechimii) și severității proceselor de inflamație și de fibroză (*fig. 4.4, 4.5*). Fibroza interstițială are caracter maculos, este localizată cu preponderență în zonele subpleurale și/sau paraseptale, de obicei, peribronhiolar și perivascular, zonele de fibroză alternând cu țesut pulmonar relativ intact. Eterogenitatea temporală a leziunilor se manifestă prin





*Fig. 4.7*  
Pneumonită interstițială comună (UIP).  
Focar fibroblastic (săgeți). Colorație hematoxilină-eozină. Obiectiv 40, ocular 7.



*Fig. 4.8*  
Hiperplazia alveolocitelor tip II (săgeți).  
Colorație hematoxilină-eozină. Obiectiv 40, ocular 7.

prezența unor infiltrate mononucleare, a zonelor cicatriceale compacte, dense fără cavități chistice, a unor arii de transformare fibrochistică și a focarelor fibroblastice cu aspect fibromixoid. Prezența fibrozei vechi și a focarelor fibroblastice indică progresarea procesului patologic. Zonele cicatriceale sunt bogate în fibre colagene, dispuse în fascicule compacte.

Focarele fibroblastice reprezintă focare de țesut conjunctiv lax sub formă de îngroșări semilunare ale pereților alveolari, mai mult sau mai puțin net circumscrise, constituite din fibroblaști și miofibroblaști într-o matrice interstițială bazofilă, mixoidă cu un conținut redus de fibre colagene (*fig. 4.6, 4.7*). Aceste focare sunt dispuse haotic în ariile de scleroză cicatriceală cu mase dense de collagen, de obicei la marginile lor. În zonele cicatriceale la fel se depistează și focare de proliferare a celulelor musculare netede.

Celulele epiteliale care acoperă focarele fibroblastice au aspect cuboidal, citoplasma abundentă, nuclee mari, hipercrome și nucleole bine evidențiate, ceea ce exprimă hiperplazia alveolocitelor de tip II (*fig. 4.8*).

Infiltrația inflamatorie interstițială este, de regulă, neînsemnată (moderată), fiind constituită din celule mononucleare - limfocite și un număr redus de plasmocite. În infiltratul inflamator se mai pot întâlni mastocite și neutrofile. La fumători în alveole se depistează macrofage alveolare.

Fibroza duce la remodelarea arhitectonicii parenchimului pulmonar cu colapsul pereților alveolari și apariția unor cavități chistice (aspect de "plămân în microfagure"). Colapsul alveolar și fibroza duc la degenerarea în microfagure a parenchimului pulmonar prin tracțiunea bronhiilor mici, bronhiolilor și a ducturilor alveolare. Prin pereții fibrotici îngroșați ai spațiilor chistice plămânul în fagure diferă de emfizemul pulmonar, în care pereții spațiilor aeriene sunt subțiați. Cavitățile chistice reprezintă bronhiole și ducturi alveolare dilatate, iar zonele fibrotice - parenchim alveolar colabat și fibrozat. Spațiile aerifere chistic dilatate sunt tapetate cu pneumocite hiperplastice sau cu celule epiteliale bronhiolare neciliate, unele fiind umplute cu mucus și detritus celular datorită dereglării *clearance*-ului bronhiolar.

Fibroza peribronhiolară poate cauza apariția bronșioloectaziilor prin tracțiune. Concomitent se observă hiperplazia epiteliului bronhiolar, denumită metaplazie peribronhiolară.

Capilarele sanguine parțial dispar datorită colapsului alveolar. În pereții arterelor și venelor se observă infiltrație inflamatorie, iar în zonele fibrotice vasele sunt stenozate prin îngroșare miointimală și fibroză adventițială. Când procesul este extins se dezvoltă hipertensiunea pulmonară. În evoluție poate surveni hipertrofia și dilatarea ventriculului drept, ateroscleroza ramificațiilor majore ale arterei pulmonare.

Pentru identificarea UIP în probe bioptice este strict necesar ca acestea să conțină și parenchim pulmonar intact în scopul excluderii unor alte procese patologice (sarcoidoza, histiocitoza X *etc.*). Dacă materialul biptic a fost prelevat doar din zonele cicatriceale, poate fi constatat doar un proces de fibroză avansată sau de degenerare fibrochistică.

Principalele puncte de reper în diagnosticul morfologic al UIP se evidențiază prin acronimul HORN (**H**oneycombing - **O**ld fibrosis - **R**ecent fibrosis - **N**ormal lung).

### *Diagnostic diferențial*

Substratul morfologic al UIP trebuie separat în primul rând de DIP, AIP și RB-ILD. Diferențierea UIP de DIP nu este dificilă, deoarece absența degenerării "în fagure" și a eterogenității temporale separă clar DIP de UIP. Totuși, în unele cazuri de UIP se atestă aglomerări de macrofage alveolare, iar în unele cazuri de DIP se pot observa focare cicatriceale sau modificări fibrochistice.

Infiltrația inflamatorie interstițială masivă sau prezența inflamației

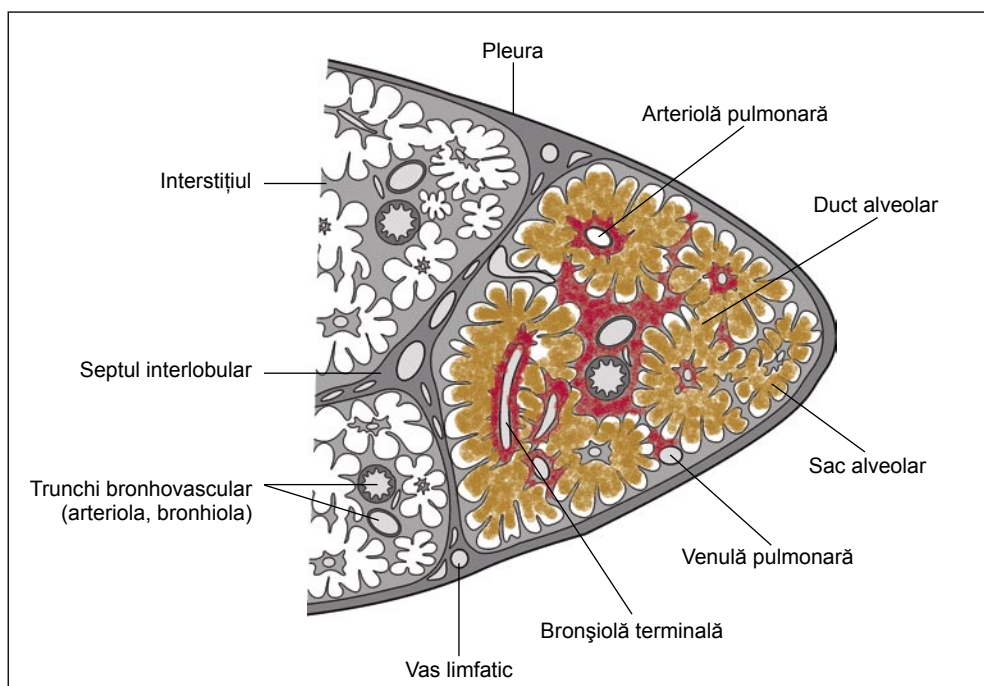
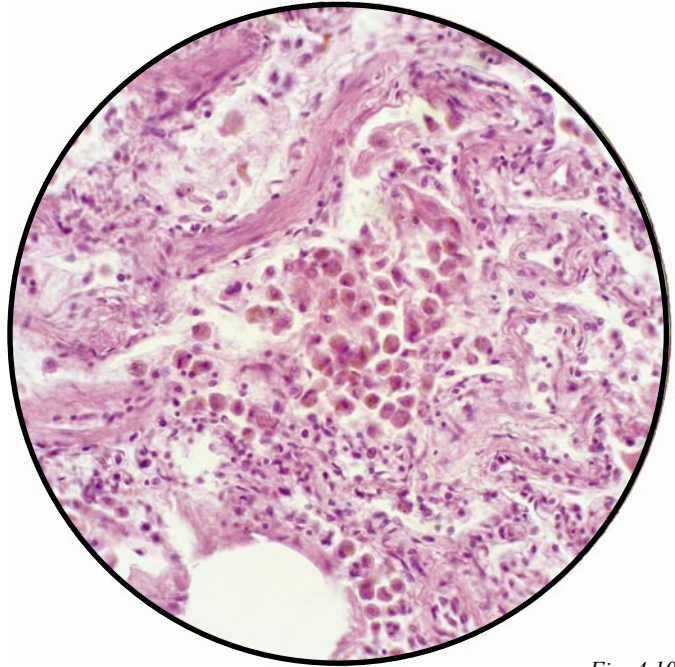


Fig. 4.9

Aspect histologic al leziunilor pulmonare în pneumonita interstițială descuamativă (schemă). Acumulări de macrofage pigmentate în lumenul alveolar (culoarea brună), edem și inflamație a septurilor alveolare și bronhiolelor (culoarea roșie), remodelare vasculară.





*Fig. 4.10*  
Pneumonită interstițială descuamativă.  
Acumulări de macrofage pigmentate în lumenul alveolelor.  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.

*Tabelul 4.2*  
**CRITERIILE MORFOLOGICE ALE PNEUMONITEI  
INTERSTIȚIALE DESCUAMATIVE (DIP)**

***Semnele distinctive:***

- acumularea uniformă în alveole a unui număr mare de macrofage alveolare pigmentate;
- caracterul difuz, uniform al leziunilor morfologice (absența aspectului pestriț);
- omogenitatea temporală a leziunilor morfologice;
- fibroza și îngroșarea moderată, uniformă a septurilor alveolare;
- proliferarea alveolocitelor de tip II;
- infiltrația limfoidă cu un număr neînsemnat de plasmocite a septurilor alveolare

***Nu sunt caracteristice:***

- fibroza severă a țesutului pulmonar;
- proliferarea țesutului muscular neted în pereții alveolelor;
- degenerarea "în fagure" a țesutului pulmonar;
- apariția focarelor fibroblastice și a pneumonitei organizante;
- aglomerări focale de eozinofile în infiltratul celular intraseptal

granulomatoase sugerează existența unei pneumonite prin hipersensibilizare, a pneumoconiozei, pneumonitei induse de medicamente, pneumoniei (din agenți infecțioși) sau a unei patologii vasculare colagenice. Depozitele de pulberi pot fi identificate la examenul histologic cu ajutorul microscopiei polarizante, prin depistarea corpusculilor azbestozici sau colorație la fier. În caz de suspecție a unei patologii infecțioase se aplică colorații specifice pentru identificarea agenților infecțioși respectivi, în special pentru *Pneumocystis jiroveci*.

### ***Pneumonia interstițială descuamativă (DIP)***

Este o afecțiune pulmonară tipică pentru fumători, decadele a 4-5-a de viață.

Cel mai important criteriu morfologic sunt aglomerările de macrofage alveolare pigmentate în spațiile aeriene distale, în primul rând în alveole (*tabelul 4.2*). Macrofagele se caracterizează prin citoplasmă abundentă, ce conține granule de pigment pulverulent (*fig. 4.10*). Pigmentul are culoare brună, conține fier (reacție pozitivă la colorația cu albastru de Prussia) și are aspect granular fin, prin ce diferă de hemosiderină, care se depozitează atât intracelular, cât și extracelular, granulele fiind mai mari. Clusterelor macrofagale sunt dense, compacte, pot conține ocazional celule polinucleate, eozinofile și limfocite. În grosimea septurilor alveolare se observă histiocite interstițiale, care conțin pigment identic sau granule antracotice de culoare neagră.

Leziunile morfologice au caracter uniform, difuz și sunt temporal omogene.

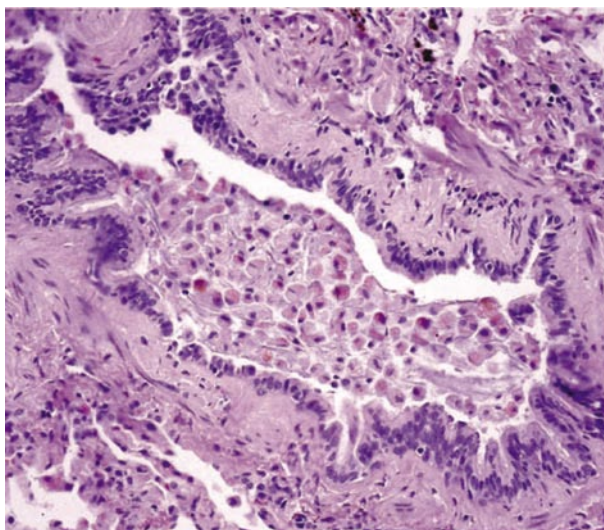
Septurile interalveolare sunt îngroșate prin infiltrație celulară, care include limfocite, un număr neînsemnat de plasmocite și eozinofile, și sunt tapetate cu pneumocite cuboidale.

Focarele fibroblastice și degenerarea fibrochistică a parenchimului pulmonar nu sunt caracteristice.

#### ***Diagnostic diferențial***

Diagnosticul de DIP se stabilește doar după ce au fost excluse minuțios alte forme de PII. DIP diferă de UIP prin acumulările macrofagale în spațiile alveolare și prin răspândirea difuză, omogenă a leziunilor morfologice (pentru UIP este specific caracterul pestrîț al tabloului morfologic).

Sunt multe caractere comune între DIP și RB-ILD. Diferența majoră constă în faptul, că în DIP leziunile morfologice au un caracter difuz, uniform, iar în RB-ILD are loc distribuția peribronhiolară (bronhiolocentrică) a inflamației și fibrozei. Asocierea proceselor de îngroșare moderată difuză a septurilor alveolare, de hiperplazie a alveolocitelor de tip II și a aglomerărilor de macrofage în alveole pledează



*Fig. 4.11*  
 Bronșiolita respiratorie asociată cu afecțiuni pulmonare interstițiale.  
 Fibroza peretelui bronhiolei, macrofage cu pigment brun în bronhiole și alveole.  
 Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 16, ocular 7.

pentru diagnosticul de DIP.

### ***Pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii (RB-ILD)***

În RB-ILD leziunile morfologice predominante constau în aglomerări de macrofage pigmentate în bronhiolele respiratorii de ordinul I și II (*tabelul 4.3*).

*Tabelul 4.3*

#### **CRITERIILE MORFOLOGICE ALE PNEUMONITEI INTERȘIȚIALE ASOCIATE BRONȘIOLITEI RESPIRATORII (RB-ILD)**

***Semnele distinctive:***

- caracterul maculos al leziunilor morfologice cu dispoziția caracteristică bronhiolocentrică;
- acumularea macrofagelor alveolare pigmentate în lumenul bronhiolelor respiratorii și al alveolelor adiacente peribronhiolare;
- absența unui proces inflamator interstițial sever;
- uniformitatea (omogenitatea) temporală a leziunilor morfologice

***Nu sunt caracteristice:***

- fibroza interstițială masivă;
- focare fibroblastice;
- degenerarea "în fagure" a țesutului pulmonar;
- aglomerări difuze de macrofage alveolare

RB-ILD se întâlnește, în special la fumători în decadele a 4-5-a de viață, cu precădere la bărbați, coraportul bărbați/femei fiind de 2:1. Se consideră, că bronșiolita respiratorie favorizează disfuncția căilor respiratorii mici la fumători și că poate fi un precursor al emfizemului centroacinar.

Este important faptul că bronșiolita respiratorie se asociază cu leziuni interstițiale difuze ale plămânilor, de unde și denumirea de RB-ILD. Leziunile au caracter maculos cu localizare predominant bronhiolocentrică. Macrofage cu citoplasma pigmentată se observă și în alveolele adiacente peribronșiolare (fig. 4.11). Particulele pulverulente de pigment au reacție pozitivă pentru fier la colorația cu albastru de Prussia. Depozitele intraluminale de macrofage sunt însoțite de infiltrația stratului submucos al peretelui bronhiolar cu limfocite și histiocite. Infiltrația limfohistiocitară se observă și în interstițiul peribronhiolar.

În dinamică are loc fibroza moderată a pereților bronhiolelor respiratorii cu extindere prin continuitate pe septurile alveolare adiacente, care sunt tapetate cu alveolocite hiperplastice tip II și cu celule epiteliale cuboidale de tip bronhiolar. În aspect temporal leziunile au caracter omogen.

*Diagnosticul diferențial* se referă în primul rând la separarea RB-ILD de DIP.

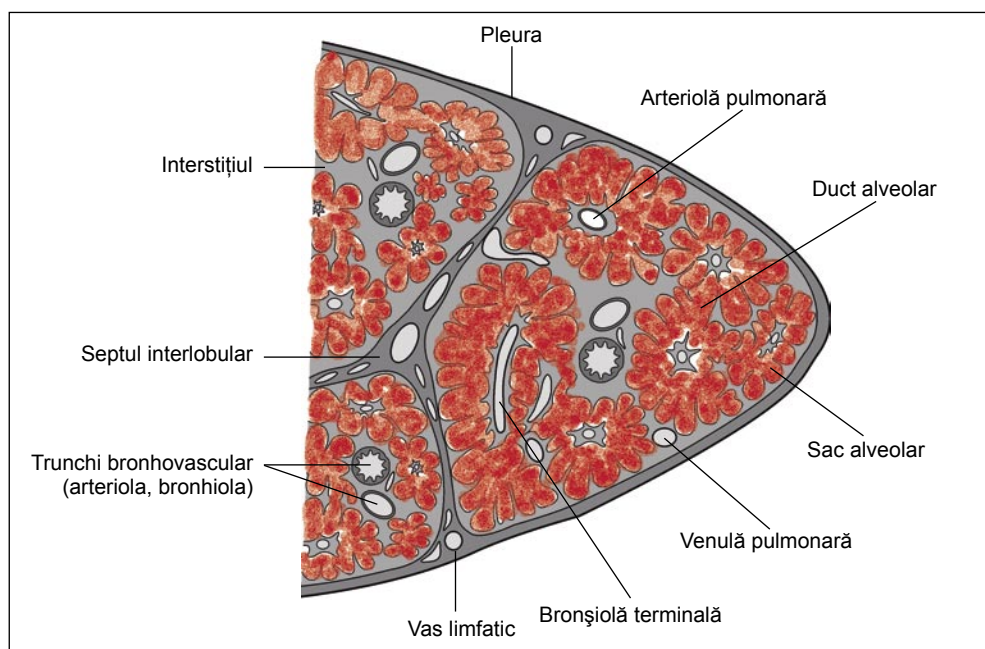


Fig. 4.12

Aspect histologic al leziunilor pulmonare în pneumonita interstițială acută (schemă). Edem septal și alveolar, inflamație interstițială acută, membrane hialine (culoarea roșie).

Tabelul 4.4  
**CRITERIILE MORFOLOGICE ALE  
PNEUMONITEI INTERSTIȚIALE ACUTE (AIP)**

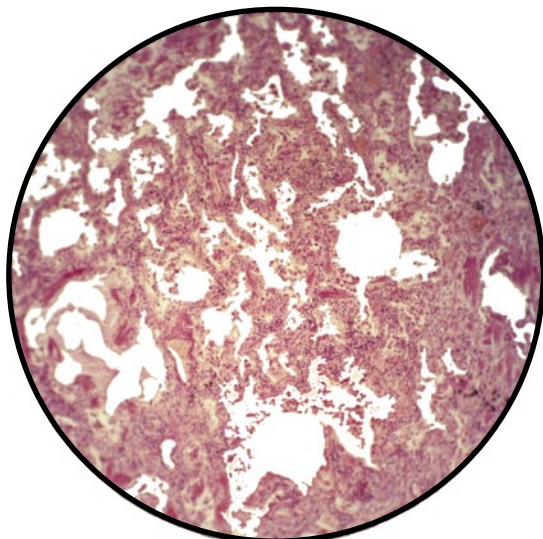
***Semnele distinctive:***

- extinderea difuză a leziunilor morfologice;
- omogenitatea temporală a leziunilor;
- prezența membranelor hialine în alveole;
- îngroșarea difuză omogenă a septurilor alveolare;
- proliferarea țesutului de granulație în alveole datorită organizării fibrinei intraalveolare (poate avea caracter difuz sau maculos)

***Nu sunt caracteristice:***

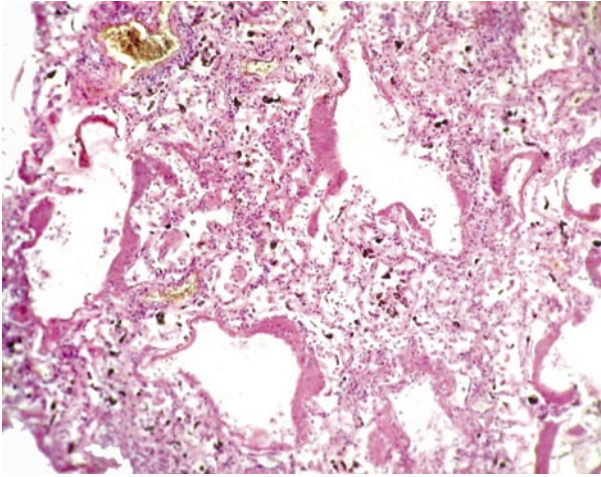
- formarea granuloamelor;
- focare de necroză a țesutului pulmonar;
- pneumonii exsudative;
- abcese pulmonare;
- prezența eozinofilelor și leucocitelor neutrofile în infiltratul celular

Ambele forme nosologice se întâlnesc în special la fumători. Criteriul major de diferențiere, după cum s-a menționat, constă în faptul, că în RB-ILD leziunile au caracter maculos peribronhiolar (bronhiolocentric), pe când în DIP au o extindere difuză. Macrofașele alveolare ca element morfologic principal în aceste patologii sunt identice, dar în RB-ILD ele nu au tendința de formare a unor clustere compacte, ceea ce se întâmplă în DIP.



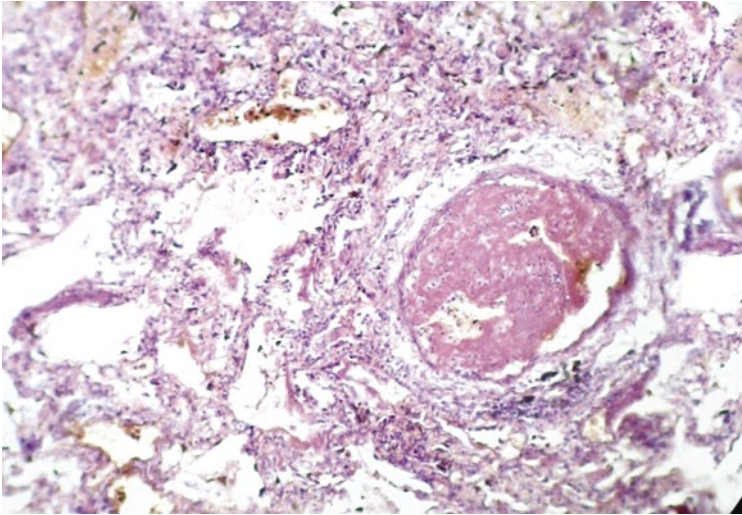
*Fig. 4.13*  
Pneumonită interstițială acută.  
Inflamația exsudativă a septurilor alveolare.  
Colorație hematoxilină-eozină.  
Obiectiv 10, ocular 7.





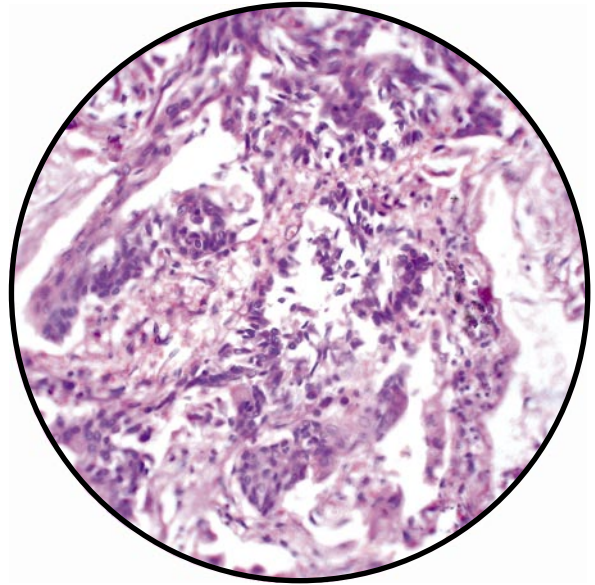
*Fig. 4.14*

Pneumonita interstițială acută.  
Focare de necroză a septurilor, membrane hialine.  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.

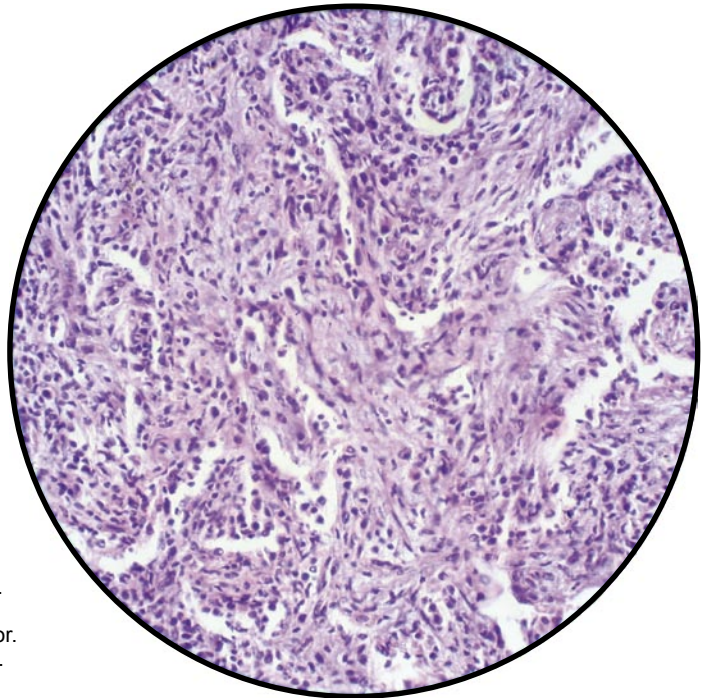


*Fig. 4.15*

Pneumonita interstițială acută.  
Tromb vascular, necroza septurilor, edem septal și alveolar.  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 20, ocular 7.



*Fig. 4.16*  
Pneumonită interstițială acută.  
Focare de metaplazie pavimentoasă a  
epiteliului respirator.  
Colorație hematoxilină-eozină.  
Obiectiv 20, ocular 7.



*Fig. 4.17*  
Pneumonită interstițială acută.  
Faza proliferativă, țesut de  
granulație în lumenul alveolelor.  
Colorație hematoxilină-eozină.  
Obiectiv 16, ocular 7.

## ***Pneumonita interstițială acută (AIP)***

Se caracterizează prin leziune pulmonară acută difuză și evoluție clinică rapid progresivă.

Substratul morfologic este leziunea alveolară acută (DAD = *diffuse alveolar damage*). Are loc o leziune difuză a parenchimului pulmonar, dar severitatea modificărilor morfologice variază în diferite arii. Leziunile au caracter temporal uniform, după extindere sunt difuze, bilaterale și evoluează în 2 faze: acută (exsudativă) și proliferativă (tabelul 4.4).

În faza *exsudativă* predomină edemul pulmonar septal și alveolar, inflamația interstițială acută, necroza epitelului alveolar și prezența membranelor hialine; în arterele de calibru mic și mediu - trombi recenti și în curs de organizare (fig. 4.15).

În faza *proliferativă* se constată proliferarea țesutului de granulație în alveole (organizarea fibrinei intraalveolare), focare de metaplazie pavimentoasă (scuamoasă) a epitelului alveolar, îngroșarea și fibroza difuză, omogenă a septurilor alveolare.

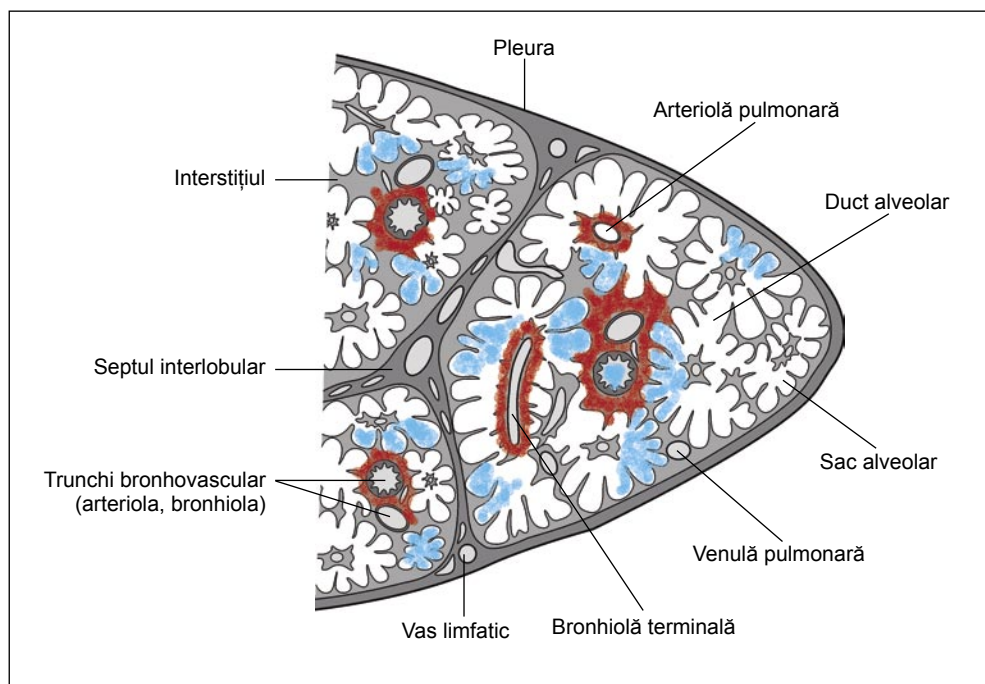


Fig. 4.18

Aspect histologic al leziunilor pulmonare în pneumonita organizantă criptogenică (schemă). Arhitectura pulmonară este păstrată, muguri conjunctivi în lumenul alveolar - corpusculi Masson (culoarea albastră); inflamație și edem al pereților bronhiolelor, infiltrație inflamatorie a septurilor interalveo-



**CRITERIILE MORFOLOGICE ALE PNEUMONITEI ORGANIZANTE  
CRIPTOGENICE (COP)**

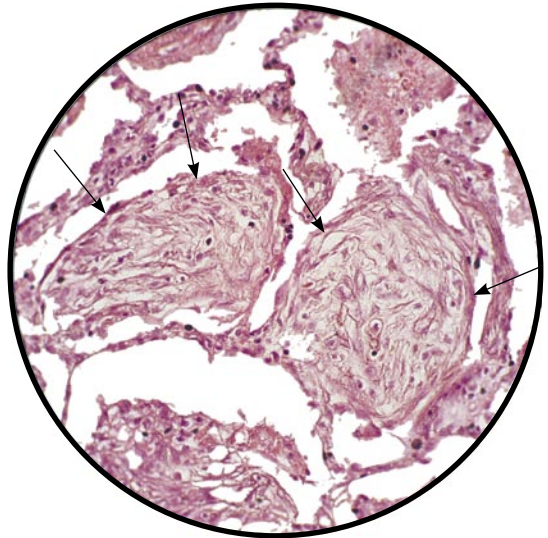
***Semnele distinctive:***

- organizarea depozitelor de fibrină în lumenul căilor aeriene mici (alveole, ducturi alveolare, bronhiole);
- distribuția maculoasă a leziunilor;
- caracterul temporal omogen al leziunilor;
- persistența arhitectonicii pulmonare;
- inflamația interstițială cronică moderată.

***Nu sunt caracteristice:***

- prezența leucocitelor neutrofile în lumenul alveolelor;
- semne de bronșiolită acută;
- formarea granuloamelor;
- focare de necroză a țesutului pulmonar;
- membrane hialine sau depozite masive de fibrină în spațiile aeriene;
- infiltrația pronunțată cu eozinofile;
- inflamația și fibroza interstițială severă

Fibroza se manifestă mai mult prin proliferarea fibroblaștilor și miofibroblaștilor într-o matrice bazofilă și flască, decât prin depozite dense de collagen (*fig. 4.17*). În unele cazuri are loc formarea "microfagurelor" în țesutul pulmonar.



*Fig. 4.19*  
Pneumonită organizantă criptogenică.  
Organizarea fibrinei, corpusculi Masson (săgeți) în lumenul alveolar (aspect de "fluture").  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.

### *Diagnostic diferențial*

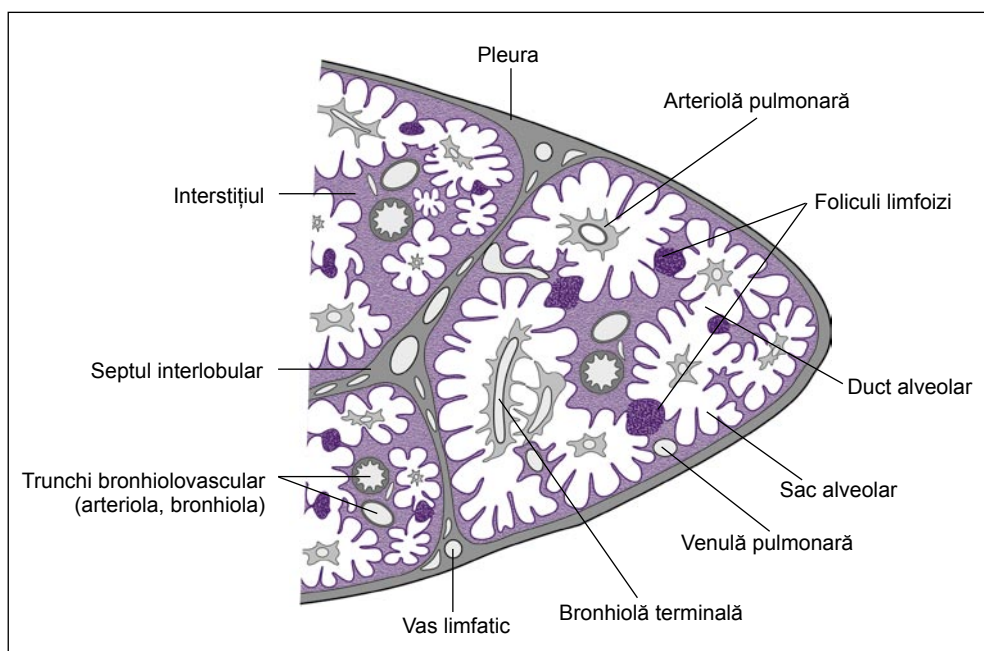
Se face în primul rând cu alte leziuni pulmonare difuze, de exemplu, cu COP, pneumonita eozinofilică, UIP, precum și cu afecțiuni pulmonare de origine infecțioasă.

Prezența membranelor hialine în alveole este un indiciu important al DAD, dar în cazurile când biopsia pulmonară se efectuează în faza proliferativă ele pot să nu fie depistate.

În favoarea originii infecțioase pledează granuloamele, focarele de necroză și abcesele pulmonare. Se pot aplica colorații speciale pentru identificarea diferiților agenți infecțioși.

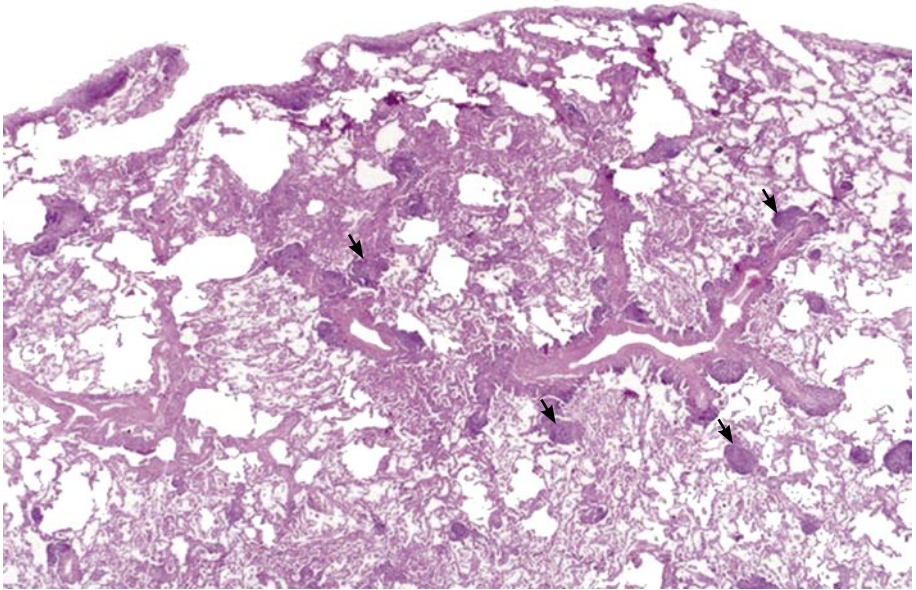
### ***Pneumonita organizantă criptogenică (COP)***

Substratul morfologic primar în COP este fibroza intraluminală, care după extindere are caracter maculos, zonele afectate fiind separate una de alta de arii de țesut pulmonar normal, în care nu se observă semne de inflamație interstițială

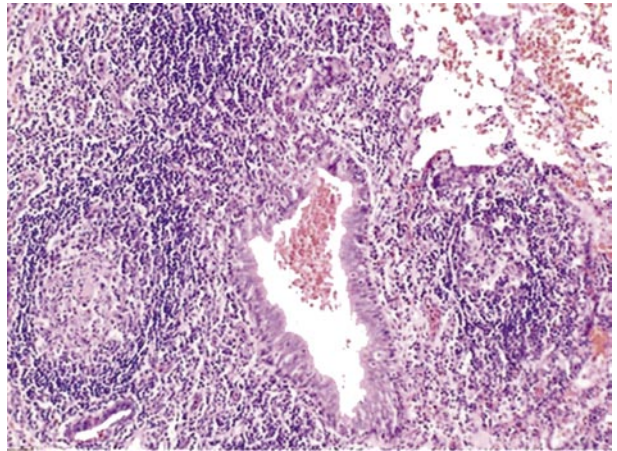


*Fig. 4.20*

Aspect histologic al leziunilor pulmonare în pneumonita interstițială limfocitară (schemă). Foliculi limfoizi distribuiți pe traiectul septurilor interalveolare.



*Fig. 4.21*  
Pneumonită interstițială limfocitară.  
Infiltrația limfoidă a septurilor alveolare, foliculi limfoizi (săgeți).  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.



*Fig. 4.22*  
Pneumonită interstițială limfocitară.  
Foliculi limfoizi cu centri germinativi în peretele bronhiolei.  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 20, ocular 7.

**CRITERIILE MORFOLOGICE ALE PNEUMONIEI INTERSTIȚIALE LIMFOCITARE (LIP)**

<p><b>Semnele distinctive:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infiltrația interstițială limfoidă pronunțată cu formarea frecventă a agregatelor limfoide (foliculilor limfoizi);</li> <li>- distribuția predominant septală a infiltrației celulare;</li> <li>- caracterul difuz al leziunilor;</li> <li>- omogenitatea temporală a leziunilor;</li> <li>- restructurarea morfologică și deformarea chistică a țesutului pulmonar</li> </ul> <p><b>Nu sunt caracteristice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infiltrația limfoidă a pleurei și septurilor interlobulare;</li> <li>- pneumonia organizantă;</li> <li>- granuloame cu necroză;</li> <li>- implicarea în procesul inflamator a pleurei și a ganglionilor limfatici</li> </ul>
---

(tabelul 4.5, fig. 4.18). Leziunile sunt localizate preponderent în jurul căilor aeriene mici. Fibroza intraluminală se observă în alveole și ducturile alveolare cu sau fără implicarea bronhiolilor.

Focarele de fibroză au aspect de formațiuni polipoide, constituite din țesut conjunctiv lax, care apare în urma organizării exsudatului fibrinos și sunt denumite "muguri conjunctivi" sau corpusculi Masson. Conțin fibroblaști, miofibroblaști, fibre colagene neoformate, celule inflamatorii, dispuse într-o matrice mixoidă. Țesutul de granulație poate trece dintr-o alveolă în alta prin porii Kohn, ceea ce imprimă alveolelor un aspect "de fluture" (*butterfly sign*) (fig. 4.19). Mugurii conjunctivi se localizează în spațiile aeriene mai distale față de RB-ILD, în care localizarea este bronhiolocentrică.

În sens temporal țesutul conjunctiv este omogen. Arhitectura pulmonară este păstrată. În septurile alveolare are loc infiltrația inflamatorie cronică moderată. Se observă concomitent hiperplazia alveolocitelor de tip II. Numărul de macrofage alveolare în lumenul alveolelor este neînsemnat.

În scop de *diagnostic diferențial* COP trebuie separată de AIP, NSIP, DIP și UIP. Criteriile morfologice majore ale fiecărei din formele nosologice enumerate au fost deja menționate. De exemplu, pentru AIP este caracteristică distribuția difuză, uniformă a leziunilor morfologice, îngroșarea edematoasă a septurilor alveolare și prezența membranelor hialine.

***Pneumonita interstițială limfocitară (LIP)***

*Tabelul 4.7*

**CRITERIILE MORFOLOGICE ALE PNEUMONITEI  
INTERSTIȚIALE NESPECIFICE (NSIP)**

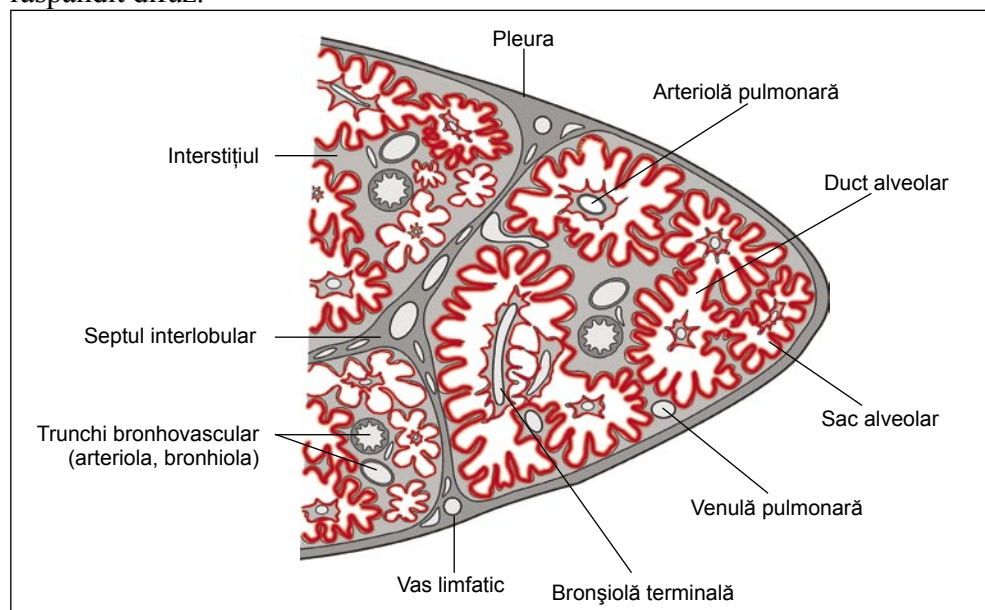
***Semnele distinctive:***

- distribuția difuză alveolar-septală a leziunilor morfologice;
- omogenitatea temporală a leziunilor;
- păstrarea arhitectonicii țesutului pulmonar (absența degenerării fibrochistice)

***Nu sunt caracteristice:***

- fibroza interstițială difuză severă;
- pneumonia organizantă;
- membrane hialine;
- hiperplazia celulelor musculare netede;
- aglomerări de eozinofile în infiltratul inflamator;
- formarea granuloamelor

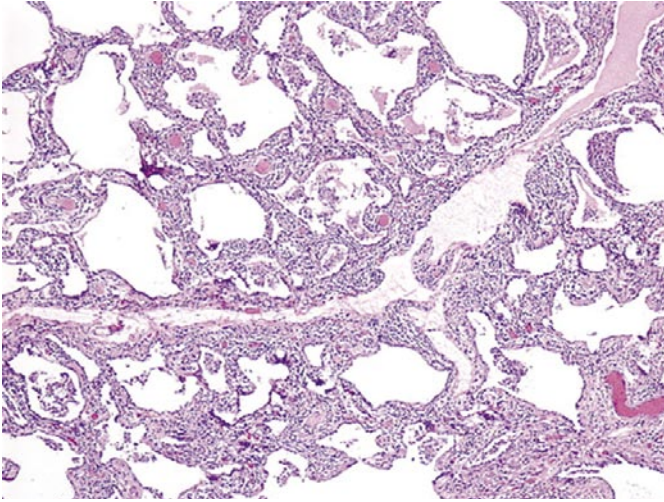
Este o formă de PII, caracterizată prin infiltrația difuză, densă a septurilor alveolare cu limfocite (*tabelul 4.6, fig. 4.20*). Este un proces inflamator *non-tumoral*. Infiltratul celular este constituit, cu predominanță, din limfocite și un conținut diferit de plasmocite și macrofage. Procesul inflamator, de regulă, este răspândit difuz.



*Fig. 4.23*

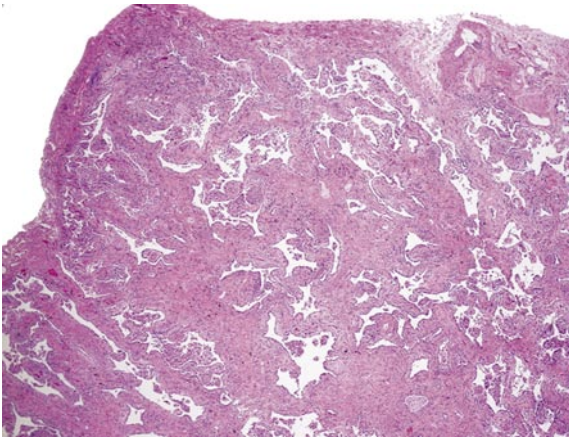
Aspect histologic al leziunilor pulmonare în pneumonita interstițială nespecifică, forma celulară (schemă).  
Proces difuz, alveolar septal, temporal omogen (culoarea roșie).





*Fig. 4.24*

Pneumonită interstițială nespecifică (NSIP), forma celulară, infiltrația limfoplasmocitară a septurilor. Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.



*Fig. 4.25*

Pneumonită interstițială nespecifică (NSIP), forma fibrotică, fibroză difuză. Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.

Se observă foliculi limfoizi, inclusiv cu centri germinativi, distribuiți frecvent pe traiectul vaselor limfatice și bronhiolilor (bronșiolită foliculară) (fig. 4.21, 4.22). Infiltratele limfoide sunt constituite atât din celule B, cât și din celule T. Limfocitele T predomină în infiltratele septale, iar limfocitele B - în foliculii limfoizi.

Concomitent se constată hiperplazia alveolocitelor de tip II. Se pot întâlni granuloame limfoide solitare fără necroză centrală.

#### *Diagnostic diferențial*

Este importantă în primul rând diferențierea LIP de limfomul malign, procese infecțioase, precum și de alte forme de PII, în special de NSIP, COP și UIP. Criteriul morfologic major al LIP este infiltrația limfoidă difuză marcată a septurilor interalveolare.

În limfomul malign infiltratele limfoide sunt mai dense, compacte și mai monomorfe, arhitectura pulmonară poate fi distrusă. Alt indiciu în favoarea limfomului malign este infiltrația limfoidă difuză de-a lungul limfaticelor pulmonare, septurilor interlobulare, infiltrația pleurei parietale și a ganglionilor limfatici. Pentru separarea LIP de limfomul malign este necesară aplicarea investigațiilor imunohistochemice și moleculare.

Unele infecții respiratorii se pot manifesta prin pneumonie interstițială limfoidă. În scopul excluderii etiologiei infecțioase, se folosesc diferite metode histologice specifice pentru identificarea agenților respectivi.

În NSIP infiltrația celulară din septurile alveolare nu este atât de severă ca în pneumonita nespecifică limfocitară (LIP).

### ***Pneumonita interstițială nespecifică (NSIP)***

Leziunile morfologice elementare caracteristice pentru această formă de pneumonită interstițială cronică constau în asocierea proceselor de inflamație și de fibroză interstițială de diferită intensitate. Este caracteristică la fel omogenitatea temporală a leziunilor morfologice (uniformitatea inflamației și a fibrozei interstițiale).

În dependență de prevalența unui sau altui component morfologic se disting două forme de NSIP:

- forma celulară, în care predomină inflamația interstițială cu celularitate bogată, fibroza fiind slab pronunțată sau absentă;
- forma fibrotică, în care predomină procesele de fibroză septală, iar inflamația interstițială este minimă.

În forma celulară este caracteristică inflamația cronică slab pronunțată

*Tabelul 4.8*  
**CRITERIILE MORFOLOGICE ALE**  
**PNEUMONITELOR INTERSTIȚIALE IDIOPATICE**

<i>Varianta de IIP</i>	<i>Difuz/ Maculos</i>	<i>Distribuția</i>	<i>Omo/eterogenitatea temporală</i>	<i>Focare fibroblastice</i>
UIP	M	Subpleurală	Eterogenitate	++ (interstițiale)
DIP	D	Alveolar septală	Omogenitate	rare
RB-ILD	M	Bronhiolocentrică	Omogenitate	nu sunt
AIP	D	Alveolar septală	Omogenitate	rare
COP	M	Bronhiolocentrică	Omogenitate	+++ (spațiile aeriene)
LIP	D	Alveolar septală	Omogenitate	rare
NSIP	D	Alveolar septală	Omogenitate	rare

sau moderată a septurilor alveolare, infiltrația lor cu celule monucleate (limfocite și plasmocite); neutrofilele, eozinofilele și macrofagele sunt neînsemnate numeric (*fig. 4.23, 4.24*). Se observă hiperplazia alveolocitelor de tip II.

În *forma fibrotică* are loc fibroza interstițială fină, omogenă cu păstrarea relativă a arhitectonicii și carcasi elastice a țesutului pulmonar (*fig. 4.25*). O trăsătură importantă este absența transformării fibrochistice a țesutului pulmonar (nu se formează "plămân în fagure").

#### *Diagnostic diferențial*

Este dificil a distinge forma fibrotică a NSIP de UIP. Dacă în unele fragmente de material biptic se depistează semne caracteristice pentru UIP, cazul se tratează ca UIP. În favoarea UIP indică următoarele criterii:



*Capitolul V*

**E** XAMENUL RADIOLOGIC  
ÎN PNEUMONITELE  
INTERSTIȚIALE IDIOPATICE

În pneumonitele interstițiale idiopatice (PII) radiografia toracelui are o sensibilitate joasă și furnizează date nespecifice. În schimb evaluarea imagistică prin HRCT reduce mult lista de diagnostic diferențial, iar în unele cazuri permite evitarea examenului histologic, într-atât de strânsă este corelarea dintre modificările HRCT și datele morfologice.

În *tabelul 5.1* sunt arătate cele mai importante pattern-uri imagistice în relație cu principalele forme de PII.

*Tabela 5.1*  
**MODIFICĂRILE HRCT ÎN PNEUMONITELE INTERSTITIALE IDIOPATICE**

Leziunile pulmonare depistate la HRCT									
	<i>Reparații</i>	<i>Reticulație "Fagure de miere"</i>	<i>"Sticlă mată" centrolobulari</i>	<i>Noduli</i>	<i>Bronșiectazii de tracțiune</i>	<i>Consolidare</i>	<i>Chisturi parenchimatose</i>	<i>Air trapping</i>	
<b>FPI</b>	++	+++	++	-	++	-	-	-	-
	bilateral periferic basal subpleural								
<b>NSIP</b>	++	++	++	-	++	+	-	-	-
	bilateral neomogen subpleural								
<b>RB-ILD</b>	+	+	++	+++	-	-	-	+++	+++
	zonele inferioare periferic								
<b>DIP</b>	+	+	+++	-	-	-	++	-	-
	zonele inferioare periferic								
<b>AIP</b>		-	+++	-	++	+++		-	-
	difuz								
<b>COP</b>	+	-	+	+	+	+++		-	-
	subpleural peribronhial								
<b>LIP</b>		-	+++	++	-		+++		+
	difuz								

## ***Fibroza pulmonară idiopatică***

### ***Radiografia toracelui***

La majoritatea pacienților radiografia toracelui este modificată la momentul adresării. Cel mai des se constată (*fig. 1.2*) opacități liniare și reticulare periferice (cortical), cu distribuție predominant bazală și posterioară (necesară radiografia de profil) sau modificări fibrochistice ("fagure de miere") subpleural și în zonele inferioare, cu micșorarea volumului pulmonar.

Modificări radiologice similare mai apar și în azbestoză sau în colagenoze (artrita reumatoidă, sclerodermia sistemică) (*fig. 1.3, 6.8*).

### ***Tomografia computerizată***

Prezentarea tipică HRCT a fibrozei pulmonare idiopatice prin modificări reticulare predominant subpleural bazale și modificări fibrochistice ("fagure") este foarte caracteristică (aproape patognomonică) și permite stabilirea diagnosticului cu un grad mare de certitudine.

Odată cu extinderea cranială a leziunii, modificările fibrochistice rămân subpleurale, dar capătă o localizare tot mai antero-laterală; astfel că în zonele superioare ele sunt situate mai mult anterior, spre deosebire de localizarea posterioară la bazele pulmonare.

FPI/UIP începe cu o *fază inițială* exsudativă, caracterizată prin opacități "în sticlă mată" (care însă pot fi datorate și fibrozei!). Implicarea parenchimului are distribuție în focare, periferică cu insule de plămân normal interpușe între zonele afectate, formând un aspect "vărgat". Deseori se atestă o adenopatie mediastinală, nelegată de infecții sau de malignități.

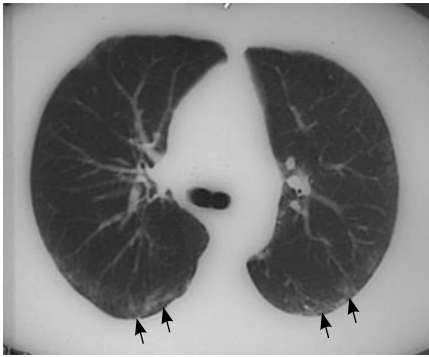
Apariția rapidă a unor arii noi de opacitate "în sticlă mată" în zonele, unde anterior plămânul avea aspect normal, poate semnala faza accelerată a FPI.

În *stadiile avansate* apar îngroșarea neuniformă a septurilor interlobulare și intralobulare, pattern-ul liniar nonseptal, benzile intralobulare, benzile parenchimale (liniile groase parenchimale), "fagurele de miere" (*honeycombing*) cu bronșiectazii de tracțiune și distorsionarea arhitectonicii.

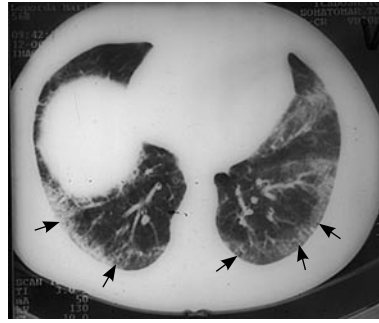
Pentru FPI este caracteristică eterogenitatea temporală și spațială. Însă, modificări similare cu cele din FPI se pot observa în stadiile avansate ale pneumonitei prin hipersensibilizare, reacții la medicamente și, rareori, în



A



B



C

*Fig. 5.1*

Fibroză pulmonară idiopatică.

A - Radiografia în incidență postero-anterioară prezintă opacități "în sticlă mată" bilateral subpleural, în câmpurile pulmonare inferioare, mai exprimate pe stânga (săgeți). Bazal bilateral se evidențiază o reticulație fină.

B - pe imaginea CT la nivelul bifurcației traheii subpleural se vizualizează o reticulație fină și un început de "fagure" (săgeți) mai exprimat în regiunile posterioare; arhitectura pulmonară fiind păstrată la acest nivel.

C - imaginea CT la nivelul bazelor pulmonare demonstrează distorsionarea arhitectonicii pulmonare, opacități "în sticlă mată" bilateral subpleural suprapuse pe opacități reticulare, imaginea "în fagure de miere" (săgeți) este mai exprimată la acest nivel, la fel cu predominarea leziunilor în regiunile posterioare.

sarcoidoză. Ocazional COP se poate confunda cu FPI; totuși, diferențierea se face în baza caracterelor sale imagistice (periferic regiuni de consolidare cu bronhogramă aerică sau opacități "în sticlă mată"), a evoluției mai scurte în timp și răspunsului bun la corticoterapie.

### ***Pneumonita interstițială nespecifică***

#### ***Radiografia toracelui***

La majoritatea absolută a pacienților (peste 90% cazuri) radiografia toracelui apare modificată, însă spectrul modificărilor este foarte vast. Se pot constata de la infiltrate predominant interstițiale, până la opacități mixte interstițiale și alveolare sau izolate alveolare, distribuția fiind predominant bazală și în câmpurile medii. Probabil, această varietate de modificări radiologice reflectă morfologia celor trei tipuri de NSIP: celular, fibrotic și mixt.

#### ***Tomografia computerizată***

Modificările HRCT cele mai caracteristice includ atenuarea "în sticlă mată" în distribuție difuză, relativ simetrică sau maculoasă (în pete), uneori predominant subpleurală (fig. 5.2, 8.4). Această atenuare "în sticlă mată" histologic corespunde îngroșării interstițiului pulmonar prin proces inflamator sau



*Fig. 5.2*  
Pneumonită interstițială nespecifică, forma celulară.  
HRCT prezintă opacități "în sticlă mată" difuz răspândite, alternând cu zone de parenchim normal.



Fig. 5.3

Pneumonită interstițială nespecifică, forma mixtă.

HRCT prezintă opacități "în sticlă mată" preponderent subpleural, îngroșarea septurilor interlobare și interlobulare, mai pronunțate pe dreapta.

fibrotic. Mai rar se observă opacitățile reticulare, bronșiectaziile de tracțiune sau zonele de consolidare (fig. 5.4, 8.3).

"Fagurele de miere" se observă foarte rar și este minim exprimat.

În forma fibrotică de NSIP prezența opacităților liniare neregulate și a bronșiectaziilor de tracțiune cu o ușoară distorsionare a arhitectonicii pulmonare reflectă predominanța procesului de fibroză (fig. 5.3).

Forma celulară se manifestă prin opacități "în sticlă mată" și absența modificărilor caracteristice fibrozei.

NSIP prezintă omogenitate temporală și spațială, trăsătură distinctivă față de pneumonita interstițială comună (UIP).

NSIP se întâlnește cel mai frecvent la pacienții cu colagenoze, răspunde la tratamentul steroidian, în special, forma celulară.

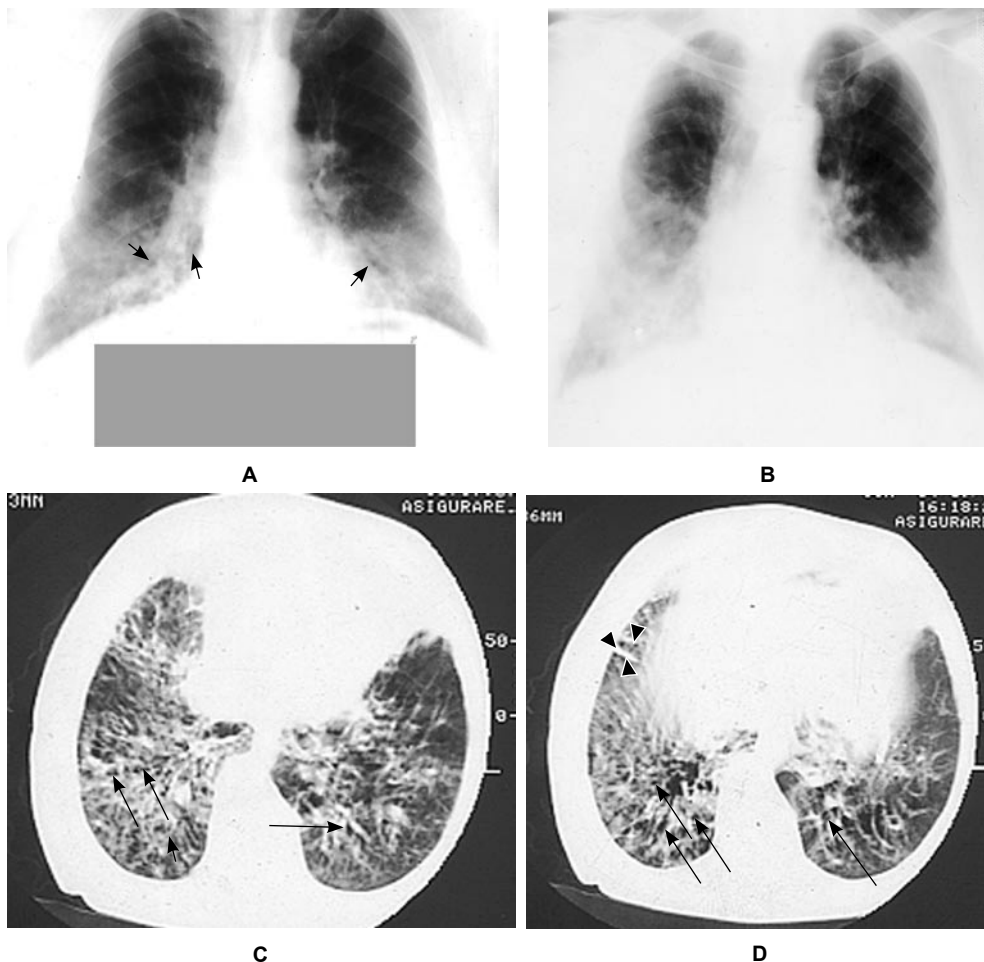


Fig. 5.4

Pneumonită interstițială nespecifică, forma fibrotică.

A - radiografia față la un pacient de 68 ani, adresat pentru dispnee progresivă, pune în evidență opacități "în sticlă mată" în câmpurile pulmonare inferioare și subpleural bilateral, opacități reticulare, micșorarea ariilor pulmonare bilateral, preponderent pe contul lobilor inferiori. Inferomedial se evidențiază formațiuni chistice, mai probabil bronșiectazii de tracțiune (săgeți); emfizem compensator în câmpurile pulmonare superioare, deformarea hilurilor.

B - radiografia față, efectuată la o adresare repetată peste 9 luni pentru o exacerbare a dispneei, prezintă opacități "în sticlă mată" mult mai extinse, pe alocuri cu arii de consolidare, micșorarea evidentă a ariilor pulmonare (mai exprimată pe dreapta), ștergerea conturilor inimii și hemidiafragmelor. La computer tomografie (C, D) se determină o distorsionare vădită a arhitectonicii pulmonare, opacități "în sticlă mată", îngroșare neuniformă a septurilor interlobulare, benzi parenchimale (vârfuri de săgeți), bronșiectazii de tracțiune (săgeți), "fagure de miere" minimal subpleural, micșorarea câmpurilor pulmonare mai exprimată pe dreapta.

Stabilirea diagnosticului de NSIP doar în baza datelor HRCT este mult mai dificilă față de cazul FPI, datorită variabilității tabloului imagistic.

Dificultăți de diagnostic diferențial la CT mai des apar între NSIP și FPI/UIP, COP, pneumonitele alergice. Deoarece modificările tomografice nu sunt caracteristice, în cazul când datele clinice și CT pledează pentru NSIP, este indicată biopsia (în lipsa contraindicațiilor).

### ***Pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii (RB-ILD)***

Pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii (RB-ILD) este forma severă a unei afecțiuni mult mai frecvente, rareori simptomatice - bronșiolita respiratorie, modificare histologică frecvent întâlnită incidental la mării fumători.

#### ***Radiografia toracelui***

Modificările radiologice nu sunt specifice și includ îngroșarea pereților bronhiilor centrale și periferice (modificări reticulonodulare), opacități "în sticlă mată" (60%). La circa 15-20% dintre pacienți radiografia toracelui rămâne



*Fig. 5.5*  
Pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii (RB-ILD) la un fumător înveterat (40 ani pachet). Imaginea CT prezintă bilateral opacități "în sticlă mată" difuz răspândite, noduli centrolobulari prost delimitați (săgeți).



nemodificată.

Leziuni similare pot fi prezente la fumătorii asimptomatici, dar la pacienții cu RB-ILD ele sunt mult mai extinse.

### ***Tomografia computerizată***

HRCT evidențiază noduli centrolobulari prost delimitați (inflamația cronică și acumularea macrofagelor în bronșiiolele respiratorii), focare de opacități "în sticlă mată" (acumularea macrofagelor în spațiile alveolare și în ducturile alveolare), îngroșarea pereților căilor aeriene centrale și periferice.

Emfizemul centrolobular în lobii superiori este caracteristic, însă nu este sever.

"Fagurele de miere" și îngroșările septale nu sunt caracteristice.

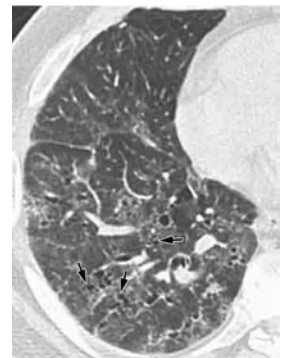
Schimbări similare celor din RB-ILD pot fi observate la fumătorii asimptomatici, însă mai puțin extinse.

La unii pacienți cu RB-ILD după stoparea fumatului și/sau tratamentul cu corticosteroizi este posibilă rezolvarea schimbărilor radiologice.

Pattern-ul HRCT al DIP se deosebește prin zonele mai extinse, difuze de opacități "în sticlă mată" și prin lipsa nodulilor centrolobulari.

Nodulația centrolobulară, observată în stadiul subacut al pneumoniei prin hiper-sensibilizare, poate fi foarte greu diferențiată de modificările din RB-ILD.

### ***Pneumonita interstițială descuamativă***



*Fig. 5.6*

Pneumonită interstițială descuamativă.  
HRCT prezintă opacități "în sticlă mată" predominant bazal cu multiple chisturi peribronhovasculare (săgeți).

### ***Radiografia toracică***

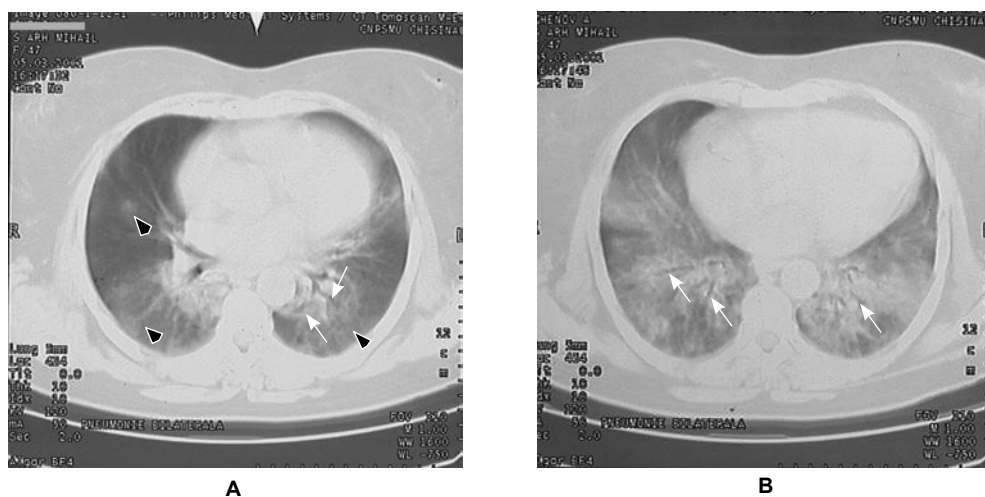
Examenul radiologic toracic poate contribui la excluderea altor forme de pneumonii interstițiale difuze, însă pentru detectarea DIP este puțin sensibil (la 10-25% dintre pacienții cu biopsii "pozitive" aspectul radiologic este normal).

Printre modificările radiologice pot fi opacitățile "în sticlă mată" (situate cu predilecție în zonele inferioare și, uneori, periferic), eventual însoțite de modificări nodulare.

### ***Tomografia computerizată***

Pattern-ul HRCT în toate cazurile este de opacități "în sticlă mată" în focare (25%), localizate în zonele inferioare (70%), periferic (60%) și doar la circa 20% - uniform și difuz. Opacitățile neregulate liniare și reticulare sunt observate frecvent, dar cu o răspândire limitată.

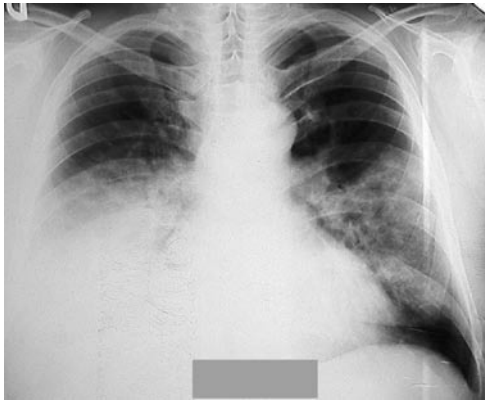
"Fagurele" este observat în mai puțin de 1/3 cazuri, fiind periferic și



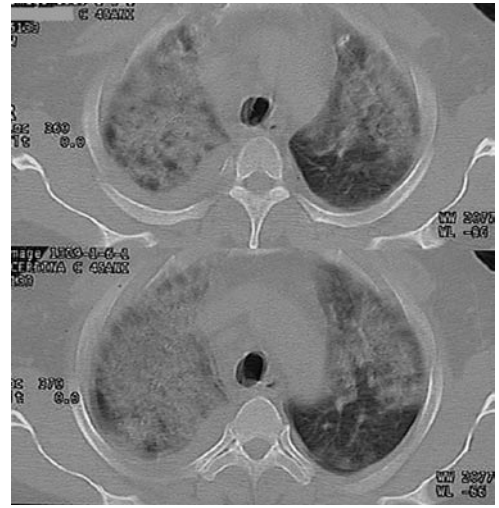
*Fig. 5.7*

Pneumonită interstițială acută.

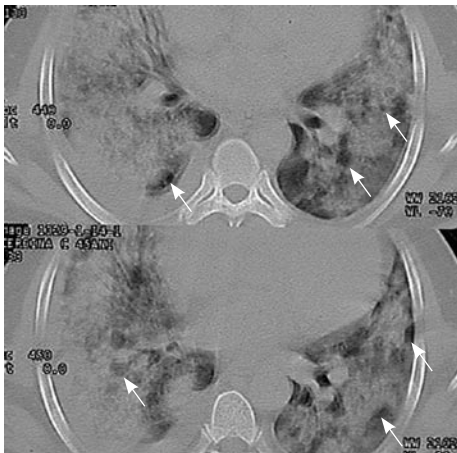
Pe imaginile CT se observă leziuni mai severe în câmpurile pulmonare inferioare (B) comparativ cu cele medii (A) și superioare, în care se determină doar opacități "în sticlă mată" (vârfuri de săgeți), cu o distribuție maculoasă, arii mici de consolidări în regiunea parahilară și conturarea bronhogramei aeriice (săgeți). În lobii inferiori (B) se determină arii extinse de consolidări, cu bronhogramă aerică (săgeți). Prezența ariilor de lobuli neafecțați conferă aspectul unui tablou "geografic".



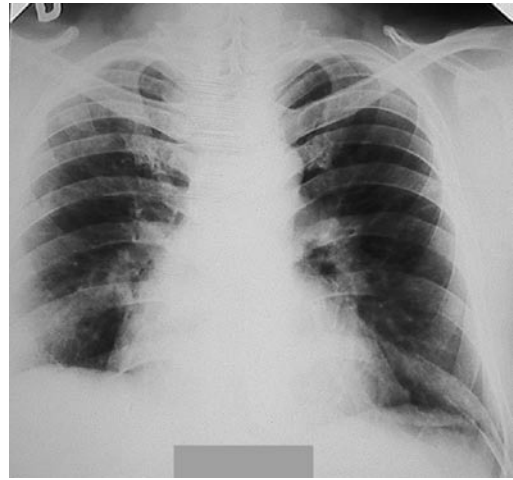
A



B



C



D

Fig. 5.8

Pneumonită interstițială acută.

Radiografia de față (A) prezintă infiltrație completă a lobului mediu și inferior pe dreapta, cu obliterarea sinusului, opacități de intensitate mai mică pe stânga, ștergerea conturului limitei drepte a cordului și hemidiafragmului drept. La computer tomografie (B, C) se determină pe toată aria pulmonară opacități de intensitate diferită, de la "sticlă mată" până la consolidări cu bronhogramă aerică. Colecție lichidiană pe dreapta. Prezența ariilor de lobuli neafecțați (săgeți) conferă aspectul "geografic". Radiograma (D) efectuată la 3 luni de corticoterapie (80 mg prednisolon/zi) prezintă substituirea infiltratelor prin opacități reticulare ce indică o fibroză reziduală, pe dreapta se determină o opacitate "în voal" datorată îngroșării pleurale.

limitat.

Uneori se pot observa chisturi cu pereții subțiri, de formă rotundă și cu diametrul până la 2 cm în absența distorsionării parenchimului. Se consideră provenite din dilatarea ducturilor alveolare și bronhiolilor.

La pacienții sub tratament modificările HRCT (opacitățile "în sticlă mată" și pattern-ul reticular) pot regresa, parțial sau aproape complet, iar în aproximativ 20% cazuri progresează.

Un tablou radiologic similar celui din pneumonita interstițială descuamativă poate fi întâlnit în NSIP, pneumonita prin hipersensibilizare acută/subacută, pneumonia cu pneumocist.

### ***Pneumonita interstițială acută***

#### ***Radiografia toracică***

Se evidențiază opacități alveolare bilaterale cu bronhogramă aerică în aproape toate cazurile, cu distribuție maculoasă, respectând unghiurile costofrenice.

Schimbările interstițiale de tipul liniilor septale și manșoanelor peribronhiale, de regulă, lipsesc. Epanșamentul pleural nu este caracteristic.

Volumul pulmonar de regulă este micșorat, dar poate fi aproape normal.

Odată cu progresarea bolii de la stadiul exsudativ spre cel de organizare, pulmonii tind să devină difuz consolidați, iar radiografia prezintă mai puține opacități de consolidare alveolară și apar opacitățile "în sticlă mată" și cele liniare neregulate.

#### ***Tomografia computerizată***

HRCT evidențiază o combinație de opacități alveolare și opacități "în sticlă mată", dilatări bronșice, distorsiuni ale arhitectonicii.

Zone de opacități "în sticlă mată" se depistează în toate trei stadii ale bolii: exsudativ, proliferativ, fibrotic.

Opacitățile "în sticlă mată", în *stadiile inițiale* sunt bilaterale, în focar, cu arii de lobuli neafecțați, fapt ce conferă un tablou "geografic" caracteristic.

Ariile de consolidare (mai puțin caracteristice decât opacitățile "în sticlă mată") la un pacient cu AIP clasică sunt dispuse în zonele dependente - sugerează închiderea spațiilor alveolare din cauza greutății țesutului pulmonar



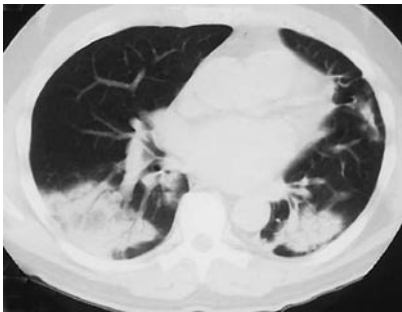
Fig. 5.9

Radiografia (A) și HRCT (B) în pneumonita organizantă criptogenică (COP) prezintă arii de consolidare pulmonară bilateral, preponderent subpleural. Pe CT se evidențiază alveolograma aerică și bronhograma aerică.

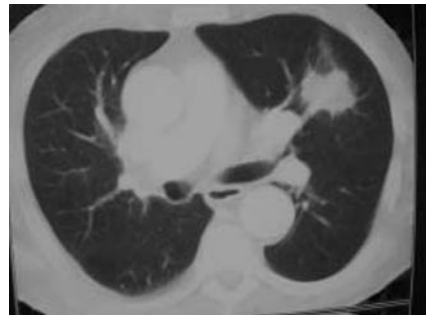
situat supraiacent și presiunii hidrostatice.

Opacitățile liniare intralobulare și "fagurele" subpleural sunt observate la un număr mic de pacienți.

În *stadiul mai tardiv*, de organizare, AIP se asociază cu distorsionarea



A



B

Fig. 5.10

A - computer tomografia la un pacient cu pneumonită organizantă criptogenică **tipică** prezintă zone de infiltrație pulmonară extinse, bilateral, subpleural, cu bronhogramă aerică.

B - computer tomografia la un pacient cu pneumonită organizantă criptogenică **focală** prezintă o masă pulmonară în regiunea anteromedială pe stânga cu marginile bine delimitate.

fasciculelor bronhovasculare și bronșiectazii de tracțiune. Zonele de consolidare tind să fie înlocuite de opacități "în sticlă mată".

Examenul CT în dinamică la pacienții care au supraviețuit demonstrează substituirea infiltratelor prin opacități reticulare, indicând o fibroză reziduală.

Diagnosticul diferențial al tabloului radiologic în pneumonita interstițială acută depinde de stadiu și va include infecția extinsă (pneumonia infecțioasă), edemul hidrostatic, pneumonita eozinofilică acută, hemoragia alveolară.

### ***Pneumonita organizantă criptogenică***

#### ***Radiografia toracică***

Radiologic în pneumonita organizantă se descriu trei pattern-uri de bază: multiple opacități alveolare (COP tipică), opacitate solitară (COP focală) și opacități infiltrative (COP infiltrativă).

#### ***Pneumonita organizantă criptogenică tipică***

Multiplele opacități alveolare (fără reducerea volumului pulmonar) reprezintă cea mai frecventă și mai caracteristică trăsătură pentru COP (fig. 5.9, 5.10, 9.2). Opacitățile, de obicei, sunt bilaterale și cu distribuție periferică; frecvent au un caracter migrator și recidivant, cu dimensiuni de la câțiva centimetri până la un lob întreg. În ariile de consolidare frecvent se atestă bronhograma aerică.

#### ***Pneumonita organizantă criptogenică focală***

Modificările radiologice nu sunt specifice pneumonitei organizante criptogenice, iar diagnosticul de COP se stabilește în baza examenului histologic al nodulului/masei excizate în suspecția unui carcinom bronșic.

De obicei, după excizia chirurgicală COP focală nu recidivează. Sunt descrise cazuri de regresie spontană a nodulului solitar din COP.

*Pneumonita organizantă criptogenică infiltrativă* pe imaginile radiologice ade-seori se prezintă prin opacități interstițiale suprapuse pe opacități nodulare mici (în 10-15% cazuri de COP). Uneori aspectul radiologic este similar cu cel al altor tipuri de PII, în special fibroza pulmonară idiopatică și pneumonita interstițială nespecifică. Pattern-ul infiltrativ se mai prezintă prin opacități poligonale similare arcadelor, conturând pattern-ul perilobular, care este frecvent asociat cu alte opacități, în special consolidări.

### ***Tomografia computerizată***

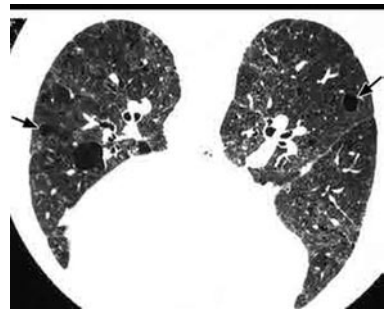
### Pneumonita organizantă criptogenică *tipică*

La HRCT intensitatea opacităților variază de la opacitate "în sticlă mată" până la consolidări tipice, fiind detectate un număr mai mare de opacități (și mai extinse) față de radiografia toracelui. Pattern-ul imagistic tipic reduce lista de diagnostic diferențial, care va include: pneumonita eozinofilică cronică, limfomul pulmonar primar, carcinomul bronșioloalveolar. Trăsăturile imagistice ale COP adeseori sunt într-atât de tipice, încât permit stabilirea diagnosticului doar în baza tabloului imagistic.

Pattern-ul *focal* nu este caracteristic și diagnosticul COP este stabilit în baza examenului histologic al nodulului sau masei excizate în suspjecția unui carcinom bronșic.

### Pneumonita organizantă criptogenică *infiltrativă*

Consolidarea spațiilor aeriene este decelată în peste 90% cazuri, deseori



*Fig. 5.11*  
HRCT la o pacientă cu sindrom Sjogren, efectuată în decubit ventral demonstrează opacități "în sticlă mată" difuz răspândite și multiple chisturi pulmonare de diferite dimensiuni (săgeți).

cu bronhogramă aerică. Opacitățile "în sticlă mată" sunt frecvente. Mai rar modificările HRCT sunt de tip opacități micronodulare sau prezintă îngroșări/dilatări ale pereților bronșici.

Distribuția leziunilor este subpleurală ori peribronhială în peste 50% cazuri. Zonele inferioare sunt cel mai frecvent afectate.

Mai pot fi decelate plăci pleurale, spiculi, îngroșări pleurale, benzi

*Capitolul VI*

**B** IOPSIA PULMONARĂ  
ÎN PNEUMONITELE  
INTERSTIȚIALE IDIOPATICE

*Introducere*

Diagnosticul corect în pneumonitele interstițiale necesită o abordare complexă, cu implicarea clinicienilor, a radiologilor, funcționaliștilor, imagiștilor și morfologilor. Introducerea în practica clinică a tomografului computerizat cu rezoluție înaltă a diminuat frecvența efectuării biopsiilor pulmonare diagnostice, deoarece interniștii preferă metode neinvazive de diagnostic la un pacient tarat, deficiențele organice ale căruia influențează rata complicațiilor postoperatorii și prognosticul. Opțiunea medicilor curanți în multe cazuri se înclină către corticoterapie, date fiind riscul biopsiilor chirurgicale, limitele informației căpătate prin intermediul ei și lipsa altor metode terapeutice decât corticoterapia.



Cu toate acestea, logica managementului corect al pneumonitelor interstițiale difuze caracterizează biopsia pulmonară chirurgicală ca fiind abordarea diagnostică cea mai sensibilă și cea mai specifică în cazul pacienților cu afecțiuni pulmonare interstițiale, unde diagnosticul nu poate fi stabilit veridic doar din informația clinicoradiologică. Două studii recente confirmă valoarea diagnostică a biopsiei pulmonare chirurgicale la pacienții, ce prezintă dificultăți de diagnostic. Hunninghake și col. (2001) au analizat acuratețea diagnosticului clinicoradiologic la pacienții cu suspexie la fibroză pulmonară idiopatică și au constatat, că diagnosticul poate fi stabilit veridic la 50% din ei [55]. Radiologii și pulmonologii au stabilit un diagnostic corect în 90% și 77% cazuri respectiv. Concluzia autorilor constă în faptul, că la o mare parte din pacienți biopsia pulmonară nu este necesară, fiind indicată doar la cei cu afecțiuni interstițiale pulmonare, la care nu poate fi stabilit diagnosticul în baza datelor clinicoradiologice. Acuratețea diagnosticului clinic în studiul lui Raghu și col. (1999) a fost de 62%, a celui radiologic de 76% cazuri, și deci la o treime din pacienți diagnosticul FPI poate fi omis, în pofida examinării clinicoradiologice calitative [131]. În ambele studii specificitatea diagnosticului clinicoradiologic a fost înaltă, iar sensibilitatea a fost sub 80%.

Importanța biopsiei chirurgicale pulmonare este remarcată și de Katzenstein A., Myers J. (2001), în special, odată cu apariția de noi metode terapeutice în fibroza pulmonară interstițială [68].

### ***Indicațiile biopsiei pulmonare chirurgicale***

Înainte de a indica o biopsie chirurgicală a plămânului la pacienții cu afecțiuni pulmonare difuze, este efectuat un examen clinic minuțios pentru excluderea nosologiilor, ce nu necesită metode invazive de diagnostic. De obicei, pacienții cu pneumonite interstițiale idiopatice prezintă dispnee de efort și schimbări restrictive la spirografie, iar radiografic - modificări interstițiale.

Anamneza detaliată poate stabili expuneri la factori ai mediului sau medicamente, o predispoziție familială la afecțiuni interstițiale pulmonare, imunodeficiențe cu atingeri pulmonare, simptome extrapulmonare sugestive afecțiunilor autoimune.

O biopsie pulmonară transbronșică sau transtoracică poate confirma prezența proceselor infecțioase, a sarcoidozei sau neoplaziei, dar nu permite prelevarea unei mostre tisulare cantitativ adecvate examenului histologic în pneumonitele interstițiale idiopatice.

Pe lângă diagnosticul histologic definitiv, este important să apreciem impactul procedurii chirurgicale asupra tratamentului și prognosticului: pacienții cu fibroză pulmonară avansată beneficiază minim de biopsia plămânului, deoarece modificările histologice rareori stabilesc etiologia specifică a procesului; în plus, riscul complicațiilor anestezicologice și postoperatorii este major. Prin urmare, efectuarea biopsiei pulmonare la acești pacienți trebuie bine cântărită, cu aprecierea beneficiului de la examenul histologic și riscurilor operatorii/anestezice.

## *Metode de biopsie*

Biopsia pulmonară este precedată de HRCT, care permite chirurgului să aleagă pentru biopsiere zonele active ale procesului, evitând prelevarea țesutului cu fibroză pulmonară avansată.

Chirurgul trebuie să prevină scurgerile aeriene postoperatorii, folosind metode adecvate de aerostază, precum și manipulând gentil țesuturile. Locul prelevării bioptatului, mărimea lui și numărul de mostre rezecate - toate acestea sunt subiecte controversate. Din cauza fibrozei și vasculopatiilor frecvente, lingula/lobul mediu sunt evitate la biopsiere de către mulți chirurghi, alții însă consideră, că aceste zone oferă aceeași posibilitate diagnostică. În general, locul biopsiei pulmonare trebuie ales în zona cu schimbări active patologice, situate în apropierea zonelor pulmonare "sănătoase", neafectate de proces. În toate cazurile trebuie evitată prelevarea probelor din teritorii de parenchim pulmonar cu modificări "în fagure". Dacă pentru biopsie este aleasă lingula, procesul patologic în ea trebuie să fie identic cu celelalte zone afectate.

Se recomandă, în special în afectarea pulmonară neuniformă, ca zona de biopsie să fie aleasă de comun acord de către chirurg, radiolog, pneumolog și morfolog. În privința numărului și mărimii bioptatului Flint și col. (1995) recomandă obținerea unei singure mostre de țesut pulmonar, cu diametrul în jur de 2 cm, prelevat din zona cea mai afectată conform datelor radiologice [40]. Alți chirurghi recomandă prelevarea câtorva specimene (2-3), cu mărimea de 3 cm, 2 cm, 1 cm. Halkos și col. [49] recomandă prelevarea a 2 mostre de țesut din 2 lobi diferiți (cu excepția lingulei și a lobului mediu) din zona mai mult afectată (imagistic). Aceste deziderate pot fi obținute și prin prelevarea unei singure porțiuni (adecvate) de plămân din zona patologică.

Abordul chirurgical este important pentru obținerea speciemenelor pulmonare.

Tipul intervenției chirurgicale (toracotomia sau toracosopia) este o problemă controversată.

### *Biopsia pulmonară prin toracotomie versus videotoracosopică*

Tradițional, biopsia pulmonară era efectuată prin toracotomie, dar, odată cu dezvoltarea chirurgiei toracice videoasistate (VATS - *video assisted thoracic surgery*), a apărut o alternativă a acestei metode.

Studii retrospective au scos în evidență avantajele chirurgiei toracice videoasistate:

- diminuarea utilizării analgeticelor în perioada postoperatorie;
- micșorarea duratei tratamentului staționar;
- micșorarea pierderilor operatorii și postoperatorii de sânge;
- scurtarea duratei menținerii drenurilor intrapleurale.

În același timp, acuratețea diagnostică a VATS și calitatea mostrelor prelevate sunt comparabile cu biopsia pulmonară deschisă [131,135,166]. Un studiu randomizat, care a comparat VATS cu toracotomia limitată în diagnosticul afecțiunilor pulmonare interstițiale, a demonstrat lipsa diferențelor semnificative între aceste 2 tipuri de intervenții referitor la durata analgeziei, operației, drenajului pleural, a numărului complicațiilor și duratei tratamentului staționar [89]. Analizând 42 pacienți (20 cu VATS și 22 cu biopsie pulmonară prin toracotomie, grupele fiind comparabile după vârstă, sex, utilizarea corticosteroizilor și indicii spirometrici), s-a demonstrat acceptabilitatea ambelor tipuri de intervenții la pacienții cu afecțiuni pulmonare interstițiale.

Cu toate că în VATS vizualizarea intraoperatorie este mai bună, ambele metode permit prelevarea adecvată a biopsiei tisulare. Interniștii, dată fiind mini-invazivitatea VATS, o vor prefera în biopsia pulmonară. Dar în fine, decizia utilizării VATS sau a toracotomiei pentru biopsia pulmonară în procesele pulmonare interstițiale, depinde de experiența și preferințele chirurgului.

Mostrele din lingulă și lobul mediu sunt ușor de prelevat în timpul VATS, astfel că se practică în cazurile când afecțiunea pulmonară este prezentă și în aceste teritorii pulmonare.

Pacienții cu stări critice, dependenți de ventilator, nu pot tolera ventilația unipulmonară și, prin urmare, nu pot beneficia de VATS ca metodă de biopsie pulmonară. În aceste cazuri este acceptată o minitoracotomie submamară de 5 cm, cu utilizarea instrumentelor VATS, cu anestezie endotraheală.

Problema costurilor este controversată: unii cercetători au arătat sporirea costului procedurii de biopsie pulmonară prin aplicarea metodei VATS, iar alții au infirmat acest lucru. Un studiu a comparat retrospectiv VATS cu biopsia pulmonară deschisă, stabilind, că acuratețea diagnostică este de 96% vs 92% respectiv, durata spitalizării a fost de 1,4±0,7 zile în VATS vs 3,1±1,8 zile în biopsia pulmonară deschisă. Costul total al procedurilor a fost 712 unități pentru VATS vs 1114 pentru toracotomie [20]. În concluzie, doar un studiu randomizat, prospectiv ar putea clarifica cost-eficiența acestor tipuri de proceduri de biopsie pulmonară în afecțiunile pulmonare difuze.

Yamaguchi M. și col. (2004) au analizat retrospectiv 30 cazuri consecutive de biopsie pulmonară prin VATS, efectuate în afecțiuni pulmonare interstițiale. Vârsta medie a pacienților a fost de 56,7 ani, CV și VEMS preoperator fiind 80% și 84% respectiv. Nu s-a înregistrat mortalitate perioperatorie, dar au avut loc 2 cazuri de insuficiență respiratorie și 1 caz de fistulă alveolară postoperator. Diagnosticul a fost stabilit la 100% pacienți, planul de tratament a fost modificat la 57% dintre ei, în special la pacienții cu pneumonită interstițială nespecifică, mai rar la cei cu fibroză pulmonară idiopatică [166]. Autorii remarcă siguranța și eficiența VATS în diagnosticarea afecțiunilor interstițiale pulmonare, mai ales în perioada de debut.

### *Biopsia pulmonară deschisă - procedură de ambulator*

La unii pacienți (activi, nedependenți de oxigen), bine selectați, biopsia pulmonară poate fi efectuată ca o procedură ambulatorie, bolnavii fiind externați în ziua intervenției. În experiența unui colectiv de chirurgie toracică de 32 cazuri (vârsta medie 58 ani, VEMS preoperator 74%) de VATS ambulator drenajul pleural și spitalizarea nu au fost necesare, în toate cazurile fiind stabilit diagnosticul histologic [14].

### *Factori de risc și mortalitatea. Complicații*

Securitatea procedurii de biopsie chirurgicală pulmonară la pacienții cu pneumonite interstițiale idiopatice rămâne controversată. Într-un studiu retrospectiv au fost analizate mortalitatea, rata complicațiilor, factorii de risc chirurgical la 200 pacienți [105]. Mortalitatea generală la 30 zile după operație a fost 4,3%: rata mortalității în lotul pacienților cu exacerbare a maladiei a fost de 28,6% vs 3% în lotul celor cu biopsia efectuată în remisie. Analiza univariată a stabilit ca factori de risc letal valorile joase ale CV și  $DL_{CO}$ , prezența exacerbării, pe când analiza multivariată a confirmat doar rolul de factor de risc al prezenței exacerbării maladiei la momentul efectuării biopsiei.

Ghidurile curente recomandă biopsia chirurgicală pentru diagnosticul afecțiunilor interstițiale difuze la unii pacienți, problema securității intervenției fiind una din cele esențiale. Un sumar al studiilor din ultimii 10 ani prezintă rata mortalității postoperatorii în aceste proceduri între 2% și 4,5%. Kreider M. și col. (2007) au studiat rezultatele biopsiei VATS la 68 pacienți consecutivi *vis-a-vis* de incidența mortalității postoperatorii, duratei pierderilor aeriene prin drenul pleural, frecvenței pneumoniilor și reinternărilor, stabilirii factorilor de risc [80]. Mortalitatea generală a fost de 4,4% la 60 zile postoperator, iar incidența generală a complicațiilor a fost de 19%. Ca factori de risc sunt menționate dependența preoperatorie de ventilator și prezența hipertensiunii pulmonare. Morbiditatea postoperatorie la cei cu dependență preoperatorie de ventilator a fost de 21%, iar la cei cu hipertensiune pulmonară rata complicațiilor postbiopsie a fost de 50%. Cele mai frecvente complicații postoperatorii au fost reinternarea în spital (10,7%) și necesitatea ventilației mecanice (5,9%). Cauzele reinternărilor au inclus persistența pneumotoraxului, hematomul plăgii postoperatorii, insuficiența ventilatorie.

Caracteristica cazurilor de deces după biopsia pulmonară prin VATS este următoarea: toți acești pacienți au fost extubați după intervenție, dar, din cauza instalării hipoxemiei progresive, au fost reintubați în perioada 1-8 zile postbiopsie. La toți decedații analiza histologică a biopsatului a stabilit prezența UIP. La toți, la scurt timp postbiopsie, pe radiogramele toracice au apărut opacități noi "în sticlă mată", iar FBS nu a stabilit semne de infecție acută. Embolismul pulmonar și insuficiența cardiacă congestivă au fost excluse prin ecocardiografie și angioscanner CT. Toți decedații au primit postoperator intravenos antibiotice și glucocorticoizi, dar fără ameliorare clinică, decesele survenind între zilele 4-43 după biopsie. Examenul histologic postmortem a demonstrat instalarea leziunii alveolare difuze (DAD), corespunzător exacerbării acute a FPI.

Un alt studiu retrospectiv din 83 pacienți cu biopsie pulmonară prin VATS a stabilit o rată a mortalității după intervenție la 30 zile de 4,8% și la 90 zile de 6%, a necesității ventilației mecanice postoperatorii de 9,6%. În acest studiu, 14% din pacienți au suportat complicații majore postoperatorii sau au decedat în timp de 90 zile după biopsie.

Reducerea efectelor adverse în perioada postoperatorie este posibilă doar prin examenul clinic minuțios preoperator, cu stabilirea prezenței factorilor de risc - dependența de oxigen și dependența de ventilator, valorile joase ale CVF, hipertensiunea pulmonară (stabilită prin ecocardiografie), imunodeficitul,  $DL_{CO}$  sub 35% din valoarea prezisă, diagnosticul morfologic de UIP, prezența sau apariția semnelor de exacerbare a afecțiunii pulmonare preoperator sau imediat postoperator [89].

*În concluzie*, beneficiul potențial al efectuării biopsiei pulmonare chirurgicale în afecțiunile interstițiale pulmonare difuze trebuie minuțios cântărit în raport cu riscurile, în special la cei cu factorii de risc menționați mai sus. Riscurile sunt mai mici la efectuarea biopsiei prin VATS, iar deteriorarea rapidă postoperatorie la acești pacienți se datorează leziunii alveolare acute (DAD) și nu infecției postoperatorii.

Dintre multiplele proceduri diagnostice invazive, utilizate în diagnosticul pneumopatiilor interstițiale difuze (lavajul bronhoalveolar, biopsia pulmonară transbronșică, biopsia pulmonară deschisă și biopsia prin VATS), doar ultimele 2 permit prelevarea unui volum adecvat de țesut pulmonar pentru analiză histologică. Prezența la acești pacienți a insuficienței respiratorii este un factor de reținere pentru trimiterea bolnavului la biopsia pulmonară.

# **F** *Capitolul VII* IBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

*Fibroza pulmonară idiopatică* (FPI) (IPF - *idiopathic pulmonary fibrosis*), termen utilizat mai frecvent în SUA, sau *alveolita fibrozantă criptogenică* - în Marea Britanie, ori *pneumonia interstițială idiopatică* - în Japonia, este varianta cea mai frecventă din PII și una dintre cele nonresponsive la tratament.

FPI este definită ca o formă specifică de pneumonită interstițială fibrozantă cronică și asociată la biopsia pulmonară (toracoscopică sau prin toracotomie deschisă) cu manifestarea histologică de pneumonită interstițială comună (*usual interstitial pneumonia* - UIP), a cărei etiologie nu este cunoscută.

În trecut termenul FPI includea în sine toate variantele PII cunoscute la

acel moment.

### *Etiopatogenie*

Etiologia și patogenia bolii rămân neelucidate, însă progresele în biologia moleculară și celulară au clarificat multe aspecte fiziopatologice ale bolii.

Dintre factorii asociați cu FPI mai frecvent sunt relați tabagismul, factorii ocupaționali (fermierii, coaforii, lucrătorii la carierele de piatră, cei din industria avicolă, legumicultorii, metalurgiștii *etc.*), unele virusuri (proteinele virale și/sau anticorpii antivirali): Epstein-Barr, gripal A, paragripal 1 și 3, hepatitei C, HIV-1, herpesvirus-6.

Cazurile de PII înregistrate la membrii aceleeași familii pun în discuție factorul genetic. Sunt comunicări ce evidențiază la acești bolnavi polimorfismul genelor responsabile de TNF- $\alpha$ , de receptorul fracției C<sub>1</sub> a complementului, de componentele proteice ale surfactantului și de modificarea acțiunii interleukinei-1.

În plămânul normal interstițiul peretelui alveolar este subțire și numărul fibroblaștilor este limitat. Majoritatea fibroblaștilor și fibrelor de colagen sunt amplasate de-a lungul vaselor sangvine și căilor respiratorii. Echilibrul dintre factorii fibrogenici și factorii antifibrogenici determină supresia proliferării fibroblastice și producerii matricei, dar foarte puțin se cunoaște despre prezența factorilor antifibrogenici în plămânul normal. Anterior tratamentul fusese ținut pe celulele inflamatorii, ceea ce a argumentat utilizarea preparatelor antiinflamatorii, dar administrarea corticosteroizilor și citostaticelor la pacienții cu FPI a arătat minimum eficacitate. Direcțiile noi de tratament prevăd utilizarea preparatelor ce ar acționa direct asupra fibroblaștilor (dar și asupra anumitor clase de celule inflamatorii ca macrofagele și celulele T, precum și produselor lor inflamatorii) și a medicamentelor, capabile să modifice interacțiunea epiteliu/fibroblast, endoteliu/fibroblast.

Tradițional era considerat că FPI este o fibroză postinflamatorie - rezultatul injuriei parenchimului pulmonar, care conduce la recrutarea celulelor inflamatorii, eliberarea de citokine și, eventual, la creșterea activității fibroblaștilor, la remodelarea și fibroza parenchimului pulmonar. Actualmente există dovezi că inflamația nu este atât de importantă în stadiile precoce ale FPI. Pe modelele experimentale a fost demonstrată posibilitatea dezvoltării fibrozei pulmonare în absența celulelor inflamatorii, iar faptul că supresorii inflamației nu par a fi eficienți în tratamentul FPI, a sporit și mai mult dubiile în privința originii inflamatorii a bolii.

Actualmente FPI nu mai este considerată o patologie inflamatorie, ci preponderent, epitelial-fibroblastică. A fost emisă ipoteza, că inițierea injuriei are loc în așa-numitele focare fibroblastice - mici îngrămădiri de miofibroblaști și fibroblaști cu proliferare activă și promovare a fibrozei. Cu alte cuvinte, în

FPI lezarea inițială a celulelor epiteliale cu activarea lor induce migrarea/proliferația fibroblaștilor și modificări fenotipice ale fibroblaștilor (miofibroblaști). Consecutiv, miofibroblaștii pot provoca ruperea membranei bazale și apoptoza alveolocitelor, păstrând defectul ei, preîntâmpinând reepitelizarea imediată. Rezultatul final este depunerea excesivă a matricei extracelulare cu distrugerea unităților alveolo-capilare și formarea spațiilor chistice fibrotice ("fagurelui"). Ipoteza actuală este că FPI/UIP reprezintă un **model de regenerare pulmonară anormală** cu hiperplazia pneumocitelor tip II (epitelizarea cuboidă a alveolelor), dereglarea producerii surfactantului, colapsul alveolar. Rezultatele studiilor mai recente arată că celulele inflamatorii sunt implicate secundar în patogenia FPI: astfel pneumocitele tip II produc citokine, TNF- $\alpha$ , factori de creștere, în special a fibroblaștilor *etc.*

Plămâni în FPI demonstrează modificări evidente la nivelul epiteliului alveolar: prezența celulelor cuboidale (hiperplazia pneumocitelor tip II), a celulelor epiteliale alungite și mărite în volum (celule tranzitorii între tipul II și tipul I de pneumocite). Pot fi detectate și arii microscopice ("în fagure de miere") în care epitelium alveolar este substituit de cel bronșiolar. În termeni

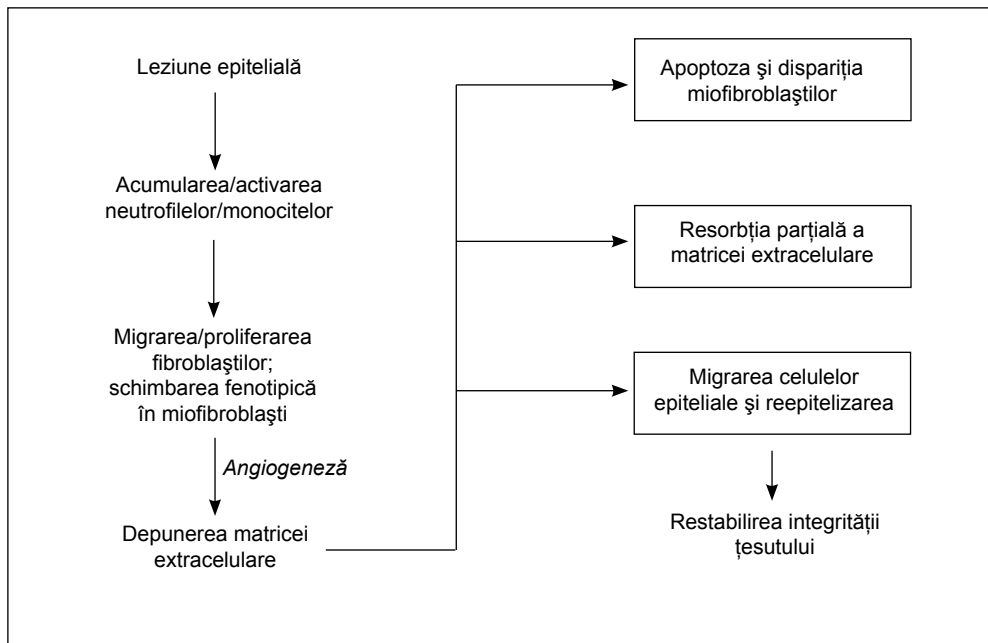


Fig. 7.1

Schema regenerării reparatorii a țesutului pulmonar normal.



generali am putea spune că în FPI este grav afectată capacitatea celulelor alveolare tip II de a restabili celulele alveolare tip I lezate. Celulele tip II sintetizează o varietate de substanțe active ca metaloproteina-zele matricei, citokine și factori de creștere (TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). În dezvoltarea FPI celulele epiteliale alveolare sunt responsabile de producerea majorității citokinelor profibrotice și a factorilor de creștere, care anterior erau atribuite celulelor inflamatorii și macrofagelor alveolare.

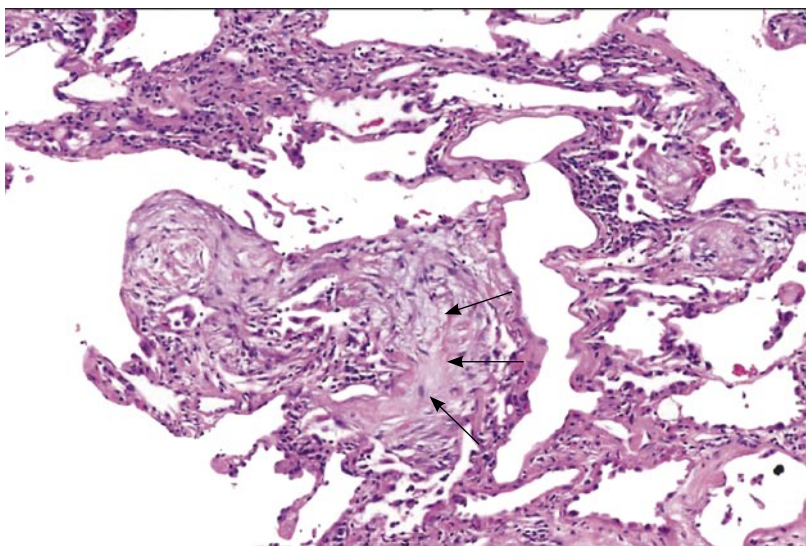
În plămânu normal procesul regenerării reparatorii necesită participarea mai multor generații de celule și trebuie să includă pe de o parte migrarea, proliferarea și diferențierea celulelor epiteliale, iar pe de altă parte migrarea și proliferarea fibroblaștilor și transformarea lor în miofibroblaști și ulterior, **apoptoza miofibroblaștilor** (fig. 7.1). Se acumulează dovezi că în patologii fibrotice progresive, inclusiv și FPI, există o situație inversă - de predominare a **apoptozei celulelor epiteliale** și reducerea apoptozei fibroblaștilor/miofibroblaștilor (fig. 3.3).

**Cascada coagulării și fibroza: rolul patogenetic al celulelor epiteliale și fibroblaștilor.** Leziunea pulmonară produce vasodilatare cu un aflux sporit de proteine plasmatică în spațiul alveolar și interstițial, cu activarea cascadei de coagulare și depunere de fibrină. Fibroblaștii migrează în această matrice provizorie de fibrină unde secretă moleculele matricei extracelulare. Proteina cheie implicată în resorbția fibrinei este plasmina, o proteinază cu efect și asupra activității metaloproteinazelor matricei (MMP), în special MMP-1 și MMP-9. La rândul său, activarea MMP produce degradarea matricei extracelulare și, împreună cu modelarea fibrinei, conduce la curățirea spațiului alveolar. Activarea MMP-9 poate, de asemenea, majora migrarea celulelor epiteliale, toate acestea constituind principalele etape în restaurarea țesutului lezat la individul sănătos.

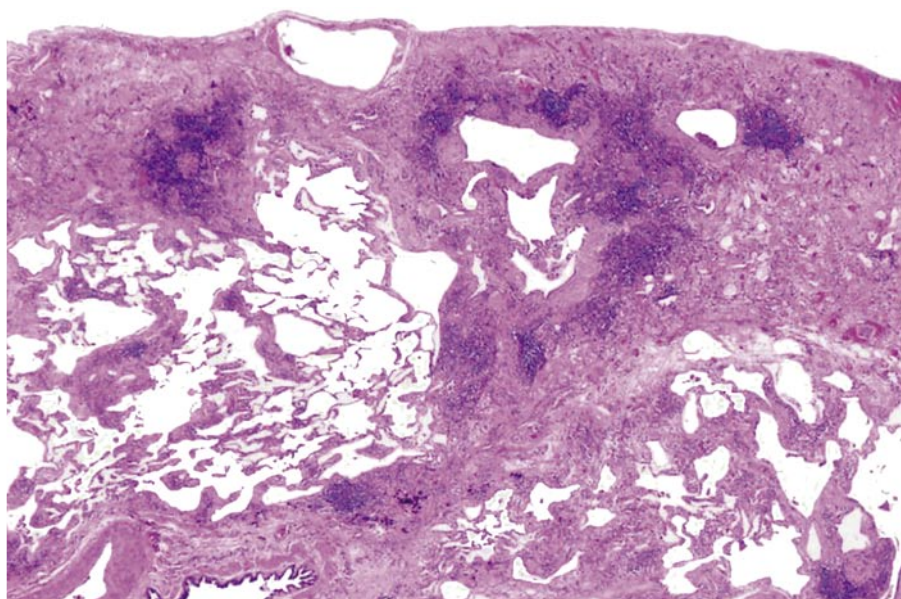
Persistența fibrinei și reglarea inadecvată a plasminei contribuie la dezvoltarea fibrozei. Echilibrul între sistemele procoagulant (factorul tisular), fibrinolitic (activatorul tisular al plasminogenului) și anti-fibrinolitic (inhibitorii activatorului plasminogenului PAI-1, PAI-2) determină faptul depozitării sau resorbției fibrinei. La pacienții cu FPI în lavajul bronhoalveolar se determină un nivel semnificativ majorat al factorului tisular, precum și al PAI-1 și PAI-2, sugerând o remodelare mai lentă a rețelei de fibrină și, drept consecință, o creștere a migrării fibroblaștilor, depunerii matricei extracelulare și, respectiv, a întregului proces fibrotic.

### **Morfopatologie**

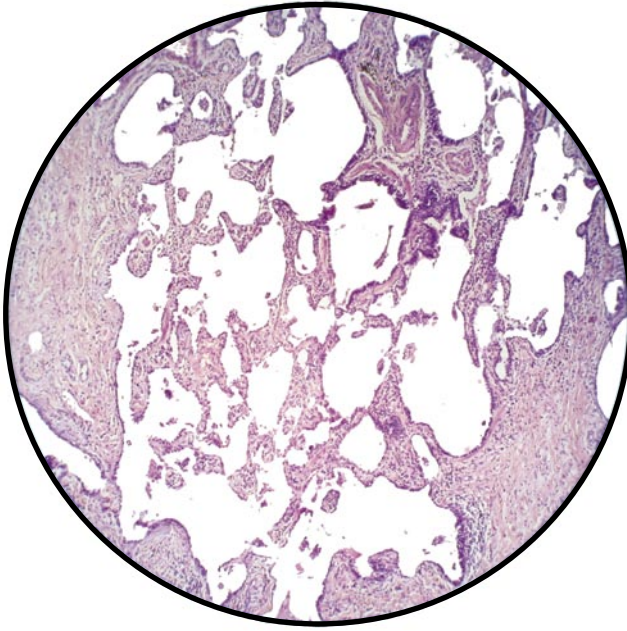
În acord cu clasificarea curentă **criteriul morfopatologic** pentru diag-



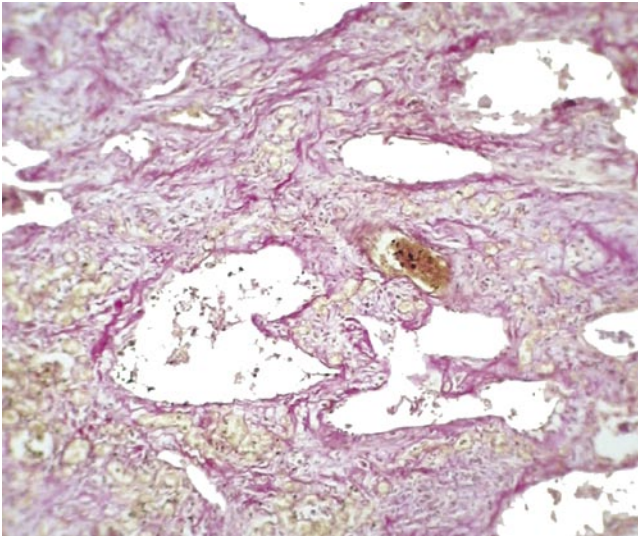
*Fig. 7.2*  
Pneumonită interstițială comună (UIP).  
Focar fibroblastic (săgeți). Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 40, ocular 7.



*Fig. 7.3*  
Pneumonită interstițială comună (UIP).  
Eterogenitate spațială și temporală.  
Colorație picrofucsină van Gieson. Obiectiv 16, ocular 7.



*Fig. 7.4*  
Pneumonită interstițială comună (UIP).  
"Microfagure". Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 40, ocular 7.



*Fig. 7.5*  
Pneumonită interstițială comună (UIP).  
"Microfagure". Colorație van Gieson. Obiectiv 40, ocular 7.

## PNEUMONITA INTERSTIȚIALĂ COMUNĂ (UIP)

### **Semnele distinctive:**

- mozaicitatea leziunilor morfologice, alternanța focarelor distructive (fibrozei/focarelor cicatriceale/inflamației/focarelor de degenerare fibrochistică) cu zone relativ intacte ale parenchimului pulmonar; acest aspect mozaic (vârgat) este criteriul diagnostic major al UIP;
- localizarea preponderent subpleurală, paraseptală și/sau perivasculară a leziunilor;
- predominanța fibrozei asupra inflamației; procesele fibrosclerotice cu formarea unor zone cicatriceale compacte, cu cavități chistice, cu perturbarea obliterativă a arhitectonicii țesutului pulmonar;
- focarele fibroblastice, care reprezintă aglomerări de fibroblaști și miofibroblaști într-o matrice interstițială laxă, mixoidă, mai mult sau mai puțin net circumscrise; aceste focare sunt dispuse haotic în ariile de scleroză cicatriceală cu mase dense de colagen; ele reprezintă un alt criteriu diagnostic important al UIP;
- apariția focarelor de degenerare "în microfagure" a țesutului pulmonar; spațiile aerifere chistice dilatate sunt tapetate cu epiteliu respirator ciliat columnar (prismatic) și umplute cu mucus și detritus celular;
- proliferarea celulelor musculare netede în zonele de fibroză - un element diagnostic distinctiv, stabil al UIP;
- inflamația interstițială este neînsemnată, se manifestă prin infiltrația septurilor alveolare cu celule mononucleare;
- zonele de fibroză peribronhiolară cu apariția bronhioloectaziilor prin tracțiune; concomitent se observă hiperplazia epitelului bronhiolar, denumită metaplazie peribronhiolară;
- hiperplazia alveolocitelor de tip II

### **Nu sunt caracteristice:**

- formarea granuloamelor;
- inflamația interstițială productivă severă difuză;
- semnele de patologie profesională;
- prezența eozinofilelor în infiltratul celular intraseptal

nosticarea FPI este pattern-ul histologic de *pneumonită interstițială comună (uzuală)* - UIP. Histologic definitorie pentru UIP este eterogenitatea (observată la microscopia optică cu amplificare joasă): arii de parenchim normal alternând cu arii de inflamație interstițială și focare de fibroblaști, fibroză interstițială densă și modificări ale arhitectonicii pulmonare cu formarea "fagurelui" (fig. 4.5, 7.2-7.5). Formațiunile chistice ("fagurele") sunt spații aeriene rezultate din distrucția alveolelor normale, care sunt căptușite de epiteliu bronșolar și umplute cu mucus. Distribuția schimbărilor mai des este periferică, la bazele pulmonare, subpleurală, paraseptală. Inflamația interstițială este, de obicei, neuniformă și constă dintr-un infiltrat septal alveolar cu limfocite și plasmocite asociat cu hiperplazia pneumocitelor de tip II.

### **Tablou clinic**

Boala debutează în jurul vârstei de 50 ani (tipic între 50-70 ani), cu o ușoară precădere la bărbați. Deși prevalența exactă nu se cunoaște din lipsa studiilor epidemiologice bine controlate, se estimează că aceasta crește odată cu vârsta de la 2,7

la 100 000 populație de vârstă 35-44 ani până la 175 cazuri la 100 000 populație cu vârsta peste 75 ani.

De regulă, FPI debutează insidios cu dispnee progresivă, aceasta fiind cel mai pronunțat și invalidizant simptom. Dispneea este cu o durată de cel puțin 6 luni (durata medie fiind 24 luni) până la stabilirea diagnosticului. Cvaziconstant pacienții cu FPI prezintă tuse seacă (sau cu un minim de spută), deseori paroxistică și refractară la medicația antitusivă. Hipocratismul digital, deși este un semn sugestiv pentru FPI și prezent în 25-50% cazuri, totuși nu este foarte specific: poate fi observat în pneumofibroza din cadrul altor boli (artrita reumatoidă, azbestoza *etc.*). Crepitația inițial depistată la baze, ulterior se auscultă pe toată aria pulmonară ("plămân de celofan"). Manifestările de insuficiență cardiacă dreaptă apar în stadiile tardive.

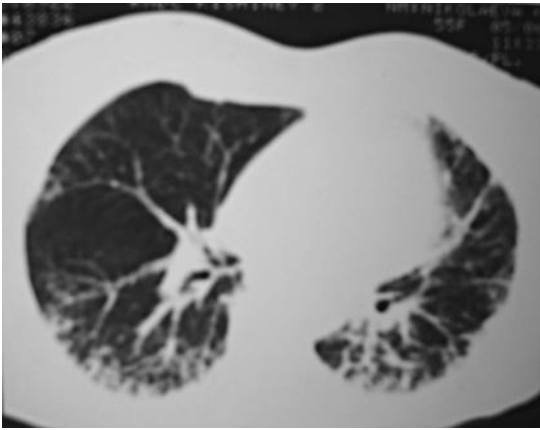
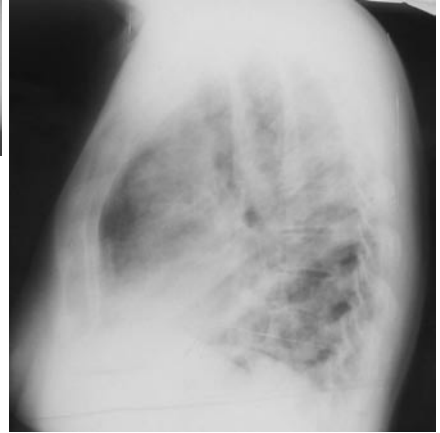
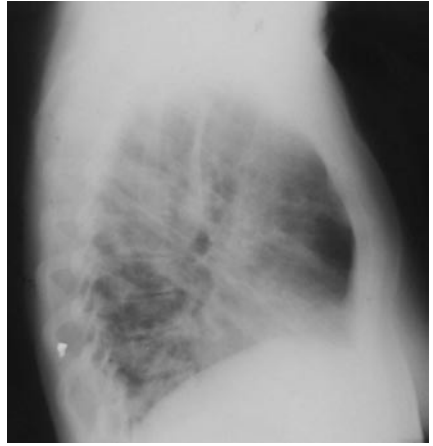
### *Manifestări paraclinice*

În majoritatea cazurilor diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică este suspectat în baza tabloului clinic și a *examenului radiologic toracic*, la care mai des se constată (*fig. 1.2*) opacități liniare și reticulare periferice (cortical), cu distribuție predominant bazală și posterioară (necesară radiografia de profil). Se pot constata și modificări fibrochistice ("fagure de miere") subpleural și în zonele inferioare, cu micșorarea volumului pulmonar, cu limita cordului de aspect neregulat. Uneori boala suspectată doar clinic este confirmată bioptic, însă în majoritatea cazurilor la momentul adresării modificările pe radiogramă sunt deja prezente, ba mai mult, analiza retrospectivă a arhivei radiologice personale le atestă chiar cu câțiva ani anterior.

*Tomografia computerizată* (HRCT) în pneumonita interstițială comună (UIP) prezintă mai multe tipuri de modificări. Cele mai frecvente sunt opacitățile reticulare (80%), având distribuție preponderent bazală și subpleurală.

Opacitățile "în sticlă mată" sunt adeseori vizualizate și, de obicei, mult mai puțin extinse față de pattern-ul reticular. Prezența opacităților "în sticlă mată" în alte forme de PII (cum ar fi NSIP sau DIP) sugerează un proces reversibil, pe când la pacienții cu FPI procesul, de obicei, este ireversibil (fibroză).

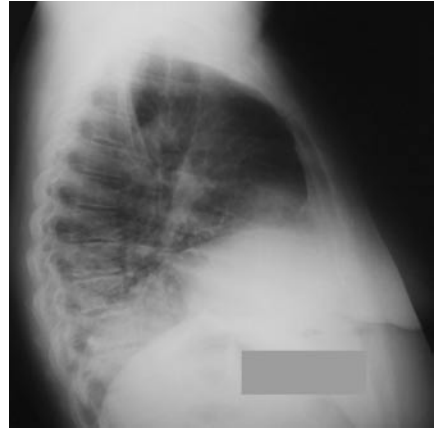
În stadiile finale structura alveolară este distrusă și interstițiul nu mai poate fi recunoscut ca structură distinctă. Vindecarea prin fibroză conduce la formarea de arii dense de colagen interpuse cu regiuni de distrucție a parenchimului. Modificările chistice și distructive rezultante constituie cartea de vizită a afecțiunii pulmonare în stadiul avansat. În cazul când modificările chistice sunt în limitele capacității de rezoluție a HRCT, apare aspectul clasic de "fagure de miere" (*honeycombing*). Atunci când modificările chistice sunt prea mici pentru a fi detectate prin imaginile fine



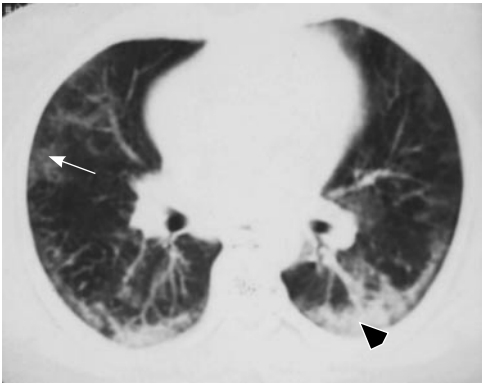
*Fig. 7.6*  
Fibroză pulmonară idiopatică confirmată prin biopsie chirurgicală și ulterior necroptic. Pe imaginile radiografice față și ambele profiluri se observă opacități în "sticlă mată" în câmpurile pulmonare inferioare, bilateral, mai exprimate pe imaginile în incidență laterală. La CT se determină îngroșarea evidentă a septurilor interlobare și prezența "fagurelui" cu localizare tipică subpleurală în lobi inferiori.



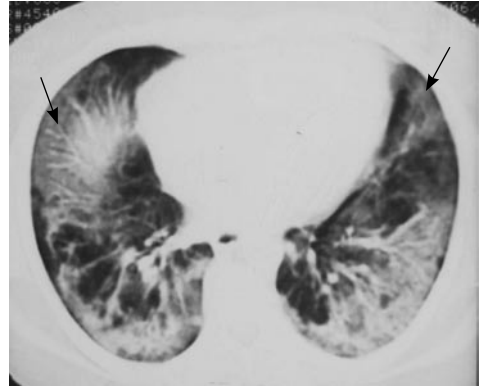
A



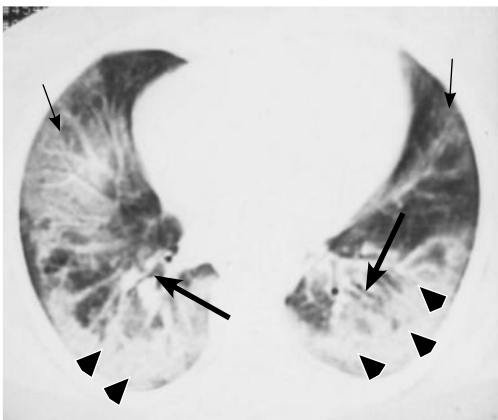
B



C



D



E

*Fig. 7.7*

Fibroză pulmonară idiopatică - exacerbare acută.

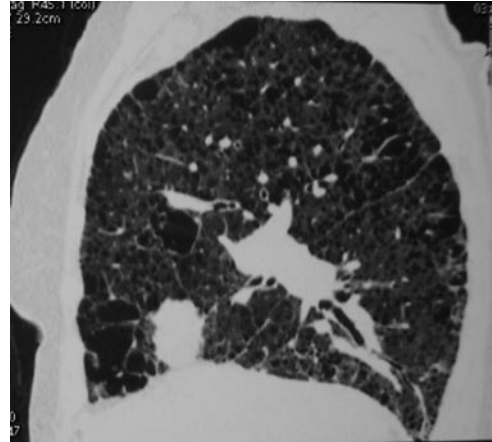
Radiografia față (A) și profilul drept (B) prezintă opacități "în sticlă mată" și opacități infiltrative în câmpurile pulmonare inferioare bilaterale, ștergerea conturului hemidiafragmului drept și limitei drepte a cordului.

La computer tomografie (C,D,E) se observă afectarea bilaterală, preponderent a lobilor inferiori și subpleurală, prezența opacităților "în sticlă mată" (săgeți mici) și a unor zone extinse de infiltrare (vârfuri de săgeți) cu bronhogramă aerică (săgeți mari). "Figure" subpleural (D).

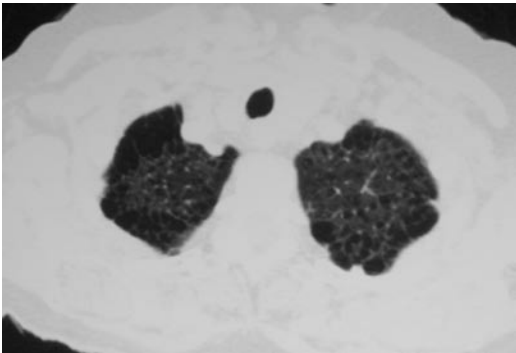




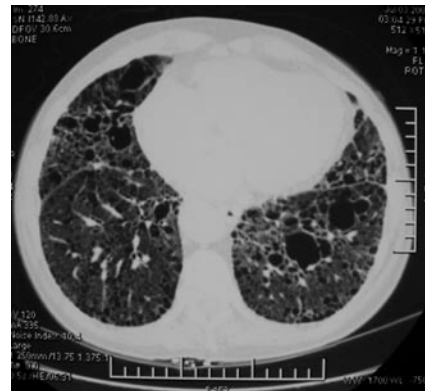
A



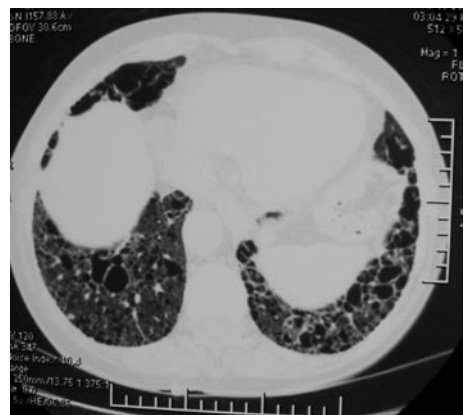
B



C



D



E

*Fig. 7.8*

Leziuni fibrochistice la o pacientă cu artrită reumatoidă.

Radiografia în incidență postero-anterioară (A) demonstrează fibroză avansată bilateral în lobii pulmonari inferiori, micșorarea lor în volum, prezența "fagurelui". Semne de emfizem în câmpurile pulmonare superioare. Cordul majorat în dimensiuni, cu limitele șterse.

CT prezintă distorsionare severă a arhitectonicii pulmonare, cu formarea chisturilor de diferite dimensiuni, prevalând dimensiunile mari, îngroșarea septurilor interlobare și interlobulare, bule emfizematoase (B,C,D,E). Imaginea în secțiune sagitală (B) demonstrează o localizare preponderent subpleurală a leziunilor fibrochistice. Leziunile sunt mai avansate în câmpurile pulmonare inferioare (D, E), comparativ cu cele apicale (C).



HRCT, calcularea mediei chisturilor parenchimale subțiri, caracteristice pentru "fagurele de miere" microchistic, poate produce aspect de opacitate "în sticlă mată".

Bronhiile în ariile de distorsiune pulmonară apar dilatate și deformate secundar procesului distructiv, ce implică tecile de țesut conjunctiv peribronhial. Astfel că, prezența așa ziselor "bronșiectazii de tracțiune" și "bronșiolectazelor" este un semn indirect relevant al distorsiunii arhitectonicii pulmonare la imaginile CT, chiar și în absența "fagurelui" tipic.

În absența biopsiei pulmonare deschise cu o ulterioară corelare HRCT-morfologie, singura posibilitate, ce permite radiologului să evalueze fibroza pulmonară, este identificarea bronșiectaziilor de tracțiune în ariile de atenuare "în sticlă mată", rezultat direct al procesului fibrotic.

Prezența micronodulilor, fenomenului de capturare a aerului (*air trapping*), chisturilor *nonhoneycomb*, a opacităților "în sticlă mată" extensive, consolidărilor sau a unei distribuții predominant peribronhovasculare este sugestivă pentru un alt diagnostic.

HRCT permite realizarea unui diagnostic precoce de FPI, contribuie la îngustarea listei de diagnostic diferențial bazat pe pattern-ul tomografic și permite identificarea extinderii emfizemului asociat. Acolo unde accesibilă, HRCT este recomandată în toate cazurile, cu excepția unui număr mic de bolnavi, la care diagnosticul poate fi stabilit cu mare acuratețe în baza examenului radiologic al cutiei toracice. Doar în cazurile când există unele suprapuneri în tabloul radiologic între UIP și NSIP este necesară biopsia.

Se consideră că, datorită specificității înalte a tabloului HRCT, în marea majoritate a cazurilor (80-90%) diagnosticul UIP poate fi stabilit doar în baza tabloului clinic și imagistic, fără a recurge la biopsia chirurgicală. Examinarea CT în dinamică la pacienții cu FPI, a evidențiat în unele cazuri regresia opacităților "în sticlă mată", dar totuși, mai des s-a observat o progresare spre fibroză cu apariția "fagurelui".

Cele mai importante complicații ale fibrozei pulmonare idiopatice sunt infecțiile (*Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium*, *Aspergillus*), cancerul pulmonar și deteriorarea rapidă. Pe imaginile HRCT deteriorarea rapidă se manifestă prin opacități "în sticlă mată" difuze sau periferice, care necesită diferențiere clinică de o infecție virală sau cu *Pneumocystis*.

Diagnosticul diferențial al pattern-ului CT pentru UIP se va efectua cu bolile de collagen, pneumonita cronică prin hipersensibilizare. Trăsături distinctive pentru pneumonita cronică prin hipersensibilizare sunt: predominarea fibrozei în câmpurile pulmonare superioare și medii, prezența micronodulilor, absența "fagurelui de miere" și prezența atenuării "în mozaic" sau de *air trapping*.

Testele funcționale pulmonare demonstrează severitatea bolii prin reflectarea stării de compliantă pulmonară scăzută - disfuncție tip restrictiv (redu-

cerea CPT, CV, VR) cu raportul VEMS/CV păstrat. Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon este, de obicei, redusă cu 30-50% și poate fi singura modificare patologică funcțională în stadiile incipiente.

Inițial PaO<sub>2</sub> este normală și scade doar la efort fizic. În stadiile avansate hipoxemia este permanentă. Gradientul de oxigen alveolo-arterial crește în timpul efortului, iar toleranța la efort este redusă.

Scăderea transferului de gaze prin membrana alveolocapilară (DL<sub>CO</sub>) și desaturarea la eforturi (micșorarea SaO<sub>2</sub>), de regulă, corelează cu întinderea modificărilor la HRCT. Variațiile acestor parametri gazometrici sunt utile în monitorizarea evoluției bolii și evaluarea eficacității tratamentului. Însă fumatul, chiar și în antecedente, poate denatura rezultatele testelor funcționale pulmonare în ceea ce privește gradul restricției și/sau obstrucției datorită prezenței emfizemului pulmonar asociat.

*Scintigrafia pulmonară* este puțin importantă în diagnosticarea sau evaluarea pacienților cu FPI.

*Hemoleucograma*, de regulă, este normală, deoarece FPI nu este o afecțiune sistemică. Prezența neutrofiliei poate semnala infecțiile concomitente. La unii pacienți este relatată hipergamaglobulinemia, la circa 40% sunt evidențiați factorul reumatoid și/sau anticorpul ANA.

*Biopsia pulmonară chirurgicală* (toracoscopică sau prin toracotomie clasică) rămâne standardul de aur pentru diagnostic și este recomandată în toate cazurile (în absența contraindicațiilor) suspecte de PII. Uneori nici biopsia pulmonară nu oferă răspunsul definitiv. Dimensiunea specimenului, locul biopsierii, concluzia morfopatologului și diferențele de interpretare a specimenului de către diverși observatori sunt factorii care influențează concluzia diagnostică.

Este de preferat alegerea locului biopsierii în baza rezultatelor HRCT și, pentru ca biopsia să reflecte procesul patologic într-un stadiu activ ușor recunoscut, trebuie prelevată din zona de hotar între țesutul afectat și cel mai puțin afectat. Biopsiile din mai multe locuri de asemenea sporesc valoarea diagnosticului.

Indicații pentru efectuarea biopsiei pulmonare sunt și prezența manifestărilor clinice sistemice (pentru a exclude alte cauze de PID), în cazurile cu un pattern radiologic necaracteristic pentru FPI (de exemplu, procesul nu are localizarea clasică - subpleural, paraseptal și predominant la baze).

La pacienții cu pneumonita interstițială comună semnificația *biopsiei pulmonare transbronșice* constă în excluderea sarcoidozei, unor infecții, neoplazii (limfangitei carcinomatoase), proteinozei alveolare - afecțiuni, ce se pot depista prin această metodă.

Bronhoscopia permite efectuarea *lavajului bronhoalveolar* (LBA). Lichidul LBA conține un număr excesiv de neutrofile (nivel peste 5% în 70-90% cazuri). Uneori poate fi crescută de la ușor până la moderat rata eozinofilelor. Dacă eozinofilele reprezintă peste 20%, trebuie luată în discuție eozinofilia pulmonară. Limfocitoza LBA nu este caracteristică pentru FPI/UIP, astfel că rata ei peste 15% indică necesitatea excluderii unui diagnostic alternativ: NSIP, COP, pneumonite alergice, sarcoidoza sau alte boli pulmonare granulomatoase. Deși modificările lichidului LBA corelează cu severitatea bolii, totuși, acestea nu sunt un predictor al prognosticului.

### ***Criterii de diagnostic***

În situațiile când biopsia pulmonară nu este efectuată, se propune [4] ca diagnosticul de FPI să fie stabilit în baza prezenței a 4 criterii majore și cel puțin a trei minore dintre următoarele:

#### *Criteriile majore:*

1. excluderea cauzelor cunoscute de pneumopatii interstițiale difuze, cum ar fi colagenozele, reacțiile la medicamente, expunerile profesionale la diverse pulberi;
2. evidențierea restricției (CV redusă adesea cu un raport VEMS/CV crescut) la testele funcționale pulmonare și schimbul gazos periclitat;
3. opacități pulmonare liniare și reticulare neregulate situate bazal bilateral, prezența opacităților minimale în "sticlă mată" la HRCT;
4. datele obținute la biopsia transbroșică și LBA să nu corespundă unui diagnostic alternativ.

#### *Criteriile minore:*

1. vârsta > 50 ani;
2. dispnee inexplicabilă la efort fizic, cu debut insidios;
3. durata bolii peste 3 luni;
4. crepitație bazal bilateral.

### ***Evoluție***

FPI are de obicei o evoluție cronică, progresivă, ireversibilă și fatală: conduce la deces, în pofida terapiei îndelungate cu antiinflamatoare (chiar asociate cu imunosupresoare sau citostatice). Astfel că, supraviețuirea medie la pacienții cu FPI este 2,8-5 ani de la momentul diagnosticării.



Fig. 7.9

Pneumotorace spontan bilateral la o pacientă aflată sub observație cu fibroză pulmonară idiopatică.

Cea mai frecventă cauză a decesului este insuficiența respiratorie (40%), urmată de insuficiența cardiacă, cancerul pulmonar, infecții și TEAP.

Deși câteva studii mai "vechi" au comunicat despre pacienți cu FPI steroid-responsivă (de regulă, pentru timp scurt) actualmente aceste date sunt considerate dubioase. În trecut multe studii au fost realizate fără confirmarea histologică (biopsii) a tuturor cazurilor, fapt care nu poate exclude alte variante ale PII sau colagenozele. De exemplu, un control retrospectiv al probelor (specimenelor) bioptice a reconfirmat FPI doar în 62% cazuri. Ceilalți pacienți au fost etichetați cu NSIP, COP sau alte patologii.

La unii pacienți (până la 10% dintre toți bolnavii cu FPI) se agravează rapid insuficiența respiratorie, apare febra. Obiectiv se atestă crepitația la sfârșitul inspirului, iar testele de laborator sugerează o infecție - sporește numărul neutrofilelor, se majorează VSH, PCR, fibrinogenul. Majorarea LDH seric indică leziunea pulmonară acută. Acest tip de evoluție este numit *exac-*

*erbare* sau *forma acută (accelerată)* a fibrozei pulmonare idiopatie.

Exacerbarea FPI trebuie suspectată în cazurile când pe parcursul unei luni se atestă:

- agravarea dispneei;
- apariția opacităților "în sticlă mată" sau opacităților infiltrative bilateral pe radiogramă cu agravarea tabloului radiologic preexistent;
- reducerea importantă a PaO<sub>2</sub>.

Asocierea infecției și insuficiența cardiacă sunt excluse prin definiție.

Proteina C reactivă și LDH sunt considerați markeri ce corelează cu severitatea leziunii. Actualmente tot mai mult se afirmă KL-6, SP-D și SP-A în calitate de markeri mai sensibili ai bolilor pulmonare interstițiale. KL-6, un tip de mucină liberă, reprezintă un marker, ce reflectă leziunea alveolară din inflamație. SP-D și SP-A sunt proteine ale surfactantului secretate de epitelocitele tip II. Mai nou au fost propuse în calitate de markeri ai leziunii alveolare difuze (DAD).

În majoritatea cazurilor nu se identifică factori preipitanți; uneori pot

**P**NEUMONITA INTERSTIȚIALĂ  
NESPECIFICĂ

Încă în anul 1990 Kitaichi și colegii [79] au propus termenul pneumonită interstițială neclasificată (*unclassified interstitial pneumonia*) pentru un șir de bolnavi, la care pattern-ul histologic nu era în concordanță nici cu una din variantele pneumopatiilor interstițiale idiopatice. Ulterior Katzenstein și Fiorelli (1994) au unit aceste cazuri sub termenul NSIP (*nonspecific interstitial pneumonia*) [66].

NSIP ca și entitate idiopatică rămâne în continuare o temă controversată și actualmente este acceptată doar ca variantă provizorie - până la clarificarea naturii procesului pulmonar. Incertitudinea acestui termen are un avantaj - evidențierea (la biopsie) pattern-ului histologic de NSIP impune clinicianul

## PNEUMONITA INTERȘTIȚIALĂ NESPECIFICĂ

### **Semnele distinctive:**

#### - în forma celulară:

- inflamație cronică slab pronunțată sau moderată a septurilor alveolare, infiltrația lor cu limfocite și plasmocite; neutrofilele, eozinofilele și histiocitele (macrofagele) prezente în număr nesemnificativ;
- hiperplazia alveolocitelor de tip II.

#### - în forma fibrotică:

- fibroza interștițială fină, omogenă cu păstrarea relativă a arhitectonicii și carcasei elastice a țesutului pulmonar;
- absența transformării fibrohistice a țesutului pulmonar (nu se formează "plămân în fagure");
- omogenitatea temporală

### **Nu sunt caracteristice:**

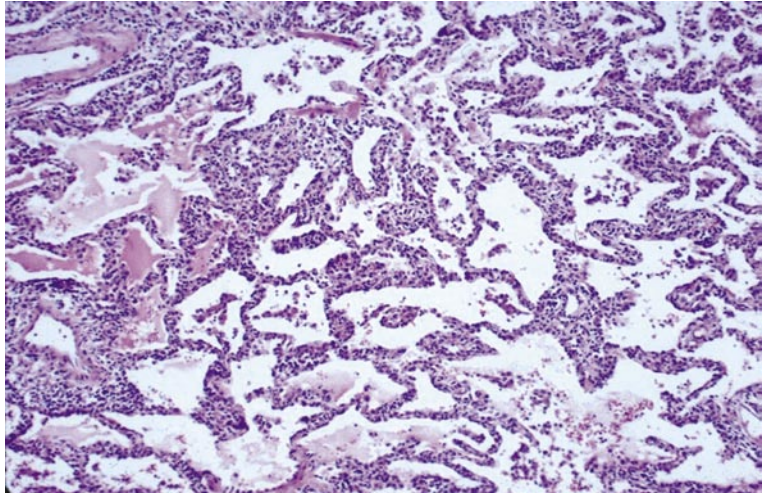
- fibroza interștițială difuză severă;
- pneumonita organizantă;
- membranele hialine;
- hiperplazia celulelor musculare netede;
- aglomerări de eozinofile în infiltratul inflamator;
- formarea granuloamelor

să dubleze eforturile pentru a găsi potențialii factori etiologici (de exemplu, expunerea la noxele profesionale).

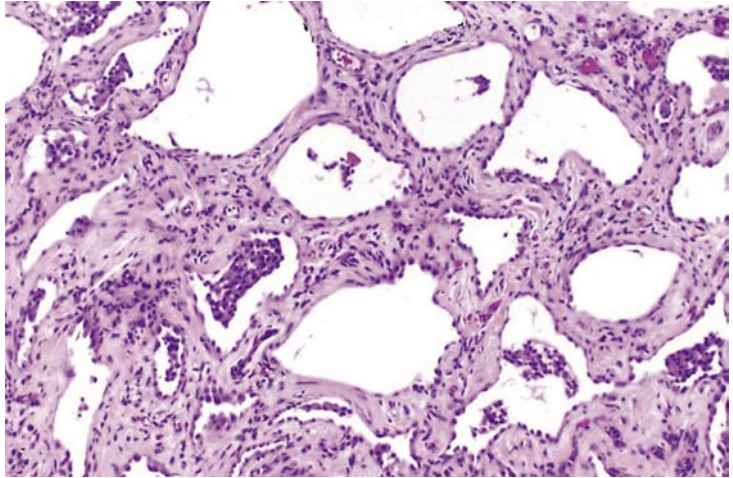
NSIP mai poate fi unul din aspectele histologice ale colagenozelor (care, de altfel, poate precede cu câteva luni sau ani stabilirea diagnosticului), pneumonitelor medicamentoase, infecțiilor, stărilor de imunosupresie (inclusiv din SIDA) sau unica manifestare histologică a pneumonitei alergice. Prin excluderea acestor entități nosologice se ajunge la diagnosticul de NSIP idiopatic.

**Pattern-ul histologic** de NSIP include un spectru larg de schimbări - de la inflamație interștițială a pereților alveolari până la fibroză. Gradul inflamației interștițiale de asemenea este variat - de la ușor până la moderat, infiltratele fiind predominant limfocitare și mai puțin plasmocitare. Focarele fibroblastice lipsesc - semn distinctiv față de UIP.

În diferite cazuri pattern-ul histologic poate fi predominant celular (inflamație cronică interștițială pronunțată) sau predominant fibrozant, ceea ce permite evidențierea a două tipuri de NSIP: celular și fibrotic.



*Fig. 8.1*  
Pneumonită interstițială nespecifică, forma celulară.  
Colorație hematoxilină-eozină, ocular 7, obiectiv 10.



*Fig. 8.2*  
Pneumonită interstițială nespecifică, forma fibrotică.  
Colorație hematoxilină-eozină, ocular 7, obiectiv 10.

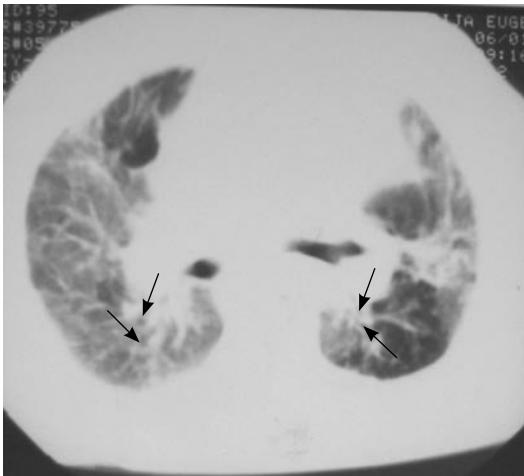




A



B



C

*Fig. 8.3*

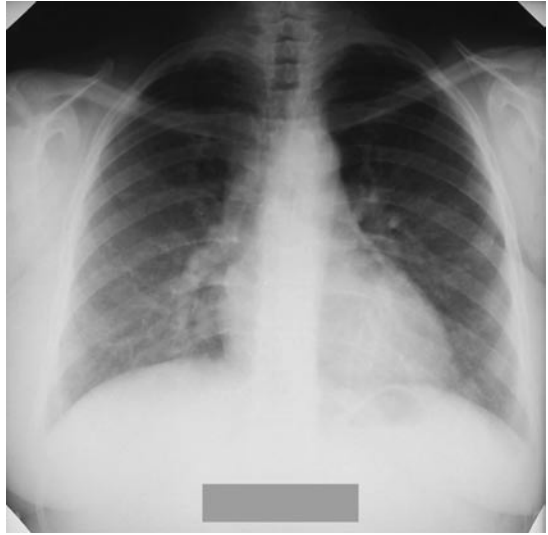
Pneumonită interstițială nespecifică, forma fibrotică.

A - radiografie de față la un pacient de 46 ani diagnosticat cu NSIP la 10 ani de la debutul bolii. Se observă opacități reticulare și opacități "sticlă mată" cu o distribuție neuniformă, în ambii pulmoni (predominant pe stânga), micșorarea în volum a plămânului stâng, mai mult pe contul lobului inferior. Hilurile pulmonare sunt nestructurate, limitele cordului nu sunt clare, din aderențe pleuro-pericardice.

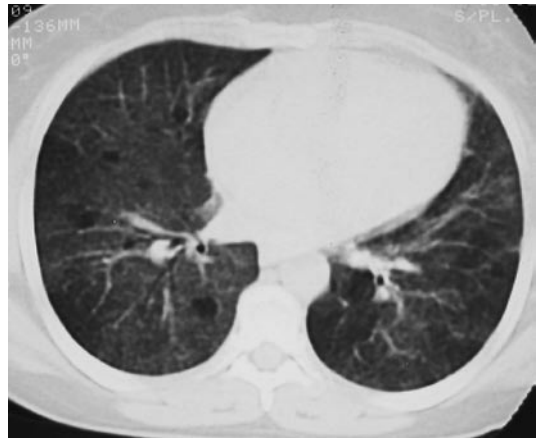
B - radiografia aceluiași pacient la 30 ani de la debutul bolii. Se observă progresarea fibrozei în ambii pulmoni, predominant lobii inferiori, cu micșorarea câmpurilor pulmonare, cu emfizem compensator în lobii superiori. Limitele cordului șterse, adenopatie hilară.

C - tomografia computerizată (la 30 ani de la debutul bolii) prezintă leziuni fibrotice avansate, cu distorsionarea arhitectonicii pulmonare, îngroșarea septurilor interlobare. Opacități "în sticlă mată", extinse aproape pe toată aria pulmonară, alternând cu zone mici de hipertransparență datorate emfizemului compensator, bronșiectazii de tracțiune (săgeți).

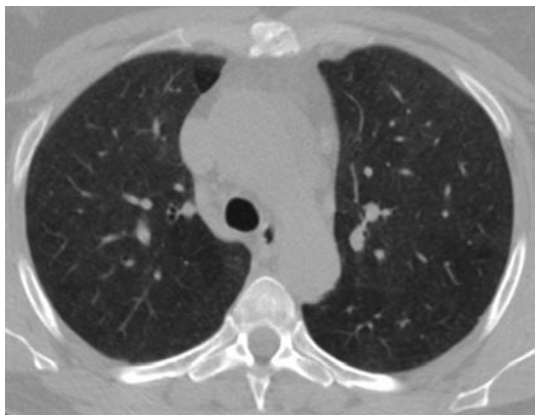
A



B



C



*Fig. 8.4*

Pneumonită interstițială nespecifică, forma celulară.

A - radiografie de față la o pacientă de 42 ani diagnosticată cu NSIP la 2 luni de la debutul bolii. Se observă opacități "sticlă mată" în câmpurile pulmonare inferioare cu micșorarea în volum a lobilor inferiori.

B - tomografia computerizată confirmă prezența opacităților "în sticlă mată" cu o distribuție neuniformă, mai extinse în câmpurile pulmonare inferioare. Semnele de fibroză pronunțată lipsă.

C - tomografia computerizată repetată după 5 luni de corticoterapie prezintă dispariția opacităților "în sticlă mată", septurile interlobare și interlobulare nu mai apar îngroșate.

Pulmonul este, de regulă, uniform implicat în proces, leziunile deseori fiind distribuite în focare. Uneori sunt implicate și pleura, septurile interlobulare și interstițiul din jurul vaselor.

Fibroza intraalveolară organizată poate fi decelată în 2/3 cazuri, dar este considerabil mai rar observată decât în pneumonita criptogenică în organizare (COP).

La finalul întregului spectru de modificări histologice ale NSIP constatăm fibroză interstițială densă cu grade variate de exprimare. În unele cazuri fibroza are o distribuție în focare, fapt ce cauzează remodelarea arhitectonicii pulmonare. În alte cazuri implicarea este mult mai difuză, cu păstrarea arhitectonicii alveolare, dar cu o fibroză densă, brutală a septurilor. Modificările "în fagure" nu sunt caracteristice (observate foarte rar).

Leziunile morfologice elementare caracteristice pentru această formă de pneumonită interstițială cronică constau în asocierea proceselor de inflamație și de fibroză interstițială cu intensitate variată. Al doilea semn caracteristic este omogenitatea temporală a leziunilor morfologice (uniformitatea inflamației și a fibrozei interstițiale). În funcție de prevalența unui sau celuilalt component morfologic se disting 2 forme de NSIP:

- forma celulară, în care predomină inflamația interstițială cu celularitate înaltă, fibroza fiind slab pronunțată sau absentă;
- forma fibrotică, în care predomină procesele de fibroză septală, iar inflamația interstițială este minimă.

**Tabloul clinic** al NSIP este rău definit, probabil din cauza că grupul de bolnavi este foarte eterogen. În orice caz, diferențierea NSIP de alte PII doar în baza datelor clinice este imposibilă.

Deși vârsta medie a pacienților este cuprinsă între 40 și 50 ani, ea poate fi diferită de la caz la caz. Astfel că, dacă pentru FPI nu este caracteristic dezvoltarea la copii, pentru NSIP acest lucru este posibil.

Printre cazurile de pneumonită interstițială nespecifică din cadrul bolilor țesutului conjunctiv predomină femeile, iar de NSIP idiopatic sunt afectați în egală măsură femeile și bărbații. Nu este stabilită legătura cu fumatul.

Debutul mai des este insidios, dar este posibil și un tablou subacut. Durata medie a manifestărilor până la prezentare este cuprinsă între 18-30 luni.

Dispneea, tusea și fatigabilitatea sunt simptomele de bază; jumătate dintre bolnavi prezintă o pierdere ponderală (în medie 6 kg). Un număr important de cazuri prezintă erupții cutanate. Febra este semnalată foarte rar, iar hipocra-

tismul digital în 10-35% cazuri.

Crepitația decelată inițial doar bazal, ulterior poate deveni răspândită.

**Testele pulmonare funcționale** demonstrează schimbări similare celor din FPI, dar mai modeste: restricția este evidențiată în 90%, reducerea DL<sub>CO</sub> - în 100% cazuri. Peste 2/3 dintre pacienții cu NSIP dezvoltă hipoxemie în timpul efortului fizic.

**Radiologic** NSIP tipic se prezintă prin infiltrate pulmonare bilaterale în focar sau interstițiale, zonele mai frecvent implicate fiind cele inferioare.

Opacitățile în "sticlă mată" (determinate de inflamația interstițială și de fibroză) sunt manifestarea cea mai frecvent decelată la HRCT, iar la peste aproximativ 1/3 dintre pacienți acestea constituie unica modificare prezentă. Mai des schimbările sunt simetrice, bilaterale, localizate subpleural (*figura 8.4*).

Opacitățile neregulate liniare sau reticulare (*figura 8.3*), date de fibroză, sunt observate în aproximativ 50% cazuri și pot fi asociate cu bronșiectazii de tracțiune (*figura 8.3*).

Modificările "în fagure" și consolidarea alveolară (noduli de consolidare, care reprezintă pneumonita în organizare) sunt rare. Modificările "în fagure" mai mult pledează pentru UIP, în special în lipsa opacităților "în sticlă mată".

Modificările HRCT în NSIP idiopatic și în NSIP din cadrul colagenozelor sunt identice.

Modificările CT mai des evoluează pozitiv sub tratament, deși la o parte dintre pacienți prin examene HRCT repetate se poate observa staționarea sau chiar progresarea lor.

Dificultăți de diagnostic diferențial la CT mai des apar între NSIP și FPI/UIP, COP, pneumonitele alergice. Deoarece modificările tomografice nu sunt caracteristice, în cazul când datele clinice și CT pledează pentru NSIP, este indicată biopsia (în lipsa contraindicațiilor).

Din păcate, este imposibilă diferențierea NSIP de alte forme de PII prin *biopsie* efectuată **transbronșic** - se practică *biopsia chirurgicală*.

Este diferit decât în FPI și rezultatul **lavajului bronhoalveolar**: crește numărul limfocitelor în circa 50% cazuri, încă în 50% sunt crescute numărul neutrofilelor și/sau eozinofilelor. Prezența în LBA a limfocitozei împreună

*Capitolul IX*

**P** NEUMONITA ORGANIZANTĂ  
CRIPTOGENICĂ

Pneumonita organizantă criptogenică (COP - *criptogenic organizing pneumonia*) - anterior era cunoscută cu denumirea de bronșiolită obliterantă cu pneumonită în organizare - BOOP (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*). Termenul pneumonită organizantă criptogenică este preferabil deoarece reflectă particularitățile esențiale ale bolii - organizarea în alveole și în ducturile alveolare (*organizing pneumonia*) și/sau organizare în bronșiole (bronșiolita obliterantă polipoidă) și exclude confuziile cu bronșiolita obliterantă constrictivă (care nu este idiopatică).

Termenul de pneumonită organizantă apare la începutul secolului XX. Spre exemplu, Milne [106] în baza necropsiei pacienților decedați de pneumonie pneumococică (anterior erei de antibioticoterapie) descria un tip de pneumonie, în care în loc de resorbția exsudatului inflamator în alveole se

atesta organizarea lui și substituirea cu țesut fibros (materialul intraalveolar, inițial constituit din fibrină, ulterior era colonizat de fibroblaști și substituit prin țesut conjunctiv).

COP este inclusă în grupul PII datorită naturii sale idiopatice, tendinței de a fi uneori confundată cu alte forme de pneumonite idiopatice, caracteristicilor sale histologice de infiltrație limfoidă a septurilor alveolare cu hiperplazia pneumocitelor de tip II în zonele afectate.

Incidența formei idiopatice de pneumonită organizantă (COP) nu este cunoscută, însă în statisticile spitalelor mari se raportează 6-7 cazuri la 100 000 spitalizări. COP afectează în egală măsură bărbații și femeile. Boala debutează la persoanele cu o vârstă medie de 55 ani.

Simptomele, de obicei, sugerează o infecție de căi respiratorii inferioare, astfel că majoritatea pacienților urmează cel puțin o cură de antibioterapie până la stabilirea diagnosticului corect. Sunt frecvente scăderea masei corporale, transpirațiile, frisoanele, febra intermitentă și mialgia. Tusea mai des este neproductivă și persistentă. Deseori este prezentă dispneea la efort.

Crepitațiile se atestă în majoritatea cazurilor (75%). Wheezing-ul este rar și, de regulă, în asociere cu crepitația. Semnele de consolidare pulmonară sunt foarte rare, iar în 25% examenul pulmonar este normal. Hipocratismul digital se observă în mai puțin de 5% cazuri.

**Histologic** pentru pneumonita organizantă este tipică prezența în alveole a mugurilor din țesut de granulație (*fig. 4.19, 9.1*), formate din fibroblaști-miofibroblaști înglobați în țesutul conjunctiv ("muguri intraalveolari" sau corpusculi Masson). Acestea se pot extinde de la o alveolă la alta prin porii

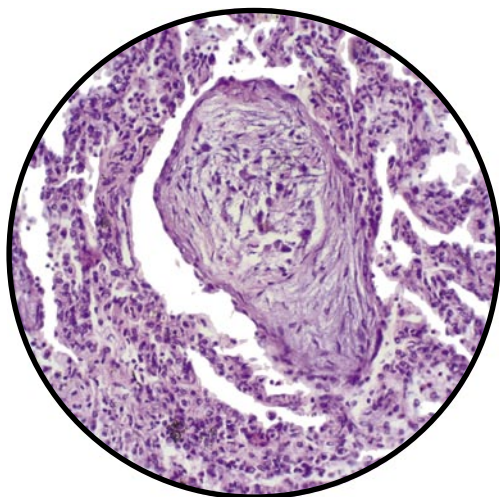
#### PNEUMONITA ORGANIZANTĂ CRIPTOGENICĂ (COP)

**Semnele distinctive:**

- depozite de fibrină în lumenul alveolelor cu organizarea lor ulterioară și formarea corpusculilor Masson, uneori cu apariția polipilor endobronhiali;
- infiltrația inflamatorie a septurilor alveolare;
- proliferarea alveolocitelor de tip II;
- numărul de macrofage alveolare în lumenul alveolelor este neînsemnat

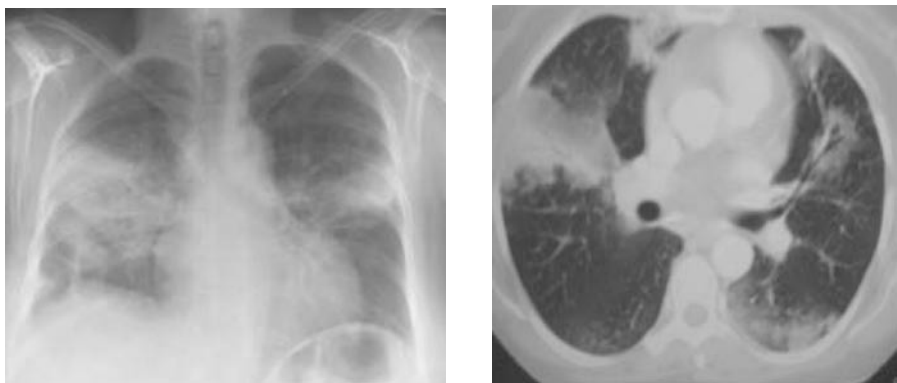
**Nu sunt caracteristice:**

- prezența leucocitelor neutrofile în lumenul alveolelor;
- semne de bronșiolită acută;
- formarea granuloamelor;
- focare de necroză a țesutului pulmonar;
- inflamația exsudativă a parenchimului alveolar;
- semne de vasculită;
- inflamația și fibroza interstițială pronunțată (care este specifică pentru UIP)



*Fig. 9.1*  
Pneumonită organizantă criptogenică.  
Organizarea fibrinei, corpusul Masson în lumenul alveolar.  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.

interalveolari Kohn, căpătând aspectul caracteristic de imagine "în fluture" ("*butterfly pattern*") (*fig. 4.19*). Proliferarea țesutului de granulație deseori se extinde și în interiorul căilor respiratorii mici cu implicarea ducturilor alveolare, cu sau fără polipi bronhiolari intraluminali (bronșiolită obliterantă de tip proliferativ). Țesutul conjunctiv de regulă este de aceeași "vârstă".



*Fig. 9.2*  
Radiografia și CT în pneumonita organizantă criptogenică (COP) prezintă arii de condensare pulmonară bilaterală. Pe CT se evidențiază bronhograma aerică.

Gradul inflamației (infiltratul interstițial) este unul ușor, cu hiperplazia pneumocitelor tip II și cu proliferarea macrofagelor alveolare, unele dintre acestea fiind spumoase.

Substratul morfologic primar în COP este fibroza intraluminală, cu caracter maculos după extindere, zonele afectate fiind separate una de alta prin arii de țesut pulmonar normal, în care nu se observă semne de inflamație interstițială.

Situațiile clinice, care se asociază cu pattern-ul histologic de COP sunt: infecțiile cu organizare, organizări distal de obstrucții bronșice, pneumonii prin aspirație organizate, reacții la medicamente, colagenozele, pneumonitele eozinoflice etc. (tab. 9.1, 9.2).

**Testele funcționale** confirmă pattern-ul restrictiv (ușor sau moderat) cu o ușoară reducere a  $DL_{CO}$ . Sindromul bronhoobstructiv este prezent în puține cazuri și se consideră a fi dependent de tabagism. O hipoxemie ușoară poate fi prezentă și reflectă dereglările importante ale schimbului de gaze.

Diagnosticul COP uneori poate fi stabilit și în baza rezultatului **biopsiei transbronșice**, dar de regulă este necesară **biopsia chirurgicală**, deoarece cea transbronșică nu permite obținerea specimenului adecvat pentru a confirma definitiv COP sau a exclude alte boli (semnele histologice de bronșiolită obliterantă în asocieră cu arii de pneumonită organizantă se întâlnesc într-un șir de afecțiuni, dimensiunile mici ale prelevatului transbronșic sporesc șansele omiterii diagnosticului de bază).

**Lavajul bronhoalveolar** poate fi utilizat pentru a exclude alte afecțiuni sau alte cauze ale pneumonitei organizante: infecțiile și neoplaziile, în special limfomul și carcinomul bronșioalveolar (prin analize imunocitologice poate fi stabilit monotipul de limfocite caracteristic pentru limfom). Raportul limfocitelor  $CD_4/CD_8$  este diminuat.

Seria globulelor albe prezintă un pattern "mixt" - majorarea limfocitelor (20-40%), neutrofilelor (10%) și eozinofilelor (5%), uneori pot fi depistate celule plasmatică și mastocite. Eozinofilia marcată sugerează pneumonitele eozinoflice.

Nu există **modificări de laborator** specifice COP. Leucocitoza este prezentă în 50% cazuri, iar majorarea VSH (uneori până la 100 mm/oră) și proteinei C reactive - în 70-80% cazuri.

**Radiologic** în pneumonita organizantă se descriu trei pattern-uri de bază:

- multiple opacități alveolare (COP tipică);



- opacitate solitară (COP focală);
- opacități infiltrative (COP infiltrativă).

#### *Pneumonita organizantă criptogenică tipică*

Multiple opacități alveolare (fără reducerea volumului pulmonar) reprezintă cea mai frecventă și mai caracteristică trăsătură pentru COP (fig. 9.2). Opacitățile, de obicei, sunt bilaterale și periferice, frecvent au un caracter migrator și recidivant. Dimensiunile variază de la câțiva centimetri până la un lob întreg. Frecvent în zonele de consolidare este prezentă bronhograma aerică.

La HRCT densitatea opacităților variază de la opacitate în "sticlă mată" până la consolidări tipice, fiind detectate un număr mai mare de opacități (și mai extinse) față de radiografia toracelui.

Pattern-ul imagistic tipic îngustează lista de diagnostic diferențial, care va include: pneumonita eozinofilică cronică, limfomul pulmonar primar, carcinomul bronșioloalveolar.

Pneumonita eozinofilică cronică este frecvent însoțită de astm bronșic și/sau eozinofilie sanguină. Pe când, sporirea numărului de eozinofile în lichidul LBA se poate observa și la pacienții cu COP.

Limfomul pulmonar primar la fel ca și pneumonita organizantă poate răspunde la tratamentul cu corticosteroizi, dar nu atât de rapid.

Pentru carcinomul bronșioloalveolar este caracteristică asocierea nodulilor (imaginilor nodulare) și lipsa efectului de la tratamentul steroidian.

Trăsăturile imagistice ale COP adeseori sunt într-atât de tipice, încât permit stabilirea diagnosticului doar în baza tabloului imagistic.

#### *Pneumonita organizantă criptogenică focală*

Acest pattern nu este caracteristic și diagnosticul COP este stabilit în baza examenului histologic al nodulului sau masei excizate în suspiciunea unui carcinom bronșic.

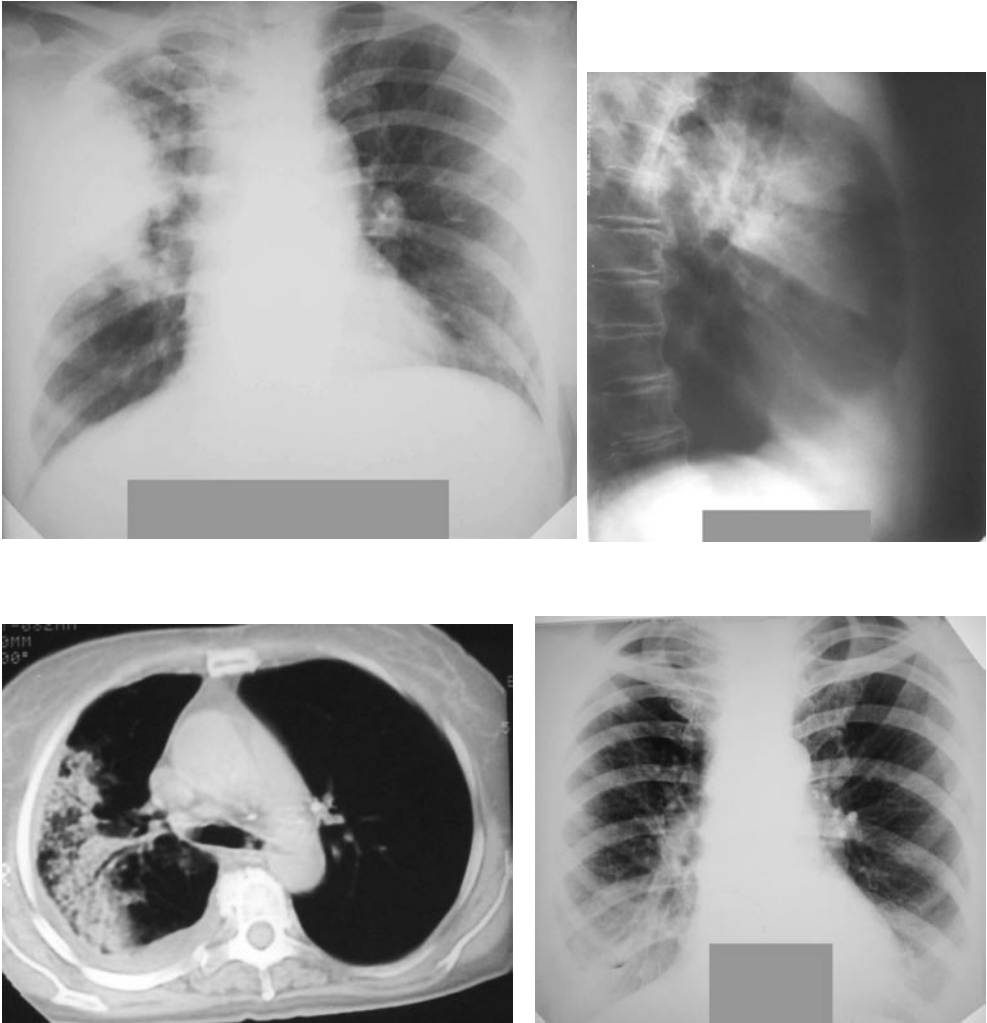
COP este diferențiată de pneumonia rotundă (infecțioasă) prin efectul pozitiv la tratamentul cu antibiotice. În aceste cazuri de pneumonie, la examenul histologic de rând cu inflamația neutrofilică și microabcesele, se pot observa modificările tipice de pneumonită organizantă. Mai frecvent aceste leziuni pneumonice sunt localizate în lobi superiori și pot excava.

COP focală datorită evoluției asimptomatice este descoperită întâmplător la examenul radiologic de rutină.

De obicei, după excizia chirurgicală COP focală nu recidivează. Sunt descrise cazuri de regresie spontană a nodulului solitar din COP.

#### *Pneumonita organizantă criptogenică infiltrativă*

La radiografia toracelui COP infiltrativă se prezintă prin opacități interstițiale suprapuse pe opacități nodulare mici. Aspectul radiologic poate fi similar cu cel din fibroza pulmonară idiopatică și din pneumonita interstițială



*Fig. 9.3*

Pneumonită organizantă la o pacientă cu pneumonie pneumococică pe fondal de diabet zaharat. Pe imaginea CT, efectuată peste o lună de la îmbolnăvire, se evidențiază o arie extinsă de consolidare, prezența bronhogramei și alveologramei aeriice, pleurezie parapneumonică. Rezolvare tardivă (peste 2,5 luni).

nespecifică.

Pattern-ul infiltrativ se mai prezintă prin opacități poligonale similare arcadelor, care este frecvent asociat cu alte opacități, în special consolidări.

La **tomografia computerizată de înaltă rezoluție** (HRCT) consolidarea spațiilor aeriene este decelată în peste 90%, frecvent cu bronhogramă aerică. Opacitățile în "sticlă mată" sunt frecvente (în 60% cazuri). Mai rar modificările HRCT sunt de tip opacități micronodulare sau prezintă îngroșări/dilatări ale pereților bronșici.

Distribuția leziunilor este subpleurală ori peribronhială în peste 50% cazuri. Zonele inferioare sunt cele mai frecvent afectate. Colecția lichidiană pleurală poate fi evidențiată foarte rar. Mai pot fi decelate plăci pleurale, spiculi, îngroșări pleurale, benzi parenchimotoase.

Tabelul 9.1

**ETIOLOGIA INFECȚIOASĂ A PNEUMONITEI ORGANIZANTE**

**Bacterii**

*Burkholderia cepacia*  
*Chlamydia pneumoniae*  
*Coxiella burnetii*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Nocardia asteroides*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*  
*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus pneumoniae*

**Virusuri**

*Adenovirus*  
*Cytomegalovirus*  
*Herpes virus*  
HIV  
Virusul gripal  
Virusul paragripal  
*Respiratory syncytial virus*

**Paraziți**

*Plasmodium vivax*  
*Dirofilaria immitis*

**Fungi**

*Cryptococcus neoformans*  
*Penicillium janthinellum*  
*Pneumocystis jiroveci*

După tratamentul steroidian majoritatea modificărilor imagistice se ameliorează sau se rezolvă. Fără tratament opacitățile la fel pot regresa sau apărea într-o arie nouă.

Pattern-ul CT al COP crează dificultăți de diagnostic diferențial cu carcinome pulmonare, limfoame, vasculite, cu sarcoidoza, infecții (în special tbc), pneumonitele eozinofilice.

### ***Diagnosticul etiologic***

Fiind un proces inflamator nespecific, modificările morfologice de pneumonită organizantă se pot observa în pneumonia infecțioasă, abcesul pulmonar, empiem, cancerul pulmonar, bronșiectazii, fibroza pulmonară cronică (postinflamatorie), pneumonia prin aspirație, SDRA, infarctul pulmonar, sindromul lobului mediu *etc.* Astfel că, funcție de etiologie pneumonita organizantă (PO) se clasifică în 3 grupuri:

- PO cu etiologie cunoscută;
- PO de etiologie necunoscută, dar care se include într-o boală de sistem;
- PO de etiologie necunoscută criptogenică.

Infecțiile sunt o cauză frecventă a pneumonitei organizante. În afară de pneumococ un șir de alți agenți infecțioși (bacterii, virusuri, paraziți și fungi)

Tabelul 9.2  
**MEDICAMENTE IDENTIFICATE CA ȘI CAUZA A  
PNEUMONITEI ORGANIZANTE**

Acebutolol
Amiodarona
Amfotericina B
Bleomicina
Bisulfan
Carbamazepin
Cefradin
Clorambucil
Doxorubicin
Fluvastatin
Sărurile de aur
Interferon $\alpha$
L-triptofan
Metotrexat
Nitrofurantoin
Sulfasalazina
Sotalol
Ticlopidin

pot produce pneumonită organizantă din inflamație infecțioasă ce nu se rezolvă (*tabelul 9.1*). Au fost raportate cazuri de pneumonită organizantă la gravidele HIV infectate, aflate sub tratament cu lamivudină și zidovudină, la care pneumonita se rezolva sub corticoterapie.

Agenții infecțioși pot induce și un proces imunopatologic secundar, un exemplu fiind pneumonita reumatică, în care Masson pentru prima dată a descris conglomeratele intraalveolare, denumindu-le "muguri conjunctivi" ("*bourgeons conjunctifs*").

Pneumonita organizantă poate fi indusă și de medicamente (*tabelul 9.2*) sau de radioterapie. La pacienții cu transplant pulmonar sau de măduvă osoasă PO este considerată ca și manifestare pulmonară a unui proces inflamator și/sau imun asociat bolii de bază, dar nu trebuie neglijat rolul sinergic al iatrogeniei sau infecției, în aceste condiții etiologia PO fiind plurifactorială. În colagenoze, pe lângă pattern-ul pneumonitei organizante, se mai observă și modificări histologice caracteristice altor forme de PII, mai des este vorba de NSIP.

PO poate fi în asociere cu multiple patologii hematologice și malignități: leucemia limfoblastică acută, leucemia mielomonocitară cronică, sindromul mielodisplastic, sindromul Evans, sarcomul Ewing, boala Hodgkin.

Alte boli, în care se observă pattern-ul histologic de pneumonită organizantă, sunt poliarterita nodoasă, sindromul Sweet, boala Behçet, afecțiunile tiroidiene și sarcoidoza.

Prin urmare, diagnosticul de COP se stabilește în baza modificărilor radiologice tipice în contextul clinic sugestiv și în lipsa manifestărilor altor boli ca:

- pneumonia bacteriană;
- SDRA;
- pneumonita eozinofilică cronică;
- pneumonita prin hipersensibilizare;
- pneumonita medicamentoasă;
- colagenozele.

### ***Tratamentul***

La majoritatea pacienților cu COP se administrează corticosteroizi. Restabilirea spontană este rară, iar antibioterapia nu este eficientă. De obicei, se inițiază tratamentul cu doza 1,0-1,5 mg/kg prednisolon pe zi (maximal 100 mg/zi) într-o singură priză matinală.

La pacienții cu afecțiune severă și rapid progresivă se recomandă puls-

*Capitolul X*

**P**NEUMONITA INTERSTIȚIALĂ  
ACUTĂ

Pneumonita interstițială acută, (sinonime: sindromul Hamman-Rich, AIP - *acute interstitial pneumonia*), este o leziune pulmonară rară, rapid progresivă (fulminantă), cu debut acut (febră, tuse, dispnee), la un individ anterior sănătos.

Stabilirea diagnosticului necesită prezența unui sindrom clinic de detresă respiratorie a adultului idiopatic și confirmarea morfopatologică a unei leziuni alveolare difuze (DAD - *diffuse alveolar damage*), care practic nu poate fi

distinsă de pattern-ul histologic al sindromului de detresă respiratorie a adultului de altă cauză (sepsis, șoc *etc*).

**Etiopatogenia** rămâne necunoscută (*capitolul III*), însă boala evoluează în două stadii - de inflamație exsudativă și de fibrozare.

### **Tablou clinic**

AIP apare la persoane de diverse vârste (în medie 50 ani), fără prevalențe de sex; nu este asociată cu tabagismul.

Pacienții deseori prezintă un prodrom asemănător cu o infecție virală a căilor respiratorii superioare, cu mialgii, artralгии, febră, frisoane, stare de rău general. Dispneea severă de efort se instalează în câteva zile și la prima adresare la medic (timpul de la apariția simptomelor până la adresare este până la 3 săptămâni) este asociată cu semnele de consolidare pulmonară extinsă cu multiple raluri umede difuze. Testele pulmonare demonstrează un pattern restrictiv cu reducerea capacității de difuziune a CO. Hipoxemia se dezvoltă rapid până la insuficiență respiratorie și poate fi refractară la administrarea de oxigen. Deseori este necesară ventilația mecanică.

#### **PNEUMONITA INTERȘTIALĂ ACUTĂ (AIP)**

##### **Semnele distinctive:**

În faza *exsudativă*:

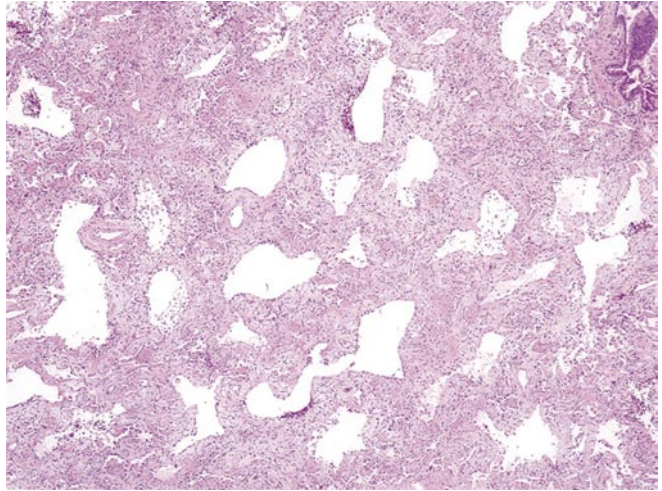
- a) edem septal și alveolar;
- b) necroza epitelului alveolar;
- c) membrane hialine în alveole;
- d) inflamația exsudativă a septurilor alveolare;

În faza *proliferativă*:

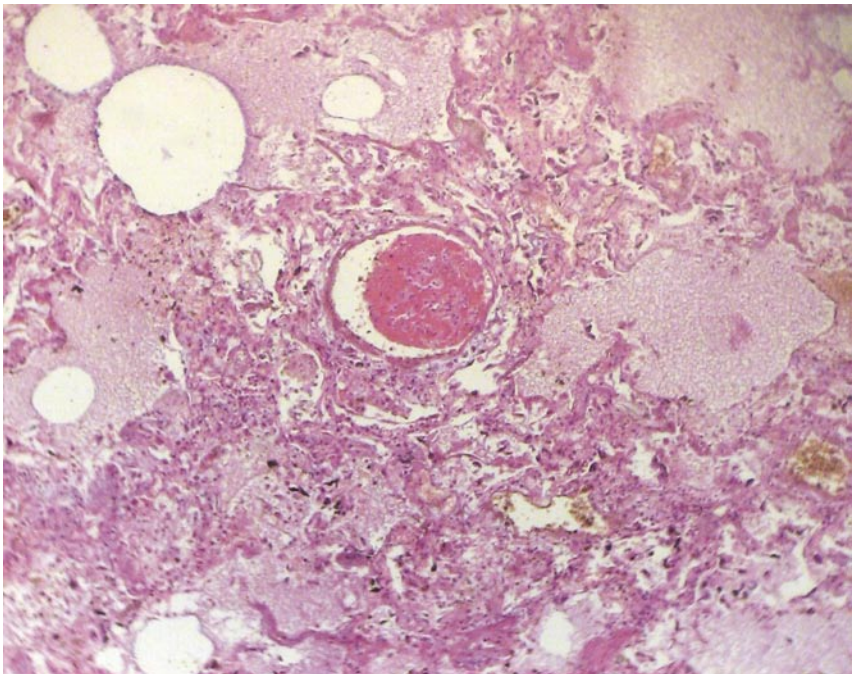
- a) organizarea fibrinei intraalveolare (proliferarea țesutului de granulație în alveole);
- b) hiperplazia alveolocitelor de tip II;
- c) metaplazia pavimentoasă (scuamoasă) a epitelului alveolar;
- d) trombi arteriali;
- e) îngroșarea și fibroza difuză, omogenă a septurilor alveolare; fibroza se manifestă mai mult prin proliferarea fibroblaștilor și miofibroblaștilor într-o matrice bazofilă, mixoidă,ască, decât prin depozitari excesive, dense de colagen;
- f) colapsul și suprapunerea septurilor alveolare adiacente;
- g) în unele cazuri - formarea "microfagurilor" în țesutul pulmonar.

##### **Nu sunt caracteristice:**

- formarea granuloamelor;
- focare de necroză a țesutului pulmonar;
- pneumonii exsudative;
- abcese pulmonare;
- prezența eozinofilelor și leucocitelor neutrofile în infiltratul celular.



*Fig. 10.1*  
Pneumonită interstițială acută (AIP).  
Inflamație exudativă a septurilor alveolare.  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.



*Fig. 10.2*  
Pneumonită interstițială acută (AIP).  
Tromb vascular, necroza septurilor, edem septal și alveolar.  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 20, ocular 7.



Majoritatea pacienților corespund completamente criteriilor diagnosticului de SDRA: debut acut, opacități difuze bilaterale la examenul radiologic, presiunea în capilarul pulmonar sub 18 mm Hg și/sau lipsa semnelor clinice de majorare a presiunii în atriu stâng.

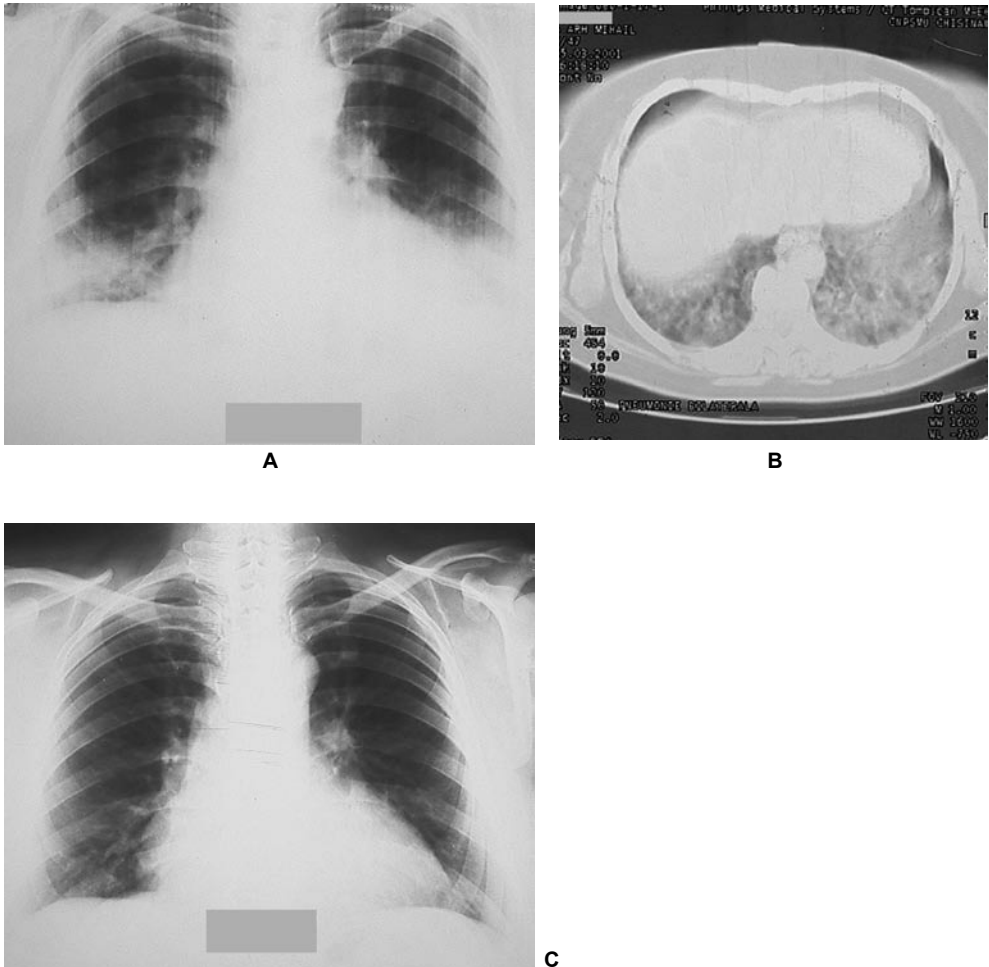
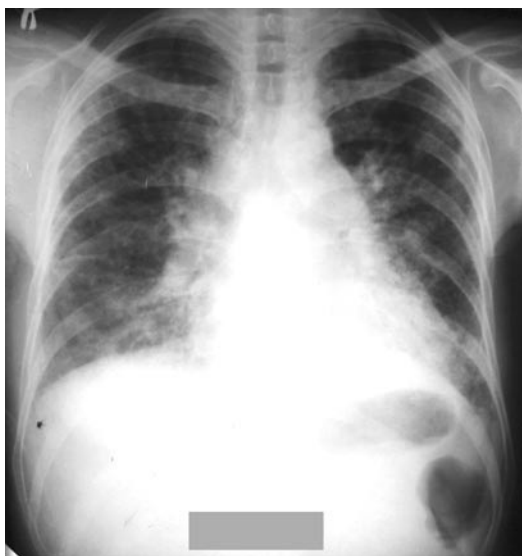


Fig. 10.3

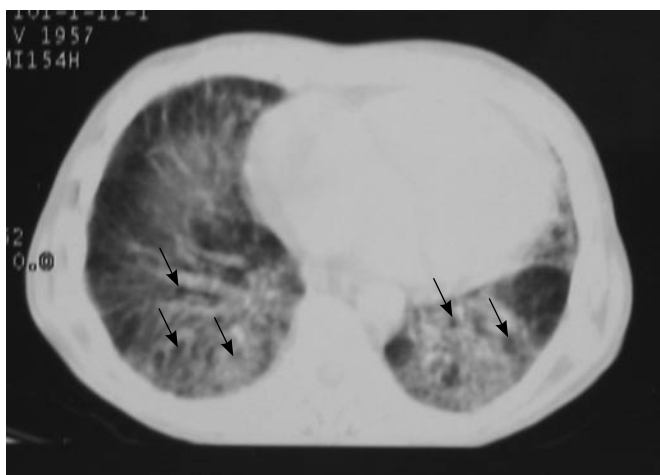
Pneumonită interstițială acută.

Radiografia de față (A) prezintă bilateral în câmpurile pulmonare inferioare arii de consolidare cu ștergerea limitelor cordului și diafragmului. Hilul stâng indurat, cordul mărit în dimensiuni.

Pe imaginea CT (B) se observă leziuni severe în câmpurile pulmonare inferioare cu opacități "în sticlă mată" și opacități alveolare în zonele pulmonare declive, imagine "în tablou geografic". Radiograma (C) efectuată peste jumătate de an de corticoterapie (inițial puls-terapie, ulterior doze de susținere) prezintă substituirea infiltratelor prin opacități reticulare ce indică o fibroză reziduală.



A



B

*Fig. 10.4*

Pneumonită interstițială acută la o pacientă de 56 ani, care s-a adresat pentru o dispnee progresivă.

A - radiografia de față prezintă bilateral opacități reticulo-nodulare și opacități "sticlă mată" cu o distribuție neuniformă, reducerea volumului pulmonar, preponderent din contul lobilor inferiori, îngroșarea pleurei interlobare pe dreapta. În zonele inferomediale se observă focare de consolidări cu ștergerea limitelor cordului. Hilurile pulmonare sunt deformate, cordul mărit în dimensiuni.

B - imaginea CT demonstrează prezența opacităților extinse "în sticlă mată", cu consolidări în zonele pulmonare declive. Prezența ariilor de lobuli neafecțați (săgeți) conferă aspectul unui tablou "geografic".

**Lavajul bronhoalveolar** demonstrează o celularitate sporită cu neutrofile, ocazional sunt sporite limfocitele. Lichidul poate fi hemoragic (conține eritrocite și/sau hemosiderină). Mai pot fi vizualizate pneumocite atipice și fragmente de membrane hialine.

**Radiologic** sunt evidențiate opacități infiltrative bilateral cu bronhogramă aerică, cu distribuție în focar cu unghiurile costofrenice indemne.

Colecția lichidiană pleurală nu este caracteristică.

### **Tomografia computerizată**

HRCT mai frecvent evidențiază arii de consolidare alveolară sau opacități "în sticlă mată", dilatări bronșice, distorsiuni de arhitectonică.

Întinderea zonei de opacități "în sticlă mată" corelează cu durata bolii. Opacitățile "în sticlă mată", în stadiile inițiale sunt bilaterale, în focar, cu arii de lobuli neafecțați, fapt ce conferă un tablou "geografic" caracteristic. Acestea niciodată nu sunt detectate subpleural și nici central.

În stadiul mai tardiv ariile de consolidare tind să fie înlocuite prin opacități "în sticlă mată".

### **Diagnostic pozitiv**

Pentru diagnosticarea bolii este necesară biopsia pulmonară chirurgicală.

### **Biopsia pulmonară**

În biopat se evidențiază trăsături caracteristice pentru fazele exsudativă, proliferativă și fibrozantă ale DAD. Tipică este implicarea difuză, deși severitatea schimbărilor poate fi variată în diferite prelevate histologice.

În faza exsudativă se atestă edem și inflamație acută interstițială (*fig. 10.1*), membrane hialine (care sunt semne caracteristice ale DAD). Deoarece biopsia de obicei este prelevată tardiv în evoluția AIP, modificările acestea se observă rar.

În faza de organizare se evidențiază fibroză densă, de regulă fără îngroșarea septurilor și hiperplazia pneumocitelor tip II. Mai pot fi evidențiați trombi în arteriolele mici și medii (*fig. 10.2*). Leziunile morfologice au caracter temporal uniform, după extindere sunt difuze, bilaterale și evoluează în 2 faze: exsudativă și proliferativă.

La pacienții care supraviețuiesc patologia poate progresa până la stadiul

*Tabelul 10.1*

**PARTICULARITĂȚI ALE DIFERITOR PNEUMOPATII  
INTERSTIȚIALE IDIOPATICE**

	<b>AIP</b>	<b>DIP</b>	<b>UIP</b>
<b><i>Prodromul</i></b>	Acut (1-2 săpt.)	Subacut (săpt.-luni)	Cronic (> 12 luni)
<b><i>Radiografia toracelui</i></b>	Opacități difuze bilateral	Opacități "sticlă mată" în zone bazale	Opacități reticulare sau reticulonodulare bilateral  "Fagure de miere"  Predominare bazală
<b><i>HRCT</i></b>	Opacități "sticlă mată" bilateral simetric  Consolidări bilaterale	Opacități "sticlă mată" difuz în zonele medii și bazale	Opacități interstițiale intralobulare  Îngroșări neregulate de septuri interlobulare  Bronșiectazii de tracțiune și "fagure de miere"  Predominare bazală
<b><i>Histopatologia</i></b>	Leziune alveolară difuză (DAD), membrane hialine	Acumulare intraalveolară de macrofagi, difuză, uniformă	Fibroză interstițială și subpleurală, spațial neomogenă, "fagure de miere"
<b><i>Tratamentul</i></b>	Ventilație asistată  Eficacitatea corticoterapiei necunoscută	Corticoterapia eficientă	Răspuns slab la corticoterapie și citotoxice
<b><i>Prognosticul</i></b>	Mortalitatea 60% în primele 6 luni	Mortalitatea 5% timp de 5 ani	Mortalitatea 50% timp de 5 ani

final de fibroză și "fagure".

### ***Diagnostic diferențial***

AIP trebuie diferențiată de alte afecțiuni pulmonare severe ca sindroamele

de hemoragie alveolară, pneumonita eozinofilică acută, COP, pneumopatiile rapid progresive din colagenoze (în special artrita reumatoidă și polimiozita) sau SDR (DAD de origine cunoscută) din sepsis, șoc, infecții (în special pneumoniile cu citomegalovirus sau cu pneumocist), pneumonitele induse de medicamente.

AIP mai trebuie diferențiată de alte două forme de pneumopatii interstițiale idiopatică: UIP și DIP, lucru realizat în baza manifestărilor imagistice și modificărilor histologice, evoluției bolii și răspunsului la tratament. Cel mai important criteriu clinic de diferențiere la momentul prezentării este durata bolii: AIP este o boală acută cu debut brusc, DIP are o evoluție subacută de luni-săptămâni, iar UIP are o evoluție cronică (de obicei peste 1 an).

*Capitolul XI*

**P** NEUMONITA INTERSTIȚIALĂ  
ASOCIATĂ BRONȘIOLITEI  
RESPIRATORII

Pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii (*respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease - RB-ILD*) este varianta cu trăsături clinico-morfopatologice similare cu pneumonita interstițială descuamativă (DIP). Astfel că RB-ILD timp îndelungat a fost privită ca și variantă similară cu DIP (ambele apar la fumători, iar histologic în ambele forme intraluminal în alveole, în bronșiolele primare și secundare sunt prezente macrofage pigmentate), dar diferită după extinderea procesului de acumulare a macrofagelor pigmentate (în DIP pe arii extinse spațiile aeriene sunt umplute cu macrofage pigmentate). Diferențele în manifestările clinicoimagistice și de prognostic au determinat considerarea acestor variante ale PII ca entități separate.

De regulă, sunt afectați bărbații (2:1), fumători la decadele 4-5 cu peste

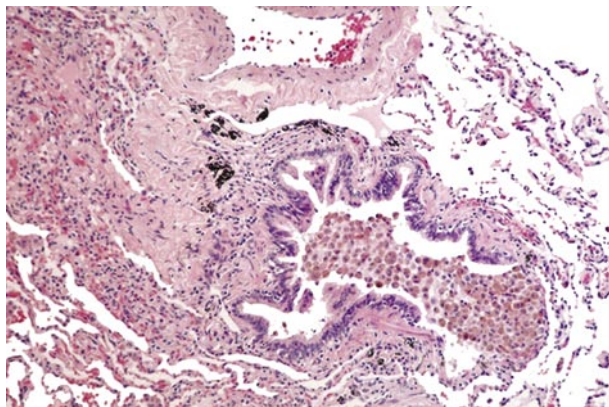
30 pachet-an (pot fi afectați și tinerii, de regulă, cu un anamnesic de tabagism sever - cel puțin 30 pachet-an).

### ***Manifestări clinice***

Majoritatea pacienților au un tablou clinic modest (doar transferul CO redus ușor sau moderat la testarea funcțională respiratorie). Rareori boala este simptomatică - dispnee treptat progresivă, tuse, dereglarea testelor funcționale pulmonare și schimbări radiologice. Hipocratismul digital de regulă este absent. Majoritatea manifestărilor clinice se ameliorează după stoparea fumatului. Progresarea către fibroză densă nu este observată, deși observațiile se bazează pe un număr mic de bolnavi. La testele funcționale pot fi evidențiate atât restricția, cât și obstrucția sau, ocazional, doar creșterea volumului rezidual - explicate printr-un grad variat de asociații între RB-ILD și emfizemul centrolobular (legătura invariabilă a RB-ILD cu tabagismul, care determină și prezența frecventă a emfizemului centrolobular).

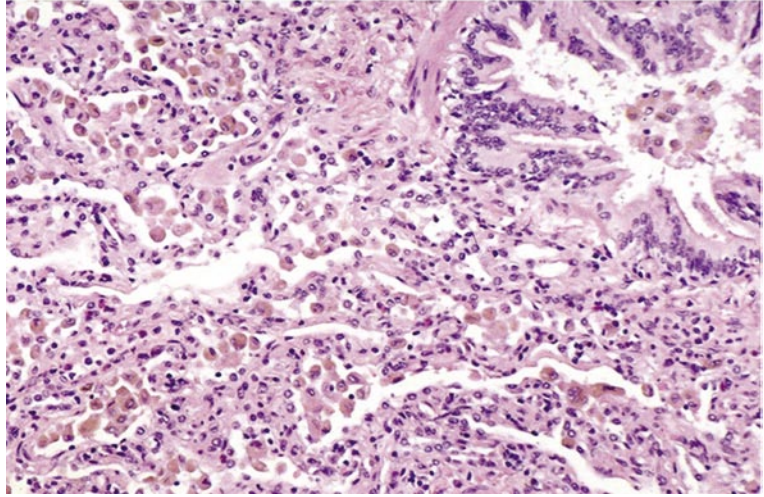
### ***Tabloul histologic***

Bronșiiolele respiratorii, ducturile alveolare și spațiile alveolare peribronșiolare conțin aglomerări de macrofage maronii, însoțite de un infiltrat submucos și peribronhiolar neuniform din limfocite și histiocite (*fig. 11.1, 11.2*). Pot fi prezente și celule mai puțin pigmentate cu o citoplasmă abundentă, dar care conțin obligator particule granulare galbene.



*Fig. 11.1*

Pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii.  
Fibroza peretelui bronhiolei, macrofage cu pigment brun în bronhiole și alveole.  
Colorație hematoxilină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.



*Fig. 11.2*  
Pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii.  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 20, ocular 7.

Fibroza peribronhială ușoară se extinde spre septurile alveolare, care sunt tapetate de pneumocite tip II hiperplaziate și epiteliu cuboidal de tip bronhiolar. Emfizemul centrolobular este frecvent.

#### **PNEUMONITA INTERȘTIȚIALĂ ASOCIATĂ CU BRONȘIOLITA RESPIRATORIE (RB-ILD)**

##### ***Semnele distinctive:***

- caracterul maculos al leziunilor morfologice cu dispoziția caracteristică bronhiolocentrică;
- infiltrația limfo-histiocitară a pereților bronhiolelor respiratorii și a interstițiului peribronhiolar;
- fibroza moderată a pereților bronhiolelor respiratorii cu extindere prin continuitate pe septurile alveolare adiacente;
- acumularea macrofagilor alveolari pigmențați în lumenul bronhiolelor respiratorii și al alveolelor adiacente peribronhiolare;
- absența unui proces inflamator interstițial sever;
- uniformitatea (omogenitatea) temporală a leziunilor morfologice

##### ***Nu sunt caracteristice:***

- fibroza interstițială masivă;
- focare fibroblastice;
- degenerarea „în fagure” a țesutului pulmonar;
- aglomerări difuze de macrofage alveolare



**Lichidul LBA** conține macrofage cu un grad variat de incluziuni caracteristice pigmentate: numeroși pigmenți galbeni, maronii sau negri (practic nu pot fi diferențiate de cele de la fumătorii fără RB-ILD). Absența acestor celule trebuie să orienteze spre un diagnostic alternativ. Este posibilă și o ușoară creștere a neutrofilelor.

### ***Modificările radiologice***

La o parte din pacienți cu RB-ILD (circa 15%) radiografia toracelui rămâne nemodificată, iar atunci când prezente modificările nu sunt specifice: îngroșarea pereților bronhiilor centrale și periferice, opacități "în sticlă mată" (60%).

Leziuni similare pot fi prezente la fumătorii asimptomatici, dar la pacienții cu RB-ILD ele sunt mult mai extinse.

La HRCT se evidențiază noduli centrolobulari cu limite neclare, focare de opacități în "sticlă mată", îngroșarea pereților căilor aeriene centrale și

**P** NEUMONITA INTERSTIȚIALĂ  
DESCUAMATIVĂ

Pneumonita interstițială descuamativă (DIP - *desquamative interstitial pneumonia*) este o afecțiune idiopatică rară, ce afectează preponderent fumătorii în a patra sau a cincea decadă a vieții, mai frecvent bărbații (raportul B:F de 2:1).

Originea acestui termen provine din tabloul histologic asemănător cu descuamarea celulelor epiteliale. Actualmente este recunoscut că aceste acumulări de celule reprezintă macrofagele intraalveolare.

Datorită similitudinilor histologice și asocierii frecvente cu tabagismul unii autori consideră DIP finalul RB-ILD.

### ***Etiopatogenie***

Factorul etiologic la maturi este considerat fumatul. La copiii cu DIP au fost raportate defecte în gena proteinei C a surfactantului (gena ABCA3).

### ***Tablou clinic***

Majoritatea pacienților prezintă debut lent (luni sau săptămâni) cu dispnee și tuse, care pot progresa până la insuficiență respiratorie. Hipocratismul digital se dezvoltă în aproximativ 50% cazuri. Manifestările clinice se pot ameliora sub corticoterapie și/sau la stoparea fumatului.

***Testele funcționale*** de obicei confirmă volume pulmonare normale sau o ușoară restricție, iar  $DL_{CO}$  este scăzută moderat. Reducerea  $SaO_2$  corelează cu severitatea afecțiunii și poate avea semnificație prognostică.

### ***Examenul de laborator***

Testele de rutină nu pot confirma pneumonita interstițială descuamativă însă pot contribui la excluderea altor forme de PID.

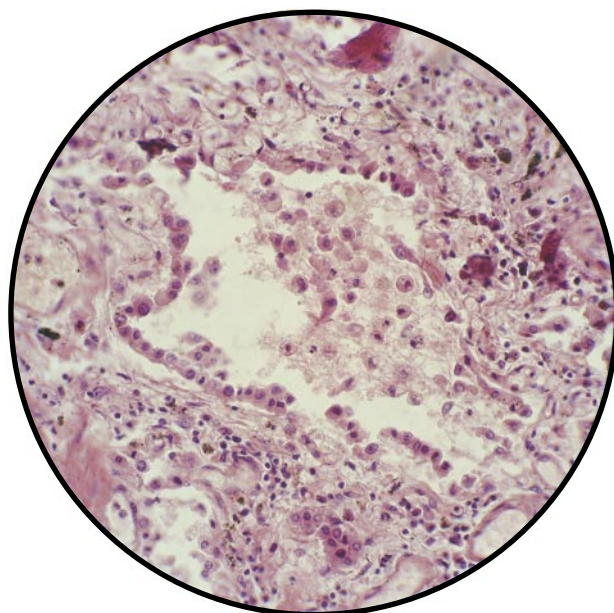
#### **PNEUMONITA INTERȘTIĂLĂ DESCUAMATIVĂ (DIP)**

##### ***Semnele distinctive:***

- acumularea uniformă în spațiile aerifere distale, în primul rând în alveole, a unui număr mare de macrofage alveolare pigmentate; pigmentul are culoare brună, conține fier și are aspect granular fin, prin ce diferă de hemosiderină, care se depozitează atât intra- cât și extracelular, granulele fiind mai mari; conglomeratele macrofagale sunt dense, compacte, pot conține ocazional celule polinucleate, eozinofile și limfocite;
- caracterul difuz, omogen al leziunilor morfologice (absența aspectului peștit);
- omogenitatea temporală a leziunilor morfologice;
- fibroza și îngroșarea moderată, uniformă a septurilor alveolare;
- proliferarea alveolocitelor de tip II;
- infiltrația limfoidă cu un număr neînsemnat de plasmocite în septurile alveolare

##### ***Nu sunt caracteristice:***

- fibroza severă a țesutului pulmonar;
- proliferarea țesutului muscular neted în pereții alveolelor;
- degenerarea „în fagure” a țesutului pulmonar;
- apariția focarelor fibroblastice și a pneumonitei organizante;
- aglomerări focale de eozinofile în infiltratul celular intraseptal



*Fig. 12.1*  
Pneumonită interstițială descuamativă.  
Acumulări de macrofage pigmentate în lumenul alveolelor.  
Colorație hematoxină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.

### ***Radiografia toracică***

Examenul radiologic toracic poate contribui la excluderea altor forme de pneumopatii interstițiale difuze.

Radiografia puțin sensibilă pentru decelarea DIP: este normală la 10-25% dintre pacienții cu biopsii "pozitive". Pot fi depistate opacități "în sticlă mată" cu predilecție în zonele inferioare și uneori periferice. Aceste opacități "în sticlă mată" pot fi însoțite de modificări nodulare sau granulare.

### ***Tomografia computerizată***

Pattern-ul HRCT în toate cazurile este de opacități "în sticlă mată" în focare (25%), localizate în zonele inferioare (70%), periferic (60%) și doar la circa 20% uniform și difuz. Opacitățile neregulate liniare și reticulare sunt observate frecvent, dar cu răspândire limitată. "Fagurele" se atestă în mai puțin de 1/3 cazuri, este peri-feric și limitat.

HRCT permite ghidarea prelevării bioptice.

La pacienții sub tratament modificările HRCT pot regresa parțial sau aproape complet. Progresarea opacităților "în sticlă mată" și a pattern-ului reticular este observată în aproximativ 20% cazuri.

### ***Lavajul bronhoalveolar***

Lichidul LBA conține multiple macrofage cu incluziuni caracteristice pigmentate - numeroase particule galbene, maronii sau negre. Poate fi sporit numărul neutrofilelor, eozinofilelor și limfocitelor.

***Biopsia pulmonară*** chirurgicală (tradițională sau videoasistată) demonstrează implicarea pulmonară difuză, uniformă, mai accentuată în jurul spațiilor respiratorii distale, cu acumulare intraalveolară de macrofage pigmentate (similare celor din RB-ILD). Septurile alveolare, îngroșate datorită unui infiltrat inflamator din plasmocite și ocazional eozinofile, sunt tapetate de epiteliu cuboid. Pot fi prezente aglomerări limfoide. Fibroza este de regulă neexprimată, doar cu o îngroșare ușoară sau moderată a pereților alveolari. Emfizemul pulmonar este prezent în majoritatea cazurilor. Spre deosebire de

*Capitolul XIII*

**P** NEUMONITA INTERSTIȚIALĂ  
LIMFOCITARĂ

Pneumonita interstițială limfocitară idiopatică (LIP - *lymphocytic interstitial pneumonia*) este o entitate histopatologică rară, caracterizată prin infiltrarea interstițiului (mai puțin a spațiului alveolar) cu limfocite, celule plasmatică și alte elemente limforeticulare.

Pentru prima dată descrisă de Carrington și Liebow în 1966 [21], LIP este o formă rară de pneumopatii interstițiale difuze la adult. LIP reprezintă o entitate din spectrul larg de patologii limfoproliferative ce pot afecta pulmonii.

Se observă o incidență sporită a LIP la copii, în special la cei cu SIDA.

LIP rămâne un subiect controversat. Astfel că mulți autori preferă să plaseze acest subtip la capitolul bolilor limfoproliferative, considerând că în multe cazuri LIP progresează către limfoame. Întrădevăr, în baza unui diagnostic histologic de rutină este foarte dificilă diferențierea LIP de limfoame, fiind necesar examenul imunohistochimic și molecular. A fost demonstrat că un număr mic de cazuri din LIP conduc spre malignizare.

Plămânul poate fi sediul primar al afectării într-un șir de boli limfoproliferative:

- LIP;
- pseudolimfom;
- granulomatoza limfomatoidă;
- granulomatoza și angiita limfocitară benignă;
- pneumonita interstițială cu celule plasmatic;
- limfom angioimunoblastic cu celule T;
- limfom pulmonar primar.

LIP reprezintă o proliferare benignă policlonală (frecvent a celulelor B mature) ce poate afecta plămânii difuz sau într-un proces localizat. Potențialul său de malignizare este slab definit. LIP focală pare a fi aceeași entitate cu pseudolimfomul pulmonar, având manifestări clinice și histologice similare.

### ***Etiologie***

Etiologia LIP este necunoscută. Peste 75% dintre pacienți au modificări ale proteinelor plasmatic. Disproteinemia mai frecvent este o gamapati policlonală, dar ocazional poate fi monoclonală. La copii se poate atesta hipogamaglobulinemia.

#### *Boli autoimune*

Ipoteza autoimună a etiologiei LIP este atractivă, afecțiunea fiind frecvent asociată cu procesele autoimune (în special, cele cu disproteinemie): anemia pernicioasă, artrita reumatoidă, LES, sindromul Sjögren, hepatita cronică activă și ciroza biliară.

Prezența complexelor imune este rar raportată la pacienții cu LIP.

Sindromul Sjögren se asociază cu LIP în 25% cazuri, frecvent cu o gamapati marcată, atât monoclonală, cât și policlonală. Peste 1% dintre pacienții cu sindrom Sjögren dezvoltă LIP pe parcursul vieții.

#### *Infecții*

Etiologia infecțioasă, în special virală, a LIP a fost suspectată prin creșterea marcată a incidenței LIP la persoanele HIV infectate, mai ales la copii. Virusul Epstein-Barr este asociat cu afecțiunile limfoproliferative la pacienții imunocompromiși.

**BOLI ASOCIATE CU PNEUMONITA INTERSTIȚIALĂ LIMFOCITARĂ**

***Autoimune* (39%)**

Sindromul Sjögren

LES

Artrita reumatoidă

Artrita idiopatică juvenilă

Tiroidita Hashimoto

Miastenia gravis

Anemia pernicioasă

Celiachia

Hepatita cronică activă

Ciroza biliară primară

***Stări imunodeficitare* (14%)**

HIV/SIDA

Diverse imunosupresii

Agamaglobulinemia

***Mixte***

Complicații ale transplantului de măduvă osoasă alogenică

Microlitiază alveolară pulmonară

Infecții (*Legionela*, *M. tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Chlamidia*)

Proteinoza alveolară pulmonară

***Idiopatice***

***Morfopatologie***

Diagnosticul LIP se stabilește în prezența infiltratelor interstițiale cu limfocite, celule plasmaticе și histiocite. Pot fi depistate granuloame necazeificate cu centre

**PNEUMONITA INTERSTIȚIALĂ LIMFOCITARĂ (LIP)**

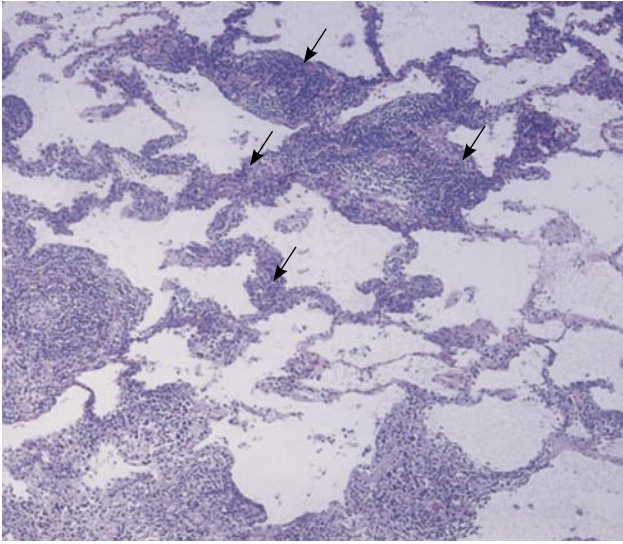
***Semnele distinctive:***

- infiltrația pronunțată a septurilor alveolare cu limfocite și plasmocite, cu formarea frecventă a agregatelor limfoide (a foliculilor limfoizi) în țesutul peribronhiolar;
- hiperplazia alveolocitelor de tip II;
- restructurarea morfologică și deformarea chistică a țesutului pulmonar;
- se pot întâlni granuloame limfoide solitare fără necroză centrală

***Nu sunt caracteristice:***

- infiltrația limfoidă a pleurei și septurilor alveolare (care este caracteristică pentru limfoame);
- pneumonia organizantă;
- granuloame cu necroză;
- implicarea în procesul inflamator a pleurei și a ganglionilor limfatici





*Fig. 13.1*  
 Pneumonită interstițială limfocitară.  
 Infiltrația limfoidă a septurilor alveolare (săgeți).  
 Colorație hematoxilină-eozină. Obiectiv 10, ocular 7.

germinative cu celule gigante. Infiltratele limfocitare ocazional apar de-a lungul bronhiilor și vaselor, mai frecvent fiind localizate pe traectul septurilor alveolare (*fig. 4.20, 13.1*). Odată cu progresarea bolii apar leziuni fibrotice cu "fagure" și micșorarea parenchimului pulmonar.

Trăsătura distinctivă dintre LIP și limfomul pulmonar este prezența infiltratelor cu celule B policlonale. Infiltrate cu predominarea celulelor T au fost demonstrate la pacienții HIV infectați, cu toate că nu este cunoscut un pattern celular clar.

Este foarte importantă stabilirea naturii benigne a procesului. Trăsături sugestive pentru transformarea malignă sunt distribuția bronhovasculară sau pe traiectul vaselor limfatice, monoclonalitatea, implicarea hilului pulmonar și pleurei, infiltrația peretelui bronșic și distrugerea arhitectonicii centrelor germinative.

### ***Manifestări clinice***

Prezentarea clinică rămâne rău definită.

Se întâlnește mai des la femei. Deși poate debuta la orice vârstă, mai frecvent este diagnosticată în decada a 5-a.

Mai puțin de 5% din pacienți sunt asimptomatici. Tusea (70% cazuri) și dispneea (60% cazuri) lent progresivă (luni-ani, până la 2 ani anterior diagnosticării) sunt cele mai frecvente simptome în LIP. Mai pot fi prezente pierderea ponderală (15%), febra (10%), durerile pleurale (5%), fatigabilitatea, artralgiile.

Crepitația poate fi decelată odată cu progresarea bolii. Peste 75% dintre bolnavi prezintă o anemie ușoară, disproteinemie cu hipergamaglobulinemie. Limfadenopatia este mai frecventă în cazurile asociate cu sindromul Sjögren, în care se pot observa și alte manifestări ale bolii de bază: hepatosplenomegalia, mărirea glandelor salivare, artrite.

**Lichidul LBA** pune în evidență multiple limfocite.

### ***Examenul radiologic***

La radiografia toracelui LIP prezintă diverse tipuri de leziuni: opacități reticulare bazal bilateral sau un pattern nodular. Infiltrarea spațiilor alveolare conferă un pattern mixt cu opacități interstițiale și alveolare. Bronhograma aerică poate fi observată în leziunile extinse, de tipul masei pulmonare. Imaginea în "figure de miere" apare în stadiile avansate.

HRCT permite aprecierea extinderii leziunilor pulmonare, evidențiază structura hilului și implicarea pleurei în proces. Opacitățile în "sticlă mată", nodulii centrolobulari și îngroșarea interstițiului sunt depistate des. Prezența chisturilor pulmonare este frecventă la pacienții cu LIP și nu este caracteristică pentru cei cu limfom. Îngroșările și colecțiile pleurale sunt rar întâlnite la pacienții cu LIP, iar prezența limfadenopatiei mediastinale și hilare este sugestivă pentru un proces malign.

### ***Tratament***

Corticosteroidii în monoterapie sau combinat cu alte preparate se utilizează în LIP simptomatic, deși eficacitatea lor nu a fost dovedită în trialuri controlate. Unii pacienți răspund la acest tratament, iar alții pot deceda spontan.

Doza optimă și durata tratamentului steroidian nu este cunoscută. A fost recomandată administrarea 0,75-1,0 mg/kg (nedepășind 100 mg/zi) într-o priză unică matinală timp de 8-12 săptămâni cu reevaluarea ulterioară a dozei. În caz de ameliorare, peste 6-8 săptămâni doza se reduce la 0,25 mg/kg și se menține la acest nivel 6-12 săptămâni. Sistarea precoce a tratamentului este o cauză relativ frecventă de recidive la pacienții ce au avut inițial un răspuns pozitiv.

**T** RANSPLANTUL PULMONAR  
ÎN PNEUMONITELE  
INTERSTITIALE  
IDIOPATICE

***Generalități***

Pneumonitele interstițiale difuze (PID) și, în mod special, fibroza interstițială difuză (FID) sunt afecțiuni, care duc la deces fără a exista foarte multe opțiuni terapeutice. Consensul *American Thoracic Society* (ATS)/*European Respiratory Society* (ERS) recomandă o combinație terapeutică corticoizi și azatioprină sau ciclofosfamidă [3], deși lipsesc studiile clinice, care demonstrează că aceste medicamente într-adevăr ajută. Supraviețuirea la 5 ani

de la diagnostic în formele de fibroză pulmonară idiopatică este de 30-50%.

Transplantul pulmonar reprezintă în acest context ultima [48] și singura opțiune terapeutică pentru FID, deși în ultimul timp bazate pe noi concepte patogenice se află în investigații o serie întregă de alți agenți terapeutici precum: acetilcisteina, interferon-gama 1b (cu efect de modulare a echilibrului  $Th_1/Th_2$ , efect direct antifibrotic), pirfenidone și GC 1008 (cu blocada și transformarea factorului de creștere *beta*), FG 3019 (cu blocada factorului de creștere al țesutului conjunctiv), imatinib mesilat (cu blocada factorului de creștere derivat din plachete), bosentan (cu blocada endotelinei), zileutin (cu blocada leucotrienelor), etanercept (cu blocada TNF- $\alpha$ ) și heparina (ca anticoagulare alveolară).

### *Istoric*

Procedeu inaugurat de Hardy în 1960, transplantul a fost prima dată rezervat hipertensiunii pulmonare primitive și de abia mai târziu a fost tentat la fibrozele aflate în stadii terminale.

Prima problemă a transplantului a fost vindecarea anastomozei bronșice în perioada postoperatorie imediată, dar adaptarea acestui procedeu și eliminarea corticoizilor a fost prima realizare, care a adus succesul transplantului unipulmonar (TUP) în 1983. Ulterior s-a dezvoltat și transplantul bipulmonar (TBP), mai ales după înțelegerea mecanismelor fiziopatogenice și progresele realizate în domeniul răspunsului imun [15], apărând astfel însă alte probleme precum numărul mare de candidați față de numărul mic de donatori, fapt care face în continuare ca mulți să decedeze așteptând această operație salvatoare.

În ultimii 20 de ani transplantul pulmonar a apărut ca o opțiune terapeutică recunoscută, care prelungește viața și ameliorează calitatea vieții la cei cu fibroză pulmonară în fază terminală și insuficiență respiratorie severă. Au apărut astfel programe de transplant și listele de așteptare au crescut progresiv. Dar au fost remarcate și punctate și factorii limitativi: lipsa de plămâni de la donatori, disfuncții legate de greafă, boli recurente ale grefei *etc.*

### *Date de morbiditate și mortalitate*

Transplantul pulmonar este singura terapie care prelungește supraviețuirea; la 5 ani supraviețuirea este de 40% [151]. Adesea adresarea acestor pacienți se face tardiv; așteptarea pe listă este de aproximativ 46 de luni. Dintre pacienții

**EXAMINAREA CANDIDAȚILOR PENTRU TRANSPLANTUL PULMONAR**

<i>Investigatii</i>	<i>Tipul de investigatie</i>
Teste de sânge	Numărătoare formulă, teste de coagulare, grupul sanguin, urea, electroliții, creatinina, glicemia, funcția hepatică, calciu și magneziu, profil lipidic, funcția tiroidei, statusul antigenului uman leucocitar, anticorpi reactivi
Radiologie	CT pulmonar și /sau radiografie, ecografie abdominală, scintigrafie ventilatie/perfuzie mai ales pentru transplantul unipulmonar
Studii functionale	Spirometrie, volume pulmonare și difuzie, presiunile inspiratorii și expiratorii maxime, gazometrie, testul de mers de 6 minute, ECG, ecografie, angiografie, osteodensitometrie, polisomnografie (pentru hipertensiunile pulmonare, insuficiența respiratorie și de cord drept)
Screening de infecție	Microscopie spută, cultură, antibiogramă, fungigramă, BK, Test Mantoux, urocultură, teste pentru Stafilococ auriu metilino rezistent, serologie pentru HIV, hepatita B și C, citomegalovirus, virus Ebstein Barr, Chlamidia Pneumoniae, Varicella Zooster
Screening malignități	Citologie de spută, Papanicolau, antigene specifice pentru prostată, mamografie, screening pentru sângerare ocultă fecale
Screening afecțiuni autoimune	Anticorpi antinucleari, anti-ADN, factor reumatoid, antineutrofilic citoplasmic, creatininkinaza, imunoglobuline
Screeninguri de evaluare a complianței	Chestionare
Alte consultații	Cotinică, profil psihologic, stomatologie, gastroenterologie, dermatologie, psihiatrie, nutriție, sociolog, fizioterapie, ORL

cu transplant pulmonar cei cu fibroză pulmonară au rata cea mai mare de deces (> 30% mor înainte de a ajunge la momentul transplantului) [117,151,160].

Dacă ne uităm pe ultimele date ale *International Society of Heart Lung Transplantation Registry Report* - 17% dintre transplanturile din lume sunt pentru fibroza interstițială difuză [157], iar fibrozele pulmonare datorate

bolilor sistemice ca de exemplu sclerodermia, sarcoidoza, histiocitoza X și limfangioleiomiomatoză sunt doar 4,4% din transplanturi. Rezultatele depind de afectarea sistemică (incluzând rinichiul din unele boli sistemice), de absența unor leziuni active de organ altele decât plămânul, dar de multe ori ele sunt anecdotice, chiar dacă sunt autori care au făcut transplant pulmonar și în cazul lupusului eritematos sistemic.

Înainte de descrierea pneumonitei interstițiale nespecifice (PIN) ca o afecțiune separată, durata medie de supraviețuire era de 5 ani. Se pare însă că aceștia au o evoluție benignă și un prognostic mai bun [13,31]. Dacă rămân doar cazurile de pneumonie interstițială uzuală (UIP) prognosticul este mai prost și durata de supraviețuire este de 3 ani din momentul diagnosticului [85].

Momentul ideal pentru a trimite un pacient cu PID la transplant este controversat, având în vedere cursul variabil al bolii și lipsa de măsuri de validare a factorilor prognostici. Lipsa răspunsului la tratamentul medical, agravarea desaturării induse la testul de efort, hipoxemia în repaus și o scădere susținută a capacității vitale sunt elemente, care se iau în considerare pentru realizarea transplantului pulmonar.

Transplantul unipulmonar este procedura standard cu bune rezultate [117,160]. Este rezonabilă indicarea transplantului chiar la momentul diagnosticului inițial. În consensul din 1998 s-a stabilit că chiar și pacienții cu simptome minimale să fie trimiși pentru o evaluare în vederea unui transplant pulmonar. Prognosticul sărac și rata mare a mortalității, cu un minim de credit de 3 luni acordat acestor pacienți aflați pe lista de așteptare au dus la această recomandare din consens. În momentul actual lista de așteptare în SUA a crescut la 46 de luni ceea ce depășește durata medie de supraviețuire din momentul diagnosticului [13,31,85].

### *Selecția pacienților*

#### *Aspecte legate de primitori*

Transplantul pulmonar este indicat la pacienții cu o afecțiune în stadiu terminal cu declin funcțional în ciuda unei terapii optimale, în cazul unor afecțiuni respiratorii cronice, care sunt rezistente la alte terapii medicale sau chirurgicale. Pacienții aflați în situații disperate nu sunt însă candidați buni pentru procesul de selecție. O parte din pacienți în momentul, în care intră în procesul de evaluare în vederea transplantului, resping această operație, doar 37% dintre ei ajungând pe lista de transplant; dintre aceștia 20% decedază în așteptarea unui donator [44].

Există obligator un proces de selecție, care ajută la identificarea pacienților cu un anumit potențial de complicare în stadii precoce, pentru a evita dezvoltarea unor variante terapeutice nerealistice și a economisi investigații ce nu sunt necesare.

Vârsta singură nu este un criteriu de eligibilitate, dar se știe că pacienții

mai în vârstă au o durată de supraviețuire mai scurtă datorită comorbidităților (boli cardiovasculare, cerebrale, malignități oculte *etc.*). De aceea trebuie să se țină cont de istoricul de fumător, vârstă, bolile coronariene *etc.*

După unele liste internaționale [15] adresarea la un centru de transplant se va face în următoarele situații :

- progresia bolii cu lipsa ameliorării funcției pulmonare sub corticosteroizi sau alte imunosupresoare;
- $DL_{CO} < 50-60\%$  din prezis;
- capacitatea vitală forțată  $< 60-70\%$  din prezis;
- hipoxemie de repaus sau hipertensiune pulmonară.

### ***Contraindicații***

*Contraindicațiile absolute* includ disfuncțiile renale sau hepatice, infecțiile extrapulmonare active, statusul de fumător activ sau consumator de alte substanțe (alcool, narcotice), boli neuromusculare progresive și afecțiuni maligne active în ultimii 2 ani (cu excepția carcinomului scuamocelular sau bazal al pielii) [44]. Se impun și intervale de 5 ani fără evenimente de la o tumoră renală extracapsulară, cancer de sân în stadiul II, cancer de colon stadializat mai sus decât nivelul Dukes A, melanom la nivel III sau mai sus. Este necesară, de asemenea, o investigație pentru o malignitate ocultă la vârstnici și o evaluare a nivelului antigenului carcinoembrionar; acesta poate fi la un nivel mai mare la fibrozele pulmonare idiopatice în stadii terminale fără a prezice nici supraviețuirea posttransplant, nici apariția unei malignități [44].

*Contraindicațiile relative* cuprind acele condiții medicale, care au impact pe termen lung și ar trebui tratate optim și bine controlate preoperator ca de exemplu: diabetul, hipertensiunea sistemică, ulcerul peptic *etc.*

Folosirea continuă a corticoizilor nu este o contraindicație, dar se impune tentativa de a întrerupe sau reduce doza sub 20 mg per zi de prednison. Osteoporoza este recunoscută ca un factor major de risc pentru fractura posttransplant și afectarea calității vieții la un posttransplantat pulmonar, impunând intervenții precoce înaintea operației pentru a păstra masa osoasă. De asemenea cei care au un index de masă corporală (BMI)  $> 25-30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$  sau  $< 18 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$  din cauza obezității morbide sau a cașexiei pot avea un risc de mortalitate postoperatorie crescut.

Selecția pacienților, care necesită suport mecanic ventilator invaziv sau oxigenare membranară extracorporeală, adaugă un grad de urgență pentru găsirea unui donor. Internarea într-un spital sau într-o unitate de terapie intensivă și folosirea anterioară a ventilației mecanice invazive [44] are o mortalitate posttransplant la 1 an și 5 ani mai mare. Ventilația noninvazivă pare o punte de preferat spre transplant.

Sunt puține date legate de transplantul la pacienții infectați cu virusul hepatitei B sau C sau cu HIV. Nu există în principiu boli semnificative he-

patice, cu prezențe ale virusului B sau C, care să fie considerate contraindicații absolute ale transplantului pulmonar, dar se impune supresia viremiei anterior actului chirurgical. În privința prezenței virusului imunodeficienței umane, deși majoritatea centrelor de transplant sunt precaute, prezența *per se* a infecției HIV nu are un impact negativ asupra rezultatelor transplantului [50]. Riscul de transmitere la personalul de îngrijire a HIV-ului este mai mic chiar decât pentru hepatita C. Totuși, nu se va face acest transplant la SIDA în fază terminală sau la cirozi.

*Candidații potențiali* trebuie să aibă o atitudine și o voință mare de a conlucra cu grupul terapeutic, care asigură transplantul. Cei care au afecțiuni psihoafective puțin controlate, incapacitatea de a înțelege complexitatea acestui act terapeutic, lipsa de complianță cu un regim medicamentos complex și o anamneză documentată de noncomplianță cu îngrijiri medicale, pot fi excluși, acestea fiind argumente solide pentru o contraindicație relativă [44].

### ***Aspecte legate de donatori***

Diminuarea numărului de donatori influențează, de asemenea, folosirea acestei metode chirurgicale. Pentru a depăși această barieră se apelează la donatori marginali, tehnici de tipul "*living lobar and split lung*" și folosirea unor donatori care erau "*nonheartbeating*".

Există un minim de criterii pentru donarea de organe, ca de exemplu [15]:

- pacientul îndeplinește toate criteriile de deces cerebral;
- absența malignităților și potențialului metastatic;
- absența sepsisului sau unor afecțiuni contagioase.

Iar criteriile doar pentru transplantul pulmonar sunt: lipsa unor boli pulmonare semnificative (atenție la cei cu astm ușor, cei cu pneumonie sau contuzie severă pe un plămân, care pot fi utilizați pentru transplantul unipulmonar; se mai impune un PaO<sub>2</sub> de 300 mm Hg la o concentrație a oxigenului inspirat de 100%).

Infuzia precoce cu vasopresină și menținerea stabilității hemodinamice este importantă, iar dopamina și dobutamina se va folosi doar în doze combinate de  $\leq 10 \mu\text{g}$  per kg per minut. Se va face o ventilație cu un volum pulmonar curent de 10-15 ml per kg corp cu un PEEP (*positive end expiratory pressure*) modest 3-5 cm H<sub>2</sub>O și o fracție de O<sub>2</sub> inspirat titrată pentru a menține o SaO<sub>2</sub> normală. Se mai face profilactic aspirație endotraheală, percuție, drenaj postural și inflații pulmonare manuale ocazionale o dată pe oră. Se investighează bacteriologic secrețiile mucopurulente pe fibrobronhoscop; un edem pulmonar



neurogenic tranzitoriu, care răspunde la resuscitare, nu se va exclude de la donarea de plămân sau cord.

### *Momentul transplantului*

#### *Recomandări generale*

De obicei, se recomandă transplantul când pacientul este simptomatic în timpul activităților zilnice iar supraviețuirea este prognosticată la 2-3 ani (NYHA clasa III sau IV) [122]. Șansa de a supraviețui în perioada de așteptare depinde de timpul de așteptare, de boala de bază, dar și de funcționarea sistemului de alocare a organelor de la donatori.

Timpul este mai lung pentru transplantul cord-plămân decât pentru transplantul unipulmonar, mai lung pentru femeile de statură mică decât pentru pacienții înalți și, de asemenea, mai lung pentru cei, care au grupe de sânge altele decât AB. Se mai lungește acest timp de așteptare în cadrul unor programe de transplant mai mari competiționale din punct de vedere al patologiei, iar pacienții cu fibroză interstițială difuză, ca și cei cu mucoviscidoză sau cu hipertensiune pulmonară idiopatică, au din același motiv o durată de supraviețuire pe listele de așteptare mai scurtă. Se reconfirmă astfel, având în vedere dificultățile de prognosticare a supraviețuirii și mortalitatea crescută pe listele de așteptare a fibrozelor interstițiale, că recomandarea de transplant se face prea târziu în evoluția acestei boli [44].

Se încearcă o prioritizare pe lista de așteptare a fibrozelor interstițiale difuze în căutarea realizării unei echități de așteptare pe lista de transplant. Acesta este motivul pentru care de exemplu în *United Network for Organ Sharing* din SUA pacienții cu această boală primesc un bonus de 3 luni la momentul înregistrării pe lista activă [122]. Este bine ca ei să fie plasați pe listă precoce (facilitează pe de o parte metodologia de management a bolii, de acceptare psihologică a actului, crește șansa de supraviețuire și diminuează trauma și stresul ca și anxietatea unui pacient care ar fi grav bolnav, dar pe de altă parte poate influența și rata posttransplant, având în vedere că întârzierile fac ca pacientul să fie total dependent, legat de spital, malnutrit, debilitat). În loc de a avea un pacient cu asistență mecanică ventilatorie, echipa multidisciplinară de transplant se poate astfel concentra pe controlul unor factori de risc specifici în perioada pretransplant. Așteptarea "pasivă" este înlocuită cu prescrierea "activă" a terapiei desemnate să optimizeze timpul utilizat în așteptarea operației. Ce este mai important este însă faptul că o adresare la timp a pacientului duce la beneficii

în domeniul supraviețuirii, care sunt mai mari decât în cazul celor, la care nu se aplică această procedură. Pentru mulți pacienți încă acest transplant este o metodă paliativă și nu o cură definitivă.

### *Factori de risc*

Există o serie de comorbidități, care cresc riscul de mortalitate la 1-5 ani, ca de exemplu [15]: bolile cardiace congenitale, retransplantul, dependența de ventilator, totala dependență în cazul activităților zilnice, spitalizarea sau aflarea în servicii de terapie intensivă, sarcoidoza, vârstă avansată, BMI primitor  $\geq 30$ , greutatea primitor  $\leq 40$  kg, bilirubina  $\geq 50$  mg per litru etc.

### *Investigații preoperatorii*

Chestionarul de calitate a vieții SF-36 este un instrument sensibil de evaluare pentru fibrozele pulmonare idiopatice la pacienții, care sunt pregătiți pentru transplant. Astfel se poate determina severitatea bolii, simptomatologia clinică și disfuncția funcțională. Corelația dintre PaO<sub>2</sub> și SF-36 sugerează că trebuie adăugată o întrebare legată de dispnee pentru a avea o imagine completă a chestionarului de calitate a vieții [61].

### *Tipuri de intervenții*

Există această dispută între adepții transplantului unipulmonar și cei ai intervenției cu greafă bilaterală. Un studiu pe pacienții peste 60 de ani [120] a arătat că supraviețuirea la primul lot față de al doilea este comparabilă, sugerând că această ultimă procedură nu este un predictor al mortalității în acest grup. Și un alt studiu legat de fibroza pulmonară idiopatică ajunge la aceeași concluzie fără a prefera una sau alta din tipurile de intervenții [104].

În schimb factori independenți, care se asociază cu mortalitatea, au fost găsiți la cei care aveau fibroză pulmonară idiopatică și la cei care aveau la activ 20 de pachete per an de țigări. Un alt criteriu folosit pentru a indica transplantul bilateral față de cel unilateral este vârsta primitorului sub 50 de ani. Un studiu al lui *United Network for Organ Sharing* a demonstrat că pentru pacienții sub 60 de ani cea mai bună supraviețuire se realizează cu transplantul unilateral versus cel bilateral, fapt care contravine indicației de până acum de transplant bipulmonar la primitorii tineri [103].

### *Prognostic*

Supraviețuirea este dependentă de vârstă și prognosticul în subgrupele de pacienți, care sunt candidați la transplant, este superior la cei cu vârste sub 50 de ani (cu o durată medie de supraviețuire de 116 luni) față de cei între 50 și 60 de ani, la care media este de 63 de luni [77].

Se încearcă permanent identificarea unei minorități de pacienți cu prognostic mai bun, care să supraviețuiască 5-10 ani după punerea diagnosticului fără transplant.

Tradițional CVF și  $DL_{CO}$  sunt utilizați ca parametri ce indică necesitatea unui transplant. O limită de 60-70% pentru CVF și 50-60% pentru  $DL_{CO}$  sunt indicatori de prognostic prost [119,152]. Dar date care să ateste utilitatea CVF ca indicator sau al altui parametru singular sunt insuficiente și imperfecte [152].

Alți factori, care influențează prognosticul sunt: sexul, statusul de fumător, prezența degetelor hipocratice, modificări seriate ale markerilor ca CVF,  $DL_{CO}$ , VEMS/CVF, unii biomarkeri, prezența hipertensiunii pulmonare, desaturarea la efort, prezența focarelor fibroblastice pe biopsiile pulmonare și anumite caracteristici la examenul CT [42,45,142,161]. Unii dintre acești factori, anumite criterii clinice specifice, scoruri radiologice, trăsături patologice și criterii fiziologice au fost încorporate în modele de supraviețuire [108,161]. Criteriile fiziologice în cadrul unui index fiziologic compozit se corelează bine cu supraviețuirea mai bine decât orice parametru funcțional individual [161]. Din datele colectate s-a descoperit că un  $DL_{CO}$  sub 39% din prezis împreună cu un scor de fibroză de 2,25 pe un CT cu înaltă rezoluție au o sensibilitate și specificitate de 82% și respectiv 84% [125].

Un alt element prognostic important îl constituie împărțirea pacienților pe CT cu înaltă rezoluție în forme de UIP care histologic sunt tipice și cei care sunt atipici. Cei, care sunt clasici ca UIP, au o durată de supraviețuire de aproximativ 2 ani, iar cei atipici sau cu NSIP au o durată de 5,76 ani [39].

Cei care la testul la efort, testul de mers de 6 minute desaturează [83] < 89% au o durată de supraviețuire la 4 ani de 34,5% versus 69% pentru cei care nu desaturează. Pacienții însă trebuie să ajungă pe lista de transplant înainte ca ei să aibă hipoxemie în repaus deoarece s-a demonstrat că altfel există un risc mare de deces.

Doar 11-19% din fibrozele interstițiale difuze se ameliorează la 6 luni și 2/3 din aceștia supraviețuiesc la 5 ani [26,38] și practic ulterior sunt scoși de pe lista de transplant; 30% manifestă o deteriorare spirometrică la 6 luni cu un prognostic prost la 6 luni de la prima prezentare [26], dar chiar și cei 10% care-și mențin valorile CVF sunt cu risc de deces prin această boală, deoarece se atestă faptul că pacienții mor înaintea manifestării unei reduceri semnificative a acestor nivele de CVF (stabilitatea indexului spirometric nu trebuie privită ca o stabilitate a bolii).

Câteva elemente pot contribui la discrepanțele în evaluarea factorilor

predictivi ca de exemplu: eterogenicitatea acestei boli, perioada care a trecut înainte de stabilirea diagnosticului, tratamente medicale adiționale, modul de diagnostic cu efectuarea unor biopsii chirurgicale pulmonare sau cu efectuarea unor investigații clinice și a unei CT cu înaltă rezoluție și neincluderea celor foarte bolnavi sau care erau considerați cu risc prea mare de complicații la anestezie sau în timpul intervenției chirurgicale.

Pentru PIN, pentru prima dată descrisă în 1994, și care avea o rată de mortalitate de doar 11% și unde rata de supraviețuire este peste 5 sau 10 ani, adică mai bună decât posttransplant, trebuie identificate condițiile de eterogenitate care dictează riscul de progresie a bolii sau de deces (asociere cu boli de colagen, expuneri diferite, leziuni difuze alveolare sau cu UIP). Coexistența UIP cu NSIP se atestă în 12,5-25% din cazuri și atunci prognosticul este mai apropiat de cel al UIP.

Grupul de NSIP varianta celulară are o supraviețuire de 100% la 5 și 10 ani, dar forma este de 3 ori mai rară decât forma fibrotică. Cei care au un  $DL_{CO}$  sub 35% din prezis și/sau o scădere a acestui indicator de mai mult de 15% din prezis au supraviețuiri similare cu UIP la 2 ani. La aceștia o desaturare la testul de mers sub 89% aduce o rată de supraviețuire de 65,6% la 4 ani [83].

Pentru forma de fibroză interstițială idiopatică rata de supraviețuire posttransplant (majoritatea fiind unilaterale) a fost de: 79.4% la un an, 63.5% la 2 ani, și 39% la 5 ani. O analiză multivariată a arătat că se reduce astfel riscul de deces cu 75%, fapt care arată că acest tip de intervenție este din acest punct de vedere totuși superior celui realizat prin terapie medicamentoasă [151].

Majoritatea studiilor arată că atunci când se vorbește de factorii de predicție ai supraviețuirii nu se va folosi un singur factor și decizia nu se va lua pe baza unui singur factor. Se recomandă mai mulți clasificați pe categorii ca de exemplu: cei clinici (calitatea vieții, rata infecției, spitalizările în unități de terapie intensivă, necesarul de oxigen, pierderea în greutate *etc.*) sau cei de laborator ( $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ) și unii funcționali (ca spirometria, ecocardiograma, testul de efort).

Acest lucru se poate vedea și din rezultatele contradictorii legate de influența hemodinamicii și a funcției respiratorii asupra supraviețuirii. Astfel unii autori [143] afirmă că cel mai bun predictor este la cei sub 65 de ani o combinație între procentul din valoarea prezisă și scorul de fibroză apreciat pe CT-ul de înaltă rezoluție, iar alții nu consideră capacitatea de difuziune un factor predictiv independent. Prezența hipertensiunii pulmonare la 45% dintre fibrozele pulmonare se corelează cu supraviețuirea (cei cu valori peste 50 mm Hg au o rată de supraviețuire mai proastă [18]).

Cu toate progresele reale legate de cuantificarea supraviețuirii există și un grup de pacienți imprevizibili, la care se raportează o scurtare a timpului de la instalarea simptomelor până la deces datorită progresiei rapide a bolii.

### ***Complicații preoperatorii***

Pacienții de pe lista de așteptare mor adesea nu atât prin trecerea lor tardivă pe această listă, cât prin declinul accelerat funcțional.

### ***Complicațiile intraoperatorii***

Ca frecvență a complicațiilor intraoperatorii pe primul loc este sindromul de reperfuzie (47%), apoi - instabilitatea hemodinamică (41%), aritmiile (24%) și hipertensiunea pulmonară (15%) cu exitus secundar sindromului de reperfuzie [158].

### ***Complicații postoperatorii***

Transplantul pulmonar a fost imaginat în ultimii 15 ani ca o opțiune terapeutică pentru forme de boală aflate în stadii avansate, dar supraviețuirea posttransplant de 65-70% la un an și 40% la 5 ani rămâne sub cea din BPOC sau mucoviscidoză.

Multe din complicațiile posibile postoperatorii sunt: edemul de reimplantare, infecția, reacția de respingere, complicațiile bronșice, iar una din complicațiile tardive o reprezintă bronșiolita obliterantă. Cu toate aceste complicații, rata de supraviețuire a celor transplantați este mai mare față de cei aflați pe lista de așteptare. Cea mai obișnuită complicație postoperatorie întâlnită a fost infecția (56%), reacția de respingere (45%), și insuficiența hepatică (20%) cu o mortalitate totală de 24%. În ciuda progreselor considerabile, septicemia este singura complicație care amenința din punct de vedere a semnificației statistice pacientul transplatat fiind un predictor pentru un prognostic prost în perioada de recuperare posttransplant [158].

### ***Complicațiile majore postoperatorii***

#### ***Complicațiile de reperfuzare***

Disfuncțiile precoce ale transplantului apar în 15-20% cazuri.

Problemele de reperfuzie reprezintă cea mai frecventă cauză de mortalitate precoce și staționare prelungită în unitățile de terapie intensivă.

Un rol în aceste complicații îl are: păstrarea necorespunzătoare a organului donat, prelungirea timpului ischemic sau o patologie a plămânului donat nesuspectată la momentul recoltării (contuzia, aspirația). Problemele de reperfuzare caracteristice, care apar în primele ore posttransplant, sunt: edemul pulmonar și leziunile progresive pulmonare, până la leziunea alveolară difuză (DAD), care necesită suport ventilator și chiar oxigenare membranară extracorporeală [86]. Progresul

mijloacelor de păstrare (păstrarea în soluții bogate în potasiu, adăugarea de oxid nitric la soluția inhalată sau de spălare, cu scăderea presiunii în artera pulmonară, inhalarea de prostaciclină, circulația extracorporeală, spălarea vasculară ante- și retrogradă cu o distribuție mai uniformă a soluției și o răcire superioară a produsului, evitarea hiperinflației piesei transplantate, reperfuția controlată în combinație cu depletizarea leucocitară) au redus acest tip de complicații.

Pentru tratamentul ischemiei și a leziunilor de reperfuție se folosesc diureza și suportul ventilator maximal cu rezolvări la 24-48 ore.

### *Complicațiile de căi aeriene*

Complicațiile bronșice anastomotice nu mai sunt atât de frecvente deoarece s-au ameliorat tehnicile de păstrare a piesei de la donator, tehnicile chirurgicale și managementul perioperator. Incidența complicațiilor este de 4% și pot fi evitate prin debridări conservative a căilor aeriene. De multe ori aceste necroze de căi aeriene sau dehiscente se vindecă spontan. În alte cazuri se folosesc stenturi pentru stricturile malacice și fibroase [86].

### *Infecțiile*

Infecțiile bacteriene sunt cele mai frecvente, în perioada precoce post-transplant, ele rămânând cauză primară de mortalitate. De obicei, colonizarea se face cu germenii, pe care îi întâlnim frecvent la plămânul de donator sau la cel de primitor, dar și cu cei, care populează mai des spitalele sau secțiile de terapie intensivă.

Se pot folosi selecțiile din ghiduri pentru un tratament empiric cu testarea ulterioară (dacă este nevoie) a sensibilității [86].

Citomegalovirusul (CMV) este cea mai frecventă infecție postoperatorie (în 13-75% din cazuri), în funcție de prezența profilaxiei și definiția acestei infecții. De obicei, primitorii care sunt CMV-negativi și primesc plămâni CMV-positivi au riscul cel mai mare de a avea infecții primare severe cu risc letal. În aceste cazuri se poate administra profilactic ganciclovir i.v. ( $5\text{ mg}\cdot\text{kgcorp}$  pe zi), de obicei, debutându-se tratamentul la 7-14 zile după transplant [86]. Se mai folosesc produse leucocitare sărace sau produse de sânge CMV negative. Pentru infecțiile cu CMV, se pot administra 14-21 zile i.v. ganciclovir ( $5\text{ mg}\cdot\text{kgcorp}$  pe zi în două prize.). Dozele se vor ajusta în funcție de leucopenie și disfuncția renală. Alte produse cu indicație profilactică sau pentru a preveni recidivele aflate în studiu sunt: valganciclovir (un derivat oral de ganciclovir cu o biodisponibilitate crescută).

Infecțiile fungice sunt și ele probleme majore, care apar ca niște complicații precoce sau tardive posttransplant. *Candida albicans* poate fi adesea de colonizare, dar și invazivă, iar speciile de *Aspergillus* pot fi și ele la fel; prezența lor trebuind să fie luată serios în considerație. La cei cu transplant unipulmonar un rezervor potențial este plămânul nativ, iar amfotericina este

antifungicil de elecție. Candidozele se tratează în cure prelungite cu combinații dintre amfotericine sistemice sau inhalatorii și fluconazol, la care unele specii sunt deja rezistente [86].

#### *Rejetul sau reacția de respingere a grefei*

Rejetul acut este una din cele mai frecvente complicații - majoritatea primitorilor au avut cel puțin un episod în primul an.

Caracterizarea reacției de respingere bazată pe criterii histologice bioptice (cu expresia preponderent a infiltrației perivasculare și interstițiale și infiltrare de celule mononucleare) și pe coexistența inflamației de căi aeriene, sub formă de bronșită limfocitară/bronșiolită (cu disfuncții cronice ale plămânului transplantat caracterizat prin prezența bronșiolitei obliterante) a fost făcută de *Lung Rejection Study Group* în 1990 cu o revizie în 1995.

Având în vedere că frecvența și severitatea episoadelor acute de respingere merge cu dezvoltarea bronșiolitei cronice, detectarea din pripă a acestei reacții acute de respingere și tratamentul precoce poate duce la reducerea disfuncției cronice pe plămânul transplantat [86].

Criteriile clinice pentru diagnostic ca de exemplu: dispneea, febra mică, infiltratele perihilare, leucocitoza, hipoxia și răspunsul la dozele i.v. de corticoizi sunt, din păcate, nespecifice. De aceea "gold" standardul rămâne biopsia transbronșică, iar supravegherea profilactică prin efectuarea repetitivă a acestei biopsii este cea mai bună strategie pentru moment, chiar dacă este controversată.

Se mai folosesc pentru prevenție sau ca tratament precoce terapii de inducție cu agenți citolitici și blocați de receptor de interleukină-2.

Pentru regimurile imunosupresoare de menținere lucrurile nu sunt la fel de clare; inhibitorii de calcineurină sunt folosiți la aproape toți pacienții. În primul an 60% din pacienți primesc ciclosporină și 40% tacrolimus. În aceeași perioadă peste 50% din pacienți primesc azatioprină și 40% mycophenolate mofetil. Adesea se apelează la trecerea de la ciclosporină la tacrolimus în cazul unei toxicități a primului produs sau a apariției unor episoade de rejeț în ciuda medicației inițiale. Rolul unor agenți mai noi ca sirolimus sau rapamycina și a unui derivat de rapamycin numit everolimus este încă în curs de a fi definit [86].

Obiectivele managementului reacției acute sunt: stăpânirea problemei acute și reducerea frecvenței episoadelor ulterioare. Terapia convențională este metilprednisolon i.v. la doze de 10-15 mg per kilogram corp pentru 3-5 zile. Se produce o rezoluție adesea a infiltratelor perivasculare, pe când inflamația centrată pe căile aeriene rămâne refractară la terapie. Se prescrie de aceea

steroizi orali pentru 2-3 săptămâni.

Se impune și o monitorizare a nivelelor plasmatiche de imunosupresoare, o supraveghere a medicațiilor asociate, mai ales pentru noile medicații care activează pe calea enzimatică citocrom P<sub>450</sub>, dar și a terapiei asociative, care potențează metabolismul calcineurinelor inhibitorilor (de exemplu, dilantin, rifampicin și nafcilin) [86].

### *Sindromul de bronșiolită obliterantă*

Reprezintă obstacolul cel mai important pentru succesul pe termen lung al transplantului. El marchează o scădere tardivă a VEMS-ului de la nivelul post-operator, fapt care se atribuie rejetului acut, infecției sau obstrucției mecanice datorată complicației anastomotice. Se cunoaște mai bine mecanismul celular al bronșiolitei, dar fără o răsfrângere în partea de tratament deoarece lipsesc în continuare modelele experimentale.

Este o complicație frecventă raportându-se prezența sa la 1 an, 3 ani și 5 ani după transplant în 82, 42 și respectiv 25% din cazuri [86]. Cauzele sindromului de bronșiolită obliterantă nu sunt clare, atât mecanismele aloimune, cât și cele non aloimune fiind importante, dar este clar că prezența sa este legată de frecvența episodelor severe și acute de rejet. Incidența mai mare este în:

- cazul bolii de reflux gastroesofagian și există ameliorări ale acestui sindrom dacă pacientul face fundoplicatura;
- a donatorilor care au murit cu leziuni traumatice ale creierului față de cei cu leziuni netraumatice;
- iar în formele de emfizem la transplantul unilateral față de cel bilateral.

O soluție definitivă pentru rejetul cronic în viitor poate veni de la dezvoltarea unor strategii, care să promoveze toleranța imună sau acceptarea permanentă a grefei de către gazdă fără imunosupresie.

O recentă observație făcută de Nathan și colab. în 2003, care afirma că embolismul pulmonar după transplantul pulmonar în cazul fibrozei pulmonare idiopatice este o complicație frecventă, a fost intrigantă, dar există și alte opinii, care sugerează că această afecțiune este pe un status trombofilic (explicat de leziunea endotelială ce apare în această boală, o predispoziție la tromboză, hipercoagulabilitate - dovedită de prezența anticorpilor antifosfolipidici) [60].

Se știe că fibroza pulmonară idiopatică reprezintă a doua indicație pentru transplantul pulmonar cu o mortalitate la 90 de zile de 22%, iar hipertensiunea pulmonară poate crește riscul de a dezvolta o complicație precoce posttransplant



prin câteva mecanisme [162]. Un studiu al *International Society for Heart and Lung Transplant Registry* pe 830 pacienți a demonstrat că hipertensiunea și transplantul bilateral sunt factori de risc care cresc mortalitatea în a 90-a zi posttransplant.

O altă problemă postoperatorie o reprezintă, mai ales în cazul transplantului unipulmonar, evoluția ulterioară a fibrozei interstițiale. Asocierea ciclosporinei la un regim cu corticoizi și azatioprină nu aduce o ameliorare pe plămânul nativ al primitorului, fibroza progresând, fapt dovedit cu ajutorul tomografiei computerizate cu înaltă rezoluție [159].

Dintre complicațiile neinfecțioase în afara celor care implică anastomoza bronșică (stenoză, dehiscentă *etc.*) se mai pot întâlni: disfuncții de nerv frenic, leziuni de vag sau altele cu apariție tardivă ca: o serie de afecțiuni limfoproliferative, alte boli maligne, nefrotoxicitatea, hipertensiunea sistemică, hiperlipidemia, osteoporoza, complicațiile gastrointestinale, recidive ale bolii pulmonare (mai ales în cazul sarcoidozei).

Există și o grupă de complicații legate de plămânul nativ în cazul transplantului unipulmonar ca de exemplu: tulburări de ventilație-perfuzie, hiperinflație, distensie de bule, pneumotorax, infecții și sindromul de bronșiolită obliterantă [15].

### ***Reabilitarea***

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adler KB, Low RB, Leslie KO, et al. Contractile cells in normal and fibrotic lung. *Lab Invest* 1989;60:473.
2. Akamine A, Raghu G, Narayanan AS. Human lung fibroblast subpopulations with different C1q binding and functional properties. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;6:382.
3. American Thoracic Society and European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;165:277-304.
4. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement; American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society International (ERS). *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:646-64.
5. Ashitani J, Mukae H, Taniguchi H, et al. Granulocyte-colony stimulating factor levels in bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic. *Thorax* 1999;54:1015.
6. Bankier A, Gevenois PA. Imaging. *European Respiratory monograph*, 2004, 355 p.
7. Basset F, Ferrans VJ, Soler P, et al. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986;122:443.
8. Bateman ED, Turner-Warwick M, Adelman-Grill BC. Immunohistochemical study of collagen types in human foetal lung and fibrotic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1981;36:645-53.
9. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating centres. *Am J Epidemiol* 2000;152:307-15.
10. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-8.
11. Beeh KM, Beier J, Haas IC, et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19:1119.

12. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986;314:1343-7.
13. Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
14. Blewett CJ, Bennett WF, Miller JD, et al. Open lung biopsy as an outpatient procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1113-5.
15. Boe J, Estenne M, Weder W. Lung transplantation. *European Respiratory monograph*, 2003, vol.8, monograph 26.
16. Botnaru V, Margine D. Pneumonitele interstițiale difuze. În: *Semiologia radiologică a toracelui sub redacția Botnaru V. Chișinău* 2005, p.165-71.
17. Botnaru V, Panfil L, Cojocaru S. Pneumopatii interstițiale difuze. În: *Bolile aparatului respirator sub redacția Botnaru V. Chișinău* 2001, p.509-59.
18. Bouros D, Antoniou KM. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005;26:693-703.
19. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, et al. Acute interstitial pneumonia. *Eur Resp J* 2000;15:412-8.
20. Carnochan FM, Walker WS, Cameron EW. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 1994; 49:361-3.
21. Carrington BC, Liebow AA. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Am J Pathol* 1966;48:36.
22. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-9.
23. Cherniack RM, Colby TV, Flint A, et al. Quantitative assessment of lung pathology in idiopathic pulmonary fibrosis. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:892.
24. Chilosi M, Poletti V, Zamo A, et al. Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2003;162:1495.
25. Cohen AJ, King TE Jr, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1670-5.
26. Collard HR, King TE, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168,538-42.
27. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:422-46.
28. Cosgrove GP, Brown KK, Schiemann WP, et al. Pigment epithelium-derived factor in idiopathic pulmonary fibrosis: a role in aberrant angiogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:242.
29. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-72.

30. Daniil Z, Gilchrist FC, Marciniak SJ, et al. The effect of lung biopsy on lung function in diffuse lung disease. *Eur Respir J* 2000;16:67–73.
31. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:899-905.
32. Davies HR, Richeldi L, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD003134.
33. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, et al. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993;122:103.
34. Doherty DE, Hirose N, Zagarella L, et al. Prolonged monocyte accumulation in the lung during bleomycin-induced pulmonary fibrosis. A noninvasive assessment of monocyte kinetics by scintigraphy. *Lab Invest* 1992; 66:231.
35. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1410.
36. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP 3rd, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110:278-82.
37. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722-7.
38. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168,543-8.
39. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003;58:143-8.
40. Flint A, Martinez FJ, Young ML, et al. Influence of sample number and biopsy site on the histologic diagnosis of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1605– 8.
41. Fries KM, Blieden T, Looney RJ, et al. Evidence of fibroblast heterogeneity and the role of fibroblast subpopulations in fibrosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:283.
42. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157,1063-72.
43. Giri SN, Hyde DM, et al. Effect of antibody to transforming growth factor-b on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax* 1993; 48:959.
44. Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J* 2003;22:845-52.

45. Greene KE, King TE, Kuroki Y, et al. Serum surfactant proteins-a and -d as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19:439-46.
46. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991;179:123-32.
47. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001;345:517.
48. Günther A, Markart P, Eickelberg O, et al. Pulmonary fibrosis - a therapeutic dilemma? *Med Klin (Munich)* 2006;101(4):308-12.
49. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, et al. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2005;79:2172-9.
50. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.
51. Hamman L, Rich A. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944;74:177-212.
52. Harasawa M, Fukuchi Y, Morinari H. *Interstitial pneumonia of unknown etiology*. Tokyo: University of Tokyo Press; 1989.
53. Haslett C, Shen AS, Feldsien DC, et al. <sup>111</sup>Indium-labeled neutrophil migration into the lungs of bleomycin-treated rabbits assessed noninvasively by external scintigraphy. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:756.
54. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:833-8.
55. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193-6.
56. Inoue Y, King TE Jr, Barker E, et al. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:765-77.
57. Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiological approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:670-5.
58. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002;110:341.
59. Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992;102:715-9.
60. Jankowich MD. Idiopathic pulmonary fibrosis in transplantation. *Chest* 2003;124:2404-5.
61. Jastrzbski D, Kozielski J, Bana A, et al. Quality of life during one-year observation of patient with idiopathic pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2005;56 (supp 4):99-105.

62. Jiang D, Liang J, Hodge J, et al. Regulation of pulmonary fibrosis by chemokine receptor CXCR3. *J Clin Invest* 2004;114:291.
63. Jordana M, Schulman J, McSharry C, et al. Heterogeneous proliferative characteristics of human adult lung fibroblast lines and clonally derived fibroblasts from control and fibrotic tissue. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:579.
64. Kallenberg CG, Schilizzi BM, Beaumont F, et al. Expression of class II major histocompatibility complex antigens on alveolar epithelium in interstitial lung disease: relevance to pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol* 1987;40:725-33.
65. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003;112:1776.
66. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-47.
67. Katzenstein AL, Meyers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathological classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15.
68. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. To biopsy or not to biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:185-9.
69. Katzenstein AL, Myers JL. Nonspecific interstitial pneumonia and the other idiopathic interstitial pneumonias: classification and diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1-3.
70. Katzenstein AL, Zisman DA, Litzky LA, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1567-77.
71. Khalil N, O'Connor RN, Flanders KC, et al. TGF- $\beta$  1, but not TGF- $\beta$  2 or TGF- $\beta$  3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14:131-8.
72. Khalil N, O'Connor RN, Unruh HW, et al. Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor- $\beta$  in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;5:155-62.
73. Khalil N, Parekh TV, O'Connor R, et al. Regulation of the effects of TGF- $\beta$  1 by activation of latent TGF- $\beta$  1 and differential expression of TGF- $\beta$  receptors (T $\beta$ R-I and T beta R-II) in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2001;56:907-15.
74. Kim TS, Lee KS, Chung MP, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 1998;171:1645-50.
75. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1025.
76. King TE Jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1993;14:693-8.

77. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171-81.
78. Kitaichi M. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102:44-9.
79. Kitaichi M. Pathologic features and the classification of interstitial pneumonia of unknown etiology. *Bull Chest Dis Res Inst Kyoto Univ* 1990;23:1-18.
80. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad N, et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1140 –5.
81. Kuhn C 3rd, Boldt J, King TE Jr, et al. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1693.
82. Kuhn C, McDonald JA. The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am J Pathol* 1991;138:1257.
83. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, 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.
84. Lasky JA, Ortiz LA. Antifibrotic therapy for the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci* 2001;322:213-21.
85. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:531-7.
86. Lau CL, Patterson GA. Current status of lung transplantation. *Eur Respir J* 2003;22:57S-64S.
87. Laurent GJ. Rates of collagen synthesis in lung, skin and muscle obtained in vivo by a simplified method using [3H] proline. *Biochem J* 1982;206:535.
88. Lay CK, Wallace WD, Fishbein MC. Histopathology of pulmonary fibrotic disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:613-22.
89. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:1600 –5.
90. Liebow AA, Smith DE. New concepts and entities in pulmonary disease. In: von Liebow AA, ed. *The lung*. Baltimore:Williams & Wilkins;1968:27-45.
91. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965;39:369.
92. Liebow AA. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975;8:1-31.
93. Lynch DA, Travis WD, Muller NL, et al. Idiopathic Interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005;236:10-21.

94. Martin TR. Overview of cytokine networks in lung injury. In: Pratter MR, Nelson S (eds), American Thoracic Society Continuing Education Monograph Series: "Cytokines and Pulmonary Infection" 1997, p.19.
95. Mason RJ, Shannon JM. Alveolar type II cells. In: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PF (eds), The Lung: Scientific Foundations, 2nd ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p.543.
96. McAnulty RJ, Laurent GJ. Collagen and its regulation in pulmonary fibrosis. In: Pham SH, Thrall R (eds), Marcel Dekker, New York, 1995, p.135.
97. McCormack FX, King TE Jr, Bucher BL, et al. Surfactant protein. A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:751-9.
98. McCormack FX, King TE Jr, Voelker DR, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:160-6.
99. McCulloch CA, Knowles GC. Deficiencies in collagen phagocytosis by human fibroblasts in vitro: a mechanism for fibrosis? *J Cell Physiol* 1993;155:461.
100. McDonald JA, Broekelmann TJ, Matheke ML, et al. A monoclonal antibody to the carboxyterminal domain of procollagen type I visualizes collagen-synthesizing fibroblasts. Detection of an altered fibroblast phenotype in lungs of patients with pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1986;78:1237.
101. McIntosh JC, Hagood JS, Richardson TL, et al. Thy1 (+) and (-) lung fibrosis subpopulations in LEW and F344 rats. *Eur Respir J* 1994;7:2131.
102. Meliconi R, Andreone P, Fasano L, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996;51:315-7.
103. Meyer DM, Edwards LB, Torres F, et al. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2005;79(3):950-7; discussion 957-8.
104. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, et al. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 (jul);120(1):99-107.
105. Miller JD, Urschel JD, Cox G. et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1647-50.
106. Milne LS. Chronic pneumonia (including a discussion of two cases of syphilis of the lung). *Am J Med Sci* 1911;142:408-38.
107. Minai OA, Budev MM. Referral for lung transplantation: a moving target. *Chest* 2005;127:705-7.
108. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:103-8.



109. 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.
110. Müller NL, Guerry-Force ML, Staples CA, et al. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia: clinical, functional and radiological findings. *Radiology* 1987; 165:151-6.
111. Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, et al. The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF- $\beta$  1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999;96:319-28.
112. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135,880-4.
113. Nagai S, Izumi T. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:419-23.
114. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12:1010-9.
115. Nagai S, Kitaichi M, Izumi T. Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:256-60.
116. Nakao A, Fujii M, Matsumura R, et al. Transient gene transfer and expression of Smad7 prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *J Clin Invest* 1999;104:5.
117. Nathan S. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005;127:1006–16.
118. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, et al. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:173.
119. Noon RA, Garrity ER. Lung transplantation for fibrotic diseases. *Am J Med Sci* 1998;315,146-54.
120. Nwakanma LU, Simpkins CE, Williams JA, et al. Impact of bilateral versus single lung transplantation on survival in recipients 60 years of age and older: analysis of United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(2):541-7.
121. Ortiz LA, Lasky J, Lungarella G, et al. Upregulation of the p75 but not the p55 TNF- $\alpha$  receptor mRNA after silica and bleomycin exposure and protection from lung injury in double receptor knockout mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:825.
122. Ouwens JP, Groen H, TenVergert EM, et al. Simulated waiting list prioritization for equitable allocation of donor lungs. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:797–803.

123. Park CS, Chung SW, Ki SY, et al. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1162-8.
124. Park JH, Kim DK, Kim DS, et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1115-9.
125. Perez A, Rogers RM, Dauber JH. The prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29,S19-S26.
126. Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest* 2004;114:438.
127. Phipps RP, Penney DP, Keng P, et al. Characterization of two major populations of lung fibroblasts: distinguishing morphology and discordant display of Thy 1 and class II MHC. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989;1:65.
128. Quan TE, Cowper S, Wu SP, et al. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:598.
129. Raghu G, Chen YY, Rusch V, et al. Differential proliferation of fibroblasts cultured from normal and fibrotic human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:703.
130. Raghu G, Freudenberg TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136.
131. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999;116:1168-74.
132. Raghu G, Masta S, Meyers D, et al. Collagen synthesis by normal and fibrotic human lung fibroblasts and the effect of transforming growth factor-beta. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:95.
133. Raghu G, Striker LJ, Hudson LD, et al. Extracellular matrix in normal and fibrotic human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:281.
134. Rennard SI, Stier LE, Crystal RG. Intracellular degradation of newly synthesized collagen. *J Invest Dermatol* 1982; 79(suppl):1-77.
135. Reno O, Casadio C, Leo F, et al. Videothoroscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:624-7.
136. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD002880.
137. Rizzato G. The role of thoracic surgery in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:284-6.
138. Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:1-8.

139. Scadding JG, Hinson K. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs): correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax* 1967;22:291-304.
140. Scadding JG. Fibrosing alveolitis. *Br Med J* 1964;2:686.
141. Schettino IA, Ab'Saber AM, Vollmer R, et al. Accuracy of high resolution CT in assessing idiopathic pulmonary fibrosis histology by objective morphometric index. *Pathol Res Pract* 2002;198:347-54.
142. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450-4.
143. Selman M. From anti-inflammatory drugs through antifibrotic agents to lung transplantation: a long road of research, clinical attempts, and failures in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2002;122:759-61.
144. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Internal Med* 2001;134:136-51.
145. Selman M, Lin HM, Montano M, et al. Surfactant protein A and B genetic variants predispose to idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet* 2003;113:542-50.
146. Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, et al. Transfer of tumor necrosis factor-alpha to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-beta1 and myofibroblasts. *Am J Pathol* 1998;153:825.
147. Strieter RM, Keane MP. Innate immunity dictates cytokine polarization relevant to the development of pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2004;114:165.
148. Suh RD, Goldin JG. High-resolution computed tomography of interstitial pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:623-33.
149. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002;122:2150.
150. Terua-Feldstein J, Temeck BK, Sloas M, et al. Pulmonary malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in a pediatric HIV-positive patient. *Am J Surg Pathol* 1995;19:357-63.
151. Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:469-75.
152. Timmer SJ, Karamzadeh AM, Yung GL, et al. Predicting survival of lung transplantation candidates with idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2002;122:779-84.
153. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804.

154. Todea D, Cohruț S. Orientări diagnostice și terapeutice în fibroza pulmonară idiopatică. *Pneumologia* 2002;LI(3):222-9.
155. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171-80.
156. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:175-9.
157. Verleden GM, Demedts MG, Westhovens R, et al. Pulmonary manifestations of systemic diseases. *European Respiratory Monograph*, 2005, vol. 10, monograph 34, p. 39-42.
158. Villalaín C, Mayo M, Vicente R, et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis: perioperative morbidity and mortality. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2004;51(6):309-15.
159. Wahidi MM, Ravenel J, Palmer SC, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis in native lungs after single lung transplantation. *Chest*, 2002;121:2072-6.
160. Walter N, Collard HR, King TE, Jr. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis - the proceedings of the American Thoracic Society 2006,3:330-8.
161. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:962-9.
162. Whelan TP, Dunitz JM, Kelly RF, et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(9):1269-74.
163. Wilborn J, Crofford LJ, Burdick MD, et al. Cultured lung fibroblasts isolated from patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a diminished capacity to synthesize prostaglandin E2 and to express cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1995;95:1861.
164. Xaubet A, Marin-Arguedas A, Lario S, et al. Transforming growth factor-( $\beta$ )1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:431.
165. Xu Y, Hua J, Mui A, et al. Release of biologically active TGF- $\beta$ 1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L527-39.
166. Yamaguchi M, Yoshino I, Suemitsu R, et al. Elective video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease asian cardiovasc. *Thorac Ann* 2004;12:65-8.
167. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:770-7.
168. Zegdi R, Azorin J, Tremblay B, et al. Videothoracoscopic lung biopsy in diffuse infiltrative lung diseases: a 5-year surgical experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1170-3.

169. Zhang HY, Gharaee-Kermani M, Zhang K, et al. Lung fibroblast alpha-smooth muscle actin expression and contractile phenotype in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1996;148:527.
170. Zhang K, Gharaee-Kermani M, McGarry B, et al. TNF-alpha-mediated lung cytokine networking and eosinophil recruitment in pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1997;158:954.
171. Zhang K, Rekhter MD, Gordon D, et al. Myofibroblasts and their role in lung collagen gene expression during pulmonary fibrosis. A combined immunohistochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 1994; 145:114.
172. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999;341:1264.
173. Zorzetto M, Ferrarotti I, Trisolini R, et al. Complement receptor 1 gene polymorphisms are associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:330-4.
174. Илькович М.М., Кокосова А.Н. Интерстициальные заболевания легких. Санкт- Петербург 2005, 560с.
175. Чучалин А.Г., Котляров П.М., Георгиади С.Г. Рентгенография и компьютерная томография в диагностике различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний. *Пульмонология* 2003, 3:89-9.

## GLOSAR

- ACE** - abreviere anglofonă (*angiotensin-converting enzyme*) pentru enzima de conversie a angiotensinei (*vezi*).
- Acinul** - unitatea morfofuncțională a plămânului (*sinonim*: lobulul primar Miller); cuprinde structurile pulmonare distale de bronhiola terminală: bronhiola respiratorie și ramificațiile ei (ductele alveolare, sacii alveolari, alveolele pulmonare), vasele sangvine, vasele limfatice și țesut conjunctiv; măsoară aproximativ 6-10 mm în diametru.
- Activatorul tisular al plasminogenului** - o protează ce catalizează conversia enzimatică a plasminogenului în plasmină prin liza fragmentului de Arg-Val. Este secretată de celulele endoteliale.
- AIP** - abreviere anglofonă (*acute interstitial pneumonia*) pentru pneumonita interstițială acută; este o formă de pneumonită interstițială cu evoluție acută de etiologie necunoscută și caracterizată morfologic prin leziune alveolară difuză. *SIN*: boala Hamman-Rich.
- Air trapping*** - (capturarea aerului) golirea incompletă a întregului plămân sau a unei porțiuni din el pe parcursul expirului; radiologic se manifestă prin hipertransparența parenchimului pulmonar după expir (cu o atenuare redusă și scădere limitată a volumului pulmonar).
- Alveole pulmonare** - cavități sferice mici deschise, cu diametrul mediu de 300 μ, care comunică cu sacul alveolar, ductul alveolar și bronhiola respiratorie. Alveolele vecine sunt separate una de alta de septuri interalveolare. În septuri sunt orificii - porii alveolari sau porii Kohn, care asigură circulația aerului între alveole. La om sunt aproximativ  $150 \times 10^6$  alveole, toate împreună realizând o suprafață respiratorie de aproximativ 100 m<sup>2</sup>.
- Alveolocyte (pneumocite) de tip I sau alveolocyte respiratorii** – celule epiteliale mici, aplatizate, cu citoplasma subțire (grosimea 0,2 μ), care căptușesc circa 95% din suprafața alveolară. Formează un strat încontinuu, care contactează cu aerul din alveole, participă la constituirea și funcționarea barierei aero-hematice datorită permeabilității pentru gaze.
- Alveolocyte (pneumocite) de tip II sau alveolocyte secretorii** – celule alveolare cuboidale mari (diametrul de 10-12 μ), care sunt intercalate solitar sau (mai rar) în grupuri de 2-3 celule printre alveolocytele de tip I. Suprafața lor apicală prezintă multipli microvili. Elaborează surfactantul, care este secretat în lumenul alveolar. Reprezintă elementele celulare cambiale ale epitelului alveolar.

<b>Alveolograma acrică</b>	- zone transparente de 1-5 mm date de acinii rămași aerați în interiorul unei opacități rezultate prin umplere alveolară.
<b>Amiloid</b>	- un grup de substanțe de natură proteică cu proprietăți infrastructurale comune (structură fibrilară) și tinctoriale specifice (birefringență galben-verzuie în lumina polarizantă, colorație roșu după ce fixează roșu de Congo).
<b>Amiloidoza</b>	- un grup de boli cu etiologie diferită caracterizate prin depunerea extracelulară de material fibrilar anormal (amiloid) în diverse țesuturi și organe cu alterarea funcției acestora.
<b>ANCA</b>	- anticorpii anti-citoplasma neutrofilică ( <i>anti neutrophil cytoplasm antibodies</i> ). Anticorpi direcționați contra unui antigen prezent în citoplasma polinuclearelor neutrofile (c-ANCA) sau perinuclear (p-ANCA) determinați prin reacția de imunofluorescență indirectă. Antigenii principali sunt două enzime - mieloperoxidaza (MPO) și proteinaza 3 (PR3). Acești anticorpi au un rol fundamental pentru diagnosticul vasculitelor sistemice. Au o mare sensibilitate pentru granulomatoza Wegener, poliangeita microscopică, sindromul Churg-Strauss și glomerulonefrita necrozantă focală fără de puneri de imunoglobuline.
<b>Anemie pernicioasă</b>	- face parte din grupul maladiilor autoimune, deseori asociată altor patologii cu mecanism autoimun. Se caracterizează prin apariția de gastrită atrofică ce antrenează diminuarea secreției de acid clorhidric și, în special, diminuarea secreției factorului intrinsec indispensabil pentru absorbția ileală a vitaminei B <sub>12</sub> (duce la apariția unei anemii cronice progresive megaloblastice). <i>SIN</i> : anemia Biermer, boala Addison-Biermer.
<b>Angiogeneza</b>	- dezvoltarea de vase sangvine noi.
<b>Anticorpi antimembrană bazală</b>	- anticorpi citotoxici induși, probabil, prin expunerea antigenelor din membrana bazală alveolară la celulele imunocompetente după o injurie nespecifică a plămânului. Printr-o reacție încrucișată, explicată prin similitudinea structurală antigenică, anticorpii antimembrană bazală se depun liniar pe membranele bazale ale capilarelor alveolare și glomerulare, inducând hemoragii alveolare și inflamație glomerulară.
<b>Anticorpi antinucleari (ANA)</b>	- anticorpi direcționați împotriva antigenilor nucleari. ANA sunt determinați prin reacția de imunofluorescență indirectă. Se cunosc patru aspecte de fluorescență (omogenă, periferică, maculoasă și nucleolară) după care se poate presupune specificitatea antigenică. Determinarea ANA este un test de o specificitate joasă, fiind pozitiv în diverse maladii autoimune, iatrogene, infecții virale și în cancer.
<b>Antigeni nucleari</b>	- reprezintă componenții biochimici principali ai nucleului - acizii nucleici (ADN și ARN) și proteine, care sunt repartizați în 6 compartimente: membrana nucleară (laminele), nucleoplasma

(conține ribonucleoproteine solubile), cromatina (fibre de nucleoproteine care alcătuiesc cromozomii), nucleolul (organelă bogată în ARN), matricea proteică, ce formează structura fibrilară nucleară și unele structuri citoplasmice (ARNt și ARNt-sintetaze). Unele structuri nucleare apar numai în celulele în mitoză, cum ar fi centromerii.

- Antracoza** - o formă de pneumoconioză prin inhalarea prelungită a particulelor de cărbune de persoane expuse profesional unei atmosfere foarte poluate (minerii).
- Apoptoza** - o formă specializată, morfologic distinctă de moarte celulară, care diferă de necroză. Este un proces programat, energo-dependent al morții celulelor atât în condiții fiziologice, cât și în stări patologice. Inițial are loc ratarea celulelor, pierderea structurilor specializate superficiale și a contactelor intercelulare, ulterior - fragmentarea celulei cu formarea corpilor apoptozici, care sunt fagocitați de macrofage sau de celulele vecine. Spre deosebire de necroză în apoptoză nu are loc reacție inflamatorie.
- Artrita reumatoidă** - boală sistemică cronică autoimună inflamatorie a țesutului conjunctiv cu afectare preponderentă a articulațiilor periferice cu apariția în ele a modificărilor eroziv-distructive.
- Azbestoză** - o formă de pneumoconioză provocată de inhalarea fibrelor de azbest suspendate în aerul ambiant. Manifestarea principală a azbestozei este fibroza pulmonară. Expunerea la azbest poate produce și modificări patologice pleurale (plăci pleurale, revărsat pleural) și este implicată în carcinogeneza pulmonară și pleurală (mezoteliom).
- Bagasoza** - o patologie din grupul alveolitelor alergice observată la cei ce manipulează reziduuri uscate de trestie de zahăr (*bagasse*). Se manifestă prin tulburări respiratorii: tuse, dispnee, febră.
- Behçet, sindromul** - maladie cronică inflamatorie recidivantă, de etiologie necunoscută, cu manifestări cutanate (pseudofoliculită necrotică, leziuni nodulare), mucoase (aftoză pluriorificială), articulare, oculare (uveită sau vasculită retiniană), vasculare, nervoase și gastrointestinale. Face parte din grupul vasculitelor sistemice.
- Berilioză** - intoxicație cu beriliu în urma inhalăției cronice, ce se caracterizează prin dezvoltarea fibrozei granulomatoase, în special pulmonare.
- Boala membranelor hialine** - reprezintă cauza majoră a sindromului de detresă respiratorie la copiii născuți prematur, la care este determinată de deficitul cantitativ și/sau calitativ de surfactant pulmonar.
- Boala mixtă a țesutului conjunctiv** - reprezintă o combinație de date clinice similare cu cele din lupusul eritematos sistemic, sclerodermie, polimiozită și artrita reumatoidă împreună cu modificări serologice relativ caracteristice, definite prin titruri înalte de anticorpi antinucleari circulanți cu specificitate pentru un antigen ribonucleoproteină nucleară.  
*SIN*: sindromul Sharp.



- Boli intestinale inflamatorii** - afecțiuni inflamatorii cronice de etiologie necunoscută ale tractului gastrointestinal din care fac parte boala Crohn și rectocolita ulcero-hemoragică, care sunt diagnosticate pe baza unor particularități clinice, endoscopice și histologice care, grupate, au o specificitate crescută pentru fiecare afecțiune.
- Boli limfoproliferative BOOP** - neoplazii ce au la bază proliferarea malignă a țesutului limfatic.  
- abreviere anglofonă (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*) pentru bronșiolita obliterantă cu pneumonită în organizare, actual recunoscută ca pneumonită organizantă criptogenică (*vezi COP*); este o formă de pneumonită interstițială idiopatică.
- Bronhiole** - porțiunile distale ale arborelui bronșic - segmentele situate între bronhiile secundare și ductele alveolare, având diametrul de 0,5- 1 mm . Mucoasa este acoperită cu epiteliu cilindric monostratificat ciliat, se întâlnesc celule caliciforme mucosecretante. Peretele nu conține glande seromucoase și cartilagiu.
- Bronhiiolele respiratorii** - ramificații ale bronhiiolelor terminale, care comunică direct cu ductele alveolare și alveolele. În peretele lor apar primele alveole - unica diferență structurală între bronhiiolele respiratorii și cele terminale. Mucoasa este acoperită cu epiteliu monostratificat cuboidal neciliat. Porțiunile distale ale BR se ramifică în 2-10 ducte alveolare.
- Bronhografia** - metodă radiologică de vizualizare a bronhiilor prin introducerea substanței de contrast; mai puțin utilizată actualmente (este rezervată examenului preoperator la bolnavii cu bronșiectazii).
- Bronhograma aerică** - hipertransparentă tubulară, datorată vizualizării aerului intrabronșic în cadrul sindromului de umplere alveolară.
- Bronșiectazia** - dilatație anormală și permanentă a unei sau mai multor bronhii de calibru mediu;  
- bronșiectazii **de tracțiune** - rezultate prin rețracția țesutului pulmonar adiacent.
- Bulă emfizematoasă** - cavitate cu pereții foarte subțiri, conținând aer și exprimată radiologic ca zonă hipertransparentă cu diametrul > 1 cm și grosimea peretelui < 1 mm.
- Burkitt, sindromul** - imunoblastom determinat de infecția cu virus Epstein-Barr, transmis prin artropode; se poate asocia cu infecția HIV; clinic: exoftalmie cu evoluție rapidă pseudo-inflamatorie, blocarea mișcărilor oculare, compromiterea funcției vizuale, metastazare rapidă; evoluție spre deces în câteva luni.  
*SIN:* limforeticulosarcom, limfom cu celule mici, limfom Burchitt
- Capacitatea pulmonară totală (CPT)** - volumul de gaz care se conține în plămâni la sfârșitul unei inspirații maxime. CPT însumează volumul rezidual (VR) și capacitatea vitală (CV).
- Capacitatea reziduală funcțională (CRF)** - volumul de gaz ce se găsește în plămâni și în căile aeriene la sfârșitul unei expirații obișnuite. CRF însumează volumul expirator de rezervă (VER) și volumul rezidual (VR).

- Capacitatea vitală forțată (CVF)** - volumul de gaz care iese din plămâni în cursul unei expirații forțate maxime (rapide) care urmează unei inspirații maxime.
- Capacitatea vitală pulmonară (CV)** - reprezintă cantitatea maximă de aer ce poate fi mobilizată într-o singură mișcare ventilatorie. Se exprimă fie ca volumul de gaz care pătrunde în plămâni în cursul unei inspirații maxime, ce urmează unei expirații maxime ( $CV_I$  - capacitatea vitală inspiratorie), fie ca volumul de gaz expirat din plămâni după o inspirație maximă ( $CV_E$  - capacitatea vitală expiratorie).
- CCR** - abreviere anglofonă pentru receptorul chemokinei CC.
- CD** - abreviere anglofonă pentru *cluster of differentiation*. Izoantigene de suprafață cu structură glicoproteică ce servesc pentru diferențierea limfocitelor în diferite subtipuri (determinanți antigenici).
- CD<sub>4</sub>** - o glicoproteină prezentă pe limfocitele T helper și care leagă antigenele HLA din clasa II.
- CD<sub>8</sub>** - o glicoproteină prezentă pe limfocitele T supresor, care leagă antigenele HLA din clasa I.
- Celule B** - limfocite ce provin din precursori medulari ce suferă diferențiere în oganele limfatice primare și sunt, la rândul lor, precursorii celulelor ce sintetizează anticorpi, plasmocitele. Exprimă pe suprafața lor imunoglobuline.
- Celule T** - limfocite timus-derivate cu importanță imunologică, cu durata vieții lungă (luni și ani) responsabile de imunitatea mediată celular. Aceste celule au un marker de suprafață caracteristic și sunt diferențiate în mai multe tipuri în dependență de funcție: cum ar fi citotoxice, helper *etc.*
- Chemokine** - un grup de citokine din care fac parte interleukina-8 (IL 8) și proteina chemoattractantă monocitară 1 (MCP 1), care prin fixare de receptori de suprafață specifici induc semnale chemotactice, care stimulează recrutarea și activarea altor celule proinflamatorii. Tipul celulelor recrutate depinde de profilul chemokinelor. Familia chemokinelor cuprinde > 50 liganzi cu cel puțin 17 receptori diferiți. Din punct de vedere structural familia chemokinelor este schematic definită prin C, CC, CXC sau C'C în dependență de resturile aminoacidice din lanțul polipeptidic. Cele mai numeroase sunt subfamiliile chemokinelor CXC, unde două resturi de cisteină sunt separate de un alt aminoacid și chemokinelor CC, în care resturile de cisteină sunt juxtapuse.
- Churg-Strauss, sindromul**- vasculită necrozantă cu afectarea arterelor musculare medii și mici, dar poate interesa și capilare, venule și vene. Elementele histologice caracteristice sunt reacția granulomatoasă și infiltratul eozinofilic ce se dezvoltă în peretele vascular și în țesuturile perivascularare. Se caracterizează clinic prin existența unui astm grav și hipereozinofilie sanguină.  
*SIN*: angeita alergică și granulomatoasă

- Ciroza biliară primitivă** - este o ciroză cu patogenie autoimună și etiologie necunoscută, caracterizată prin distrugerea ducturilor biliare intrahepatice, cu anticorpi antimitocondriali, prurit și icter colestatic.
- Citokine** - proteine cu masă moleculară mică secretate de diferite celule, care asigură cooperarea intercelulară în procesele fundamentale - de apărare, inflamație și tumorogeneză. Ele acționează fie printr-un sistem paracrin (citokina acționează asupra celulelor vecine), ori autocrin (citokina se fixează pe un receptor celular al celei secretante), fie pe cale endocrină (acțiune la distanță de țesutul de origine). Moleculele denumite generic citokine sunt: interleukinele, interferonii, factorii de creștere (*growth factors*) și factorii de stimulare a coloniilor (*colony-stimulating factors*).
- Colagen** - proteină fibrilară component principal al matricei extracelulare. Funcția sa este de a conferi rezistență și de a păstra integritatea structurală a țesuturilor în componența cărora intră. Familia colagenului cuprinde circa 20 variante ce se deosebesc prin structura lor la nivel molecular.
- Colagenoză** - nume generic dat unui ansamblu de afecțiuni, aparent diferite, dar care prezintă împreună un caracter comun: degenerescență fibrinoidă a colagenului.
- Complement** - un complex de 14 proteine plasmatică care interacționează într-o cascadă secvențială și 11 proteine controloare (6 plasmatică și 5 membranare celulare). Contribuie la declanșarea și menținerea procesului inflamator de apărare și patologic, ca și la bacterioliză. Se cunosc două căi de activare a complementului. Calea de activare clasică este inițiată de complexe imune cu IgG sau IgM, iar calea alternativă - de către polizaharide ori structuri polimerice asemănătoare.
- Complexele imune circulante** - complexe imune formate intravascular din unirea antigenului cu anticorpul specific. În mod normal acestea sunt rapid eliminate de către celulele sistemului reticuloendotelial, asigurându-se astfel protecția organismului. Când epurarea lor nu este corespunzătoare, ele devin nocive prin depunerea lor la nivelul membranelor bazale vasculare, glomerulare, alveolare și plexurilor coroide, inducând boli inflamatorii multisistemice lipsite de specificitate de organ cu tablouri clinice polimorfe și variate.
- COP** - abreviere anglofonă (*criptogenic organizing pneumonia*) pentru pneumonita organizantă criptogenică, anterior cunoscută ca bronșiolita obliterantă cu pneumonită în organizare; este o formă de pneumonită interstițială idiopatică.
- Crioglobuline** - un grup de proteine sanguine care au proprietatea comună de a forma un precipitat sau un gel la rece, fenomen reversibil prin creșterea temperaturii. Din punct de vedere imunologic au proprietățile gamaglobulinelor.

<b>CXCR</b>	- abreviere anglofonă pentru receptorul chemokinei CXC.
<b>DiGeorge, sindromul</b>	- absența congenitală a timusului și a paratiroidelor; clinic: tetanie hipocalcemică, convulsii, malformații ale vaselor mari, urechilor, micrognație, hipertelorism.
<b>DIP</b>	- abreviere anglofonă ( <i>desquamative interstitial pneumonia</i> ) pentru pneumonita interstițială descuamativă; este o pneumonită interstițială idiopatică.
<b>DL<sub>co</sub></b>	- capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon sau factorul de transfer - reflectă proprietatea de a transporta gazul respectiv prin membrana alveolo-capilară.
<b>EGF</b>	- abreviere anglofonă pentru factorul de creștere epidermal ( <i>epidermal growth factor</i> ) - citokină secretată în special de glandele submandibulare și glandele Brunner din duoden. Este un puternic stimulator angiogenic, epitelial și mezenchimal.
<b>Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)</b>	- enzimă (hidrolază) responsabilă de conversia angiotensinei I (o decapeptidă) în angiotensina II (o octapeptidă); este localizată în celulele endoteliale vasculare, pulmoni, glomerulii renali și alte organe. Angiotensina II are două efecte sistemice principale - vasoconstricție sistemică și retenție hidrosalină (prin stimularea producției de aldosteron).
<b>Eozinofile</b>	- leucocite polimorfonucleare cu nucleu bi- sau trilobat și o citoplasmă ușor acidofilă, ce conțin organite celulare mai bine dezvoltate decât cele din citoplasma neutrofilului, atestând o activitate metabolică intensă. Elementul caracteristic al citoplasmei este reprezentat de numeroase granule azurofile bogate în enzime. Prin degranulare, cu eliberea conținutului lor în exterior, se asigură distrugerea structurilor care nu pot fi fagocitate.
<b>Eritem nodos</b>	- o dermohipodermită nodulară acută, având la bază inflamația septurilor interlobulare. Reprezintă noduli infiltrativi cu dimensiunile de până la câțiva centimetri, inflamatori, sensibili la palpare, care regresează treptat, respectând fazele biligeniei. Este o reacție nespecifică cauzată de diverse maladii generale (sarcoidoza, boala Behçet) și infecțioase (streptococ beta-hemolitic, <i>Yersinia</i> , micobacterii).
<b>Evans, sindromul</b>	- un sindrom clinic ce asociază trombocitopenia și anemia autoimună hemolitică la copii.
<b>Ewing, sarcomul</b>	- un grup de tumori periferice primitive de origine neuroectodermală. Acest grup cuprinde neoplazii osoase maligne, neuroblastomul adultului, tumori maligne cu celule mici ale regiunii toracopulmonare (tumoarea Askin), tumori paravertebrale cu celule mici. Aceste tumori au caracteristici histologice și imunohistocimice similare.
<b>Factorul de creștere al țesutului conjunctiv</b>	- CTGF ( <i>connective tissue growth factor</i> ), proteină ce mediază interacțiunile cu factorii de creștere, integrele și componentele matricei extracelulare. Regulează depunerea colagenului și angiogeneza.

<b>Factori reumatoizi</b>	- autoanticorpi direcționați contra fragmentului Fc al IgG. De cele mai dese ori sunt de tip IgM, dar există și IgG, IgA și IgE. De obicei sunt policlonali, dar pot fi și monoclonali (maladia Waldenström, crioglobulinemia mixtă de tip II). Factorii reumatoizi nu au nici o specificitate, fiind determinați în multe boli autoimune și chiar în populația generală. Factorii reumatoizi IgM sunt prezenți la circa 80% din bolnavii cu artrită reumatoidă cu evoluție de peste un an.
<b>Factor tisular</b>	- o glicoproteină membranală care este expusă fluxului sanguin după lezarea endoteliului. Factorul tisular servește drept cofactor necesar activării factorului X de coagulare. <i>SIN:</i> tromboplastina tisulară.
<b>"Fagurele de miere"</b>	- modificări fibrochistice pulmonare. Formațiunile chistice sunt spații aeriene rezultate din distrucția alveolelor normale, care sunt frecvent căptușite de epiteliu bronșiolar și umplute cu mucus; sunt distribuite mai des periferic, la bazele pulmonare, subpleural, paraseptal.
<b>FGF</b>	- factorul de creștere a fibroblaștilor ( <i>fibroblast growth factor</i> ); o glicoproteină secretată de macrofage, fibroblaști și celulele endoteliale, care asigură creșterea fibroblaștilor normali.
<b>Fibrină</b>	- proteină care rezultă din acțiunea trombinei asupra fibrinogenului. Este insolubilă în plasmă, formând filamente, care alcătuiesc cheagul sanguin alături de agregarea trombocitelor.
<b>Fibroblaști</b>	- celule ale țesutului conjunctiv de formă alungită (fuziforme), dispuse de-a lungul fibrelor colagene. Derivă din celulele mezenchimale. La stimulare proliferază intensiv. Funcția constă în sinteza componentelor fibrelor colagene, reticulare și elastice, precum și a substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, posedă activitate fagocitară.
<b>Fibroците</b>	- elementul celular predominant al țesutului conjunctiv propriu-zis, reprezintă forma matură a fibroblaștilor, are multiple prelungiri, prin care contactează cu celulele vecine. Activitatea secretorie este joasă. În anumite condiții se pot transforma din nou în fibroblaști.
<b>Fibroza</b>	- formare de țesut fibros ca urmare a unui proces reparativ sau reactiv, spre deosebire de formarea țesutului fibros ca și component normal al unui organ sau țesut.
<b>Flu</b>	- <b>contur</b> flu; contur imprecis, șters, estompat și neregulat.
<b>Focare fibroblastice</b>	- focare de țesut conjunctiv lax, constituite din fibroblaști și miofibroblaști, dispuși într-o matrice interstițială bazofilă, mixoidă cu un conținut redus de fibre colagene. Se observă în pereții alveolari sub formă de îngroșări semilunare, dispuse haotic în ariile de scleroză cicatriceală. Se întâlnesc mai frecvent în PII comună (uzuală). <i>SIN:</i> focare fibrotice

<b>FPI</b>	- fibroza pulmonară idiopatică, pneumonită interstițială idiopatică; este definită ca o formă specifică de pneumopatie interstițială fibrozantă cronică limitată și asociată la biopsia pulmonară cu manifestarea histologică de pneumonită interstițială comună (usual interstitial pneumonia - UIP). <i>SIN</i> : alveolita fibrozantă criptogenică, alveolita fibrozantă idiopatică, pneumonita interstițială comună, pneumonita interstițială uzuală.
<b>Gaucher, boala</b>	- o tezurismoză lizozomală ce se caracterizează prin acumularea de glucocerebrozide în celulele sistemului monocito-macrofagic (histiocite, macrofage) existent în splină, ficat, măduva osoasă și alte organe. Boala este consecința unei deficiențe în glucocerebrozidază (enzimă lizozomală responsabilă de hidroliza glicozil-ceramidei în ceramidă și glucoză), determinată genetic, cu transmitere autozomal recesivă.
<b>G-CSF</b>	- factorul de stimulare a formării coloniilor granulocitare ( <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> ); substanță de natură glicoproteică, secretată în special de macrofage, dar și de monocite, celule endoteliale și fibroblaști, cu rol în diferențierea și activarea granulocitelor prin creșterea migrării și citotoxicității lor.
<b>Gelatinaze</b> <b>Gelatinaza B</b>	- enzime proteolitice care scindează gelatina. - enzimă proteolitică din grupul metaloproteinazelor matricei ce degradează colagenul tip IV. <i>SIN</i> : MMP-9
<b>GM-CSF</b>	- factorul de stimulare a formării coloniilor granulocite-macrofage ( <i>granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i> ). O glicoproteină secretată de celule T, monocite, fibroblaști și endoteliocite cu rol de factor de creștere pentru celulele progenitoare mieloide. Induce chemoataxie pentru granulocite, eozinofile, bazofile și monocite, stimulează fagocitoza și citotoxicitatea eozinofilelor, stimulează diferențierea macrofagelor din monocite.
<b>Goodpasture, sindromul</b>	- o afecțiune complexă produsă prin mecanism imun, care asociază triada: hemoragie pulmonară, glomerulonefrită și prezența de anticorpi antimembrană bazală. Glomerulonefrita progresează rapid spre insuficiență renală, iar la nivel pulmonar se determină hemosideroză extinsă sau hemoragie recentă.
<b>Hamman-Rich, boala</b>	- una dintre formele clinice de pneumonită interstițială idiopatică <i>SIN</i> : pneumonita interstițială acută
<b>Hashimoto, boala</b>	- tiroidită limfocitară de origine autoimună cu sau fără hipotiroidie asociată.
<b>Hemosiderină</b>	- pigment galben-maroniu constituit dintr-o substanță proteică bogată în fier; reprezintă în organism o rezervă de fier.
<b>Hemosideroză</b>	- acumularea de hemosiderină ( <i>vezi</i> ) în țesuturi.
<b>Hemosideroza pulmonară idiopatică</b>	- o afecțiune de cauză neprecizată caracterizată prin hemoptizii repetate, anemie feriprivă și modificări radiologice infiltrative tranzitorii. Sângerările pulmonare repetitive la nivel alveolar

se produc prin mecanism microvascular și ele antrenează anemie feriprivă cronică, încărcarea macrofagelor alveolare cu hemosiderină și fibroza pulmonară difuză.

- Hermansky-Pudlak**, sindromul - o patologie autozomal recesivă caracterizată prin albinism oculocutanat, tulburări de agregare plachetară cu diateză hemoragică și fibroză pulmonară.
- Hiperplazie** - creșterea numărului celulelor sau a elementelor structurale intracelulare prin neformarea lor excesivă.
- Hipertrofie** - creșterea volumului celulelor datorită suprasolicitării funcționale. Se observă în țesuturile înalt diferențiate cu activitate mitotică redusă. La nivel de organ (țesut) H. se realizează atât prin hiperplazia celulelor, cât și prin hipertrofia lor.
- Hipogamaglobulinemia** - concentrație redusă de gamaglobuline în serul sangvin. Termen utilizat uneori pentru a indica micșorarea cantității de imunoglobuline în general. Este asociat cu o susceptibilitate crescută pentru infecții piogene.
- Histiocitoza X** - o granulomatoză a sistemului reticulomacrofagic cu etiologie necunoscută, legată de proliferarea netumorală și benignă a celulelor Langerhans și caracterizată în microscopia electronică, prin prezența unui organit intracelular: corpul X în citoplasma histiocitelor. Sunt regrupate sub termenul de histiocitoza X trei entități: boala Letterer-Siwe, boala Hand-Schuller-Christian și granulomul eozinofilic.
- HLA** - antigenele de histocompatibilitate. Reprezintă molecule glicoproteice de suprafață celulară - produși ai complexului major de histocompatibilitate (*vezi*). Aceste antigene se găsesc pe suprafața celulelor somatice de diferite tipuri, inclusiv pe leucocite, de unde numele *Human Leucocyte Antigen*. Se consideră că polimorfismul în genele HLA poate influența susceptibilitatea la anumite boli, în special cele autoimune.
- Hodgkin**, boala - o patologie caracterizată prin proliferarea ganglionilor limfatici, localizată inițial și generalizată ulterior, însoțită de splenomegalie și deseori hepatomegalie, leucocitoză nepronunțată, de obicei cu anemie și febră continuă sau remitentă. Este considerată a fi o neoplazie malignă a unor celule limfoide de origine necunoscută (celule Reed-Sternberg), asociată cu infiltrație inflamatorie limfocitară și eozinofilică precum și fibroză. Este clasificată în formele predominant limfocitară, scleroză nodulară, mixt celulară și depleție limfocitară.
- ICAM** - abreviere anglofonă pentru molecule de adeziune celulară (*intercellular adhesion molecule*) - un sistem de glicoproteine de suprafață care asigură cooperările intercelulare și cu matricea extracelulară, menținerea integrității arhitecturale a țesuturilor și eficiența răspunsurilor la stimuli imunologici sau infecțioși. În

prezent numeroasele molecule cunoscute se grupează în cinci familii:

- selectine - localizate pe leucocite și celulele endoteliale;
- integrine - localizate pe leucocite;
- caderine - sunt indispensabile menținerii adezivității intercelulare în etapa embriologică;
- proteoglicani - apar pe celulele epiteliale, celulele B și pe celulele embrionare indiferențiate;
- familia imunoglobulinelor - rolul major este recunoașterea intercelulară și legarea antigenelor.

#### IFN- $\gamma$

- abreviere pentru interferonul  $\gamma$  - o glicoproteină dimer secretată de celulele T helper activate, celule T CD<sub>8</sub> citotoxice și celule NK după stimulare antigenică. Reglează expresia celulară a moleculelor CMH II pe macrofage, endoteliocite, fibroblaști. Activează funcțiile macrofagelor, celulelor NK și celulelor T citotoxice, combate efectele IL-4 pe celulele B și TGF- $\beta$  pe fibroblaști.

#### IGF -1

- factorul de creștere similar insulinei (*insulin-like growth factor*). O peptidă sinteza căreia este stimulată de hormonul de creștere. Această peptidă prezintă o omologie structurală cu insulina, iar prin fixare de țesuturile periferice are acțiune asemănătoare hormonului de creștere.

SIN: somatomedina

#### Imagine

- de "**arbore înmugurit**"; secrețiile din interiorul bronșioloanelor periferice mici, centrolobulare pot apărea sub aspectul unor opacități în formă de V sau de Y pe imaginile CT;
- în "**aripi de fluture**"; aspect radiologic pe filmul de față, caracteristic pentru edemul pulmonar acut, dat de poziția parahilară bilaterală simetrică a opacităților de tip alveolar;
- în "**fagure de miere**"; este expresia unui proces fibrotic avansat soldat cu modificarea arhitectonicii pulmonare, constituită din imagini liniare sau curbilinii mai mult sau mai puțin groase (2-3 mm), care se intersectează, delimitând spații chistice polimorfe (hexagonale, rotunde sau ovalare), cu diametrul între 3-10 mm;
- în "**lemn găurit de cari**"; este dată de proiecția ortogradă (cercuri transparente) și sagitală (tuburi transparente) a bronșiilor dilatate; caracteristică pentru bronșiectazii;
- în "**sticlă mată**" (în "**nisip umed**"); descrierea unei atenuări extrem de fine, cu păstrarea aspectului normal al bronhiilor și vaselor, ce apare în stadiul de debut al atingerii interstițiului pulmonar;
- în "**șină de tramvai**"; este reprezentată de două linii opace paralele date de pereții bronșici îngroșați, mai des vizualizată pe CT decât pe radiografie.



- Inhibitorii activatorului tisular al plasminogenului** - produși secretați de celulele endoteliale și trombocite ce inhibă activatorul tisular al plasminogenului. Deficitul de inhibitori ai activatorului tisular al plasminogenului determină diateză hemoragică posttraumatică.
- Interleukină** - nume conferit citokinelor odată ce structura lor aminoacidică devine cunoscută.
- Interleukina-1 (IL-1)** - citokină derivată din fagocite mononucleare (monocite, macrofage, celule endoteliale, fibroblaști), având ca stimuli complexe imune, fracțiuni ale complementului, cristale, bacterii, viruși, TNF, leucotrienele B<sub>4</sub>. Ea acționează pe celulele T, endoteliocite, epiteliocite, condrocite, celulele B, neutrofile și macrofage. Are efecte biologice *sistemic* cu febră, scădere în greutate, sinteza proteinelor fazei acute și *locale* cu creșterea producției de PgE<sub>2</sub>, chemotactic pentru polimorfonucleare, limfocite și monocite. Contribuie la fibroza patologică prin stimularea fibroblaștilor, care produc fibronectină, colagen tip I, proteoglicani, inhibitori de collagenaze. Se cunosc două tipuri de IL-1: *alfa* și *beta*, care au aceleași funcții dar au o structură diferită.
- Interleukina-8 (IL-8)** - este produsă de monocite circulante, macrofage tisulare, endoteliocite și fibroblaști sub acțiunea stimulatoare a TNF- $\alpha$ , IL-1. Este un puternic chemoattractant pentru neutrofile și limfocite T, activează neutrofilele cu eliberare enzimelor lizosomale. În familia IL-8 s-au izolat factorul chemotactic monocitar (MCF) și proteina 1 chemoattractantă pentru monocite (MCP-1)
- Interleukina-10 (IL-10)** - citokină produsă de un subset de limfocite T, monocite și limfocite B ce inhibă sinteza unor citokine T limfocitare și monocitare, prelungeste durata de viață a mastocitelor, induce expresia moleculelor CMH II pe B limfocite, are efect sinergic cu IL-4 și IL-2.
- IPF** - abreviere anglofonă (*idiopathic pulmonary fibrosis*) pentru fibroza pulmonară idiopatică (vezi FPI).
- Kerley - liniile Kerley:** A - opacități liniare fine sau curbilini (3-6 cm lungime), cu orientare hilifugă, localizate în părțile mijlocii și superioare ale câmpurilor pulmonare, fiind date de îngroșarea septurilor interlobulare în caz de stază limfatică.  
 B - opacități liniare orizontale (1-3 cm lungime) dispuse în trepte la periferia plămânului perpendiculare la peretele toracic, date de septurile interlobulare îngroșate.  
 C - opacități reticulare date de suprapunerea în spațiu a septurilor interlobulare îngroșate.  
 D - opacități liniare situate în zonele pulmonare anterioare, vizibile pe radiografia de profil.
- KL-6** - o glicoproteină cu masa moleculară mare, similară mucinei, secretată de pneumocite tip II. Reprezintă un marker promițător pentru monitorizarea activității fibrozei pulmonare.

<b>Kohn- porii</b> Kohn;	- asigură comunicarea dintre alveolele învecinate, având diametrul de la 3 până la 13 <i>microni</i> .
<b>Lef/Tcf</b>	- abreviere anglofonă pentru factorul amplificator limfoid și factorul T-celular ( <i>lymphoid enhancer factor/T-cell factor</i> ) - proteine ce aparțin familiei factorilor arhitecturali de transcriere. Sunt activați prin calea de semnalare WNT și îndeplinesc rolul de reglatori ai expresiei genelor.
<b>Leucocitoză eozinofilică</b>	- o formă de leucocitoză relativă cu creșterea preponderentă a numărului de eozinofile. <i>SIN</i> : eozinofilie
<b>Limfadenopatie</b>	- orice proces patologic ce afectează ganglionii limfatici.
<b>Limfangioleiomiomatoză</b>	- proliferare de celule musculare netede anormale, de obicei cu localizare pulmonară sau mediastinală, deseori asociată cu scleroza tuberoasă.
<b>Limfocite Th<sub>1</sub></b>	- limfocite T helper sau ajutoare tip 1. Celulele Th <sub>1</sub> intervin în răspunsul imun celular prin stimularea dezvoltării limfocitelor T citotoxice, favorizarea secreției de IgG, creșterea activității macrofagelor.
<b>Limfocite Th<sub>2</sub></b>	- limfocite T helper sau ajutoare tip 2. Limfocitele Th <sub>2</sub> intervin în procesele atopice. Prin secreția de limfokine determină proliferarea mastocitelor, favorizează proliferarea eozinofilelor și creșterea producției de IgE.
<b>Limfokine</b>	- citokine produse de limfocite. Sunt eliberate de către limfocitele T în urma contactului cu antigenul.
<b>Limfom non-Hodgkin</b>	- patologie neoplazică a țesutului limfoid de o natură și prezentare foarte eterogenă. Reprezintă un ansamblu de proliferări limfoide maligne cu origine ganglionară sau din țesut limfatic extraganglionar cu excepția măduvei osoase. <i>SIN</i> : limfom, altul decât boala Hodgkin
<b>LIP</b>	- abreviere anglofonă ( <i>lymphocytic interstitial pneumonia</i> ) pentru pneumonita interstițială limfocitară; este o pneumonită interstițială idiopatică.
<b>Lobulul</b>	- lobulul <b>primar</b> (sinonime: lobulul primar Miller, acinul). <i>Vezi</i> acinul. - lobulul <b>secundar</b> (sinonim: lobulul secundar Miller) reprezintă porțiunea anatomică a plămânului delimitată de septuri conjunctive, de formă piramidală (formă neregulată poliedrică în secțiune), baza căruia este orientată spre pleura viscerală. Baza are dimensiunile de 0,5- 2 <i>cm</i> . La nivelul apexului în lobul intră bronhiola, care se divizează în bronhiole respiratorii. Bronhiolele intralobulare sunt însoțite de vase sanguine. Lobulul conține în medie 12-18 acini.
<b>Lupusul eritematos sistemic</b>	- boală sistemică autoimună ce se caracterizează prin formarea

de multipli anticorpi direcționați contra componentilor celulari proprii (nucleari, citoplasmatici, membranari) cu dezvoltarea unui proces imunoinflamator cu lezarea multor organe și sisteme. Boala se manifestă printr-un sindrom febril, astenie, fotosensibilitate, alopecie, artrită, serozită, vasculită, nefrită și afectarea sistemului nervos central. Are o evoluție imprezizibilă cu perioade de exacerbare și remisiune.

**Macrofage alveolare**

- celule fagocitare de origine monocitară, care constituie 10-15% din elementele celulare ale septurilor alveolare. Sunt situate pe suprafața pereților alveolelor și în grosimea septurilor. Formează multiple prelungiri citoplasmatiche cu ajutorul cărora migrează prin porii interalveolari. Fagocitează particulele, care pătrund în alveole cu aerul inspirat (pulberi, bacterii), iar ulterior sunt eliminate cu sputa sau se întorc în septurile alveolare și migrează prin vasele limfatice în limfoganglionii regionali.

**MALT-limfom**

- abreviere anglofonă pentru *lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue*. Limfom extranodal ce are la bază proliferarea malignă a țesutului limfatic existent în submucoasa unor porțiuni din tractul digestiv, respirator.

**MCP-1**

- proteina chemoatractantă monocitară 1 (*monocyte chemoattractant protein-1*). Citokină secretată de celule inflamatorii, în special de macrofagele alveolare. Induce recrutarea și activarea altor celule proinflamatorii, inclusiv macrofage.

**Membrane hialine pulmonare**

- membrane, constituite din mase proteice condensate (fibrinogen, fibrină și mase necrotice), care se formează pe pereții porțiunilor respiratorii ale plămânilor (bronhiolilor respiratorii, ductelor alveolare și alveolelor), blocând schimbul de gaze. Se observă mai frecvent în SDRA-DAD.

**Metaloproteinazele matricei**

- reprezintă o familie de metaloproteinaze (cunoscute sub denumirea de matrixine) - enzime calciu-dependente cu rol în degradarea specifică a colagenului și substratului noncolagenic al matricei extracelulare. Sunt grupate în cinci categorii în dependență de specificitatea substratului:

- collagenaze interstițiale (MMP-1, -8, -13);
- gelatinaze (MMP-2,-9 și proteina activatoare a fibroblastului);
- stromelazine (MMP-3, -7, -10, 11);
- tip membranar (MMP-14, 15, -16, -17, -24, -25);
- metaloelastaze (MMP-12).

**Metaplazie**

- transformarea unui țesut matur, diferențiat într-un țesut diferențiat de alt tip - derivat din aceeași foiță embrionară. Se produce prin proliferarea celulelor tinere. Se întâlnește în țesuturile epiteliale și conjunctive, de ex., metaplazia scuamoasă (epidermoidă) – transformarea epiteliului glandular în epiteliu pavimentos pluristratificat.

<b>MHC</b>	- abreviere anglofonă pentru <i>major histocompatibility complex</i> . Reprezintă un grup de gene localizat pe brațul scurt al cromozomului 6, ce codifică producerea unor glicoproteine, care sunt exprimate pe suprafața celulelor somatice de diferite tipuri, inclusiv pe leucocite, de unde numele <i>Human Leucocyte Antigen</i> .
<b>MMP-1</b> (metaloproteinaza matricei-1)	- o protează ce degradează colagenul tip I. Sursa acestei enzime nu este bine determinată.
<b>MMP-9</b> (metaloproteinaza matricei-9)	- o protează ce degradează colagenul tip IV (mai este numită și "gelatinaza B").
<b>Miofibroblaștii</b>	- celule fuziforme, cu multiple prelungiri, care au trăsături atât ale fibroblaștilor, cât și ale celulelor musculare netede. Au un rol important în procesele de regenerare (de ex., în vindecarea plăgilor), pot sintetiza fibrile colagenice.
<b>Myastenia gravis</b>	- maladie autoimună caracterizată prin apariția de anticorpi față de receptorul pentru acetilcolină de la joncțiunea neuromusculară. Fixarea anticorpilor pe receptori blochează transmisiunea impulsului nervos.
<b>Neurofibromatoza</b>	- un grup de maladii distincte ce au în comun doar unele semne cutanate. Acest termen cuprinde cel puțin două patologii diferite cu transmisiune autozomal dominantă: - neurofibromatoza tip I sau boala Recklinghausen (asociere de pete hiperpigmentare, tumori cutanate/subcutanate fibroase și neurofibroame localizate pe traiectul nervilor periferici, cranieni sau spinali, ceea ce poate provoca tulburări neurologice); - neurofibromatoza tip II (numită și neurofibromatoza acustică).
<b>Niemann-Pick, boala</b>	- patologie autozomal recesivă din grupul lipidozelor sfigomielin-colesterolice. Se caracterizează clinic prin splenomegalie, deficite neurologice variabile și acumulare de sfigomielină în diverse organe și țesuturi. Histologic este definită ca o reticuloendoteliозă.
<b>NSIP</b>	- abreviere anglofonă ( <i>nonspecific interstitial pneumonia</i> ) pentru pneumonita interstițială nespecifică; este o pneumonită interstițială idiopatică.
<b>Ortodeoxia</b>	- hipoxemia se accentuează în ortopozitie, datorită sporirii șuntării în porțiunile pulmonare inferioare.
<b>PAI</b>	- abreviere anglofonă pentru inhibitorul activatorului tisular al plasminogenului ( <i>plasminogen activator inhibitor</i> ); - PAI-1 este sintetizat în celulele endoteliale și trombocite care reglează eliberarea lui în procesul de fibrinoliză; - PAI-2 este sintetizat de leucocite și celulele placentare și nivelul lui este crescut în timpul sarcinei.
<b>PDGF</b>	- factorul de creștere derivat plachetar ( <i>platelet-derived growth factor</i> ). O glicoproteină produsă de trombocite, endoteliocite, macrofage și alte celule. Acționează în cooperare cu TGF-β pentru reglarea creșterii celulelor normale.

- PEDF** - abreviere anglofonă pentru factorul pigmentar derivat epitelial (*pigment epithelium-derived factor*) - o citokină cu efect angiostatic. A fost primar descrisă în celulele epiteliale pigmentare retiniene și ulterior în fibroblaștii tineri în stadiul de proliferare. Angiogeneza fiind implicată în patogenia patologiilor pulmonare fibrozante, a apărut ipoteza dezechilibrului dintre PEDF și VEGF implicate în anomaliile de vascularizare ce survin în PID.
- Peptidul natriuretic** - un grup de hormoni cu efect vasodilatator, stimulare a excreției de sodiu și apă. Se cunosc cel puțin trei tipuri de peptide natriuretice: peptidul natriuretic atrial, peptidul natriuretic cerebral și peptidul natriuretic tip C.
- Plămânul crescătorului de păsări** - o formă de pneumopatie prin hipersensibilizare, având ca sursă antigenică extracte proteice din pene, pulberi din dejecții avicole, inhalate în timpul unei activități profesionale specifice.
- Plămânul de fermier** - o formă de pneumopatie prin hipersensibilizare produsă de antigene inhalate din fânul contaminat cu mucegaiuri (actinomicete termofile).
- Plasmina** - enzimă plasmatică cu rol în degradarea fibrinei și fibrinogenului și deci, a cheagului sanguin.  
*SIN:* fibrinolizina
- Pneumoconioză** - maladie a pulmonului cauzată de inhalarea prelungită de praf mineral sau metalic (cărbune, fier, siliciu ș.a.) sau vegetal (bumbac, trestie de zahăr *etc*).
- Pneumonita interstițială comună** - pattern-ul histologic caracteristic pentru fibroza pulmonară idiopatică. Criteriu definitoriu histologic pentru UIP este eterogenitatea temporo-spațială cu arii de parenchim normal alternând cu arii de inflamație interstițială și cu focare de fibroblaști, fibroză interstițială densă și modificări ale arhitectonicii pulmonare cu formarea "fagurelui".
- Pneumonite interstițiale idiopatice (PII)** - un grup eterogen de afecțiuni cu etiologie necunoscută, care decurg cu afectarea difuză a interstițiului pulmonar și cu un grad variat de inflamație și fibroză.
- Pneumopatii interstițiale difuze (PID)** - un grup mare și eterogen de afecțiuni caracterizate prin îngroșarea pereților alveolari.
- Poliangiita microscopică** - vasculită necrotizantă cu afectare preponderentă a vaselor de calibru mic (arteriole, capilare, venule). Această formă de vasculită a fost desprinsă din grupul poliarteritei nodoase în legătură cu particularitățile morfologice, imunologice și clinice distincte.
- Polimiozita/dermatomiozita** - boală inflamatorie idiopatică a mușchiului scheletic striat caracterizat printr-un proces inflamator cronic nesupurativ, cu distribuție difuză în masa musculară, afectând simetric mușchii centurilor și extremităților, musculatura posterioară a gâtului și musculatura faringelui cu structura identică. Când procesul este localizat la nivelul mușchiului, boala poartă denumirea de

- polimiozită*, iar când procesul inflamator este localizat la nivelul mușchiului și pielii, boala poartă numele de *dermatomiozită*.
- Proteina APP** - proteină precursoră amiloidului (*amiloid precursor protein*), supusă a unor transformări conformaționale cu adoptarea unei structuri secundare  $\beta$  în foaie plisată cu lanțuri antiparalele.
- Proteinoza alveolară** - o patologie pulmonară difuză caracterizată prin acumularea unui material amorf lipoproteic în căile aeriene distale, de obicei cu păstrarea arhitectonicii pulmonare și lipsa semnelor de inflamație locală. Acest material este compus în special din apoproteinele surfactantului și fosfolipidele surfactantului.
- Pseudolimfom** - o leziune benignă caracterizată printr-o hiperplazie limfoidă nodulară, histologic se determină un infiltrat cu limfocite mature.
- Raynaud, sindromul** - sindrom vasomotor paroxistic, declanșat de frig, anxietate sau stres. Evoluează clinic în trei faze: sincopală, asfictică și hiperemică. Tabloul clinic poate fi uneori incomplet, dar pentru definirea sindromului este absolut necesară existența primei faze.
- RB-ILD** - abreviere anglofonă (*respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease*) pentru pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii; este o pneumonită interstițială idiopatică.
- Sarcoidoza** - boală sistemică granulomatoasă cu localizări multiple, de etiologie necunoscută, care afectează în special adultul tânăr, cu implicarea frecventă a pulmonilor, având ca rezultat fibroza, precum și a ganglionilor limfatici, pielii, ficatului, ochilor, oaselor falangiene și glandelor parotide. Leziunea histologică este granulomul epitelioid necazeificat, în structura căruia elementul definitoriu este aglomerarea de celule epiteloide (histiocite) și celule gigante multinucleate (Langhans).  
*SIN*: boala Besnier-Boeck-Schaumann
- Sclerodermia** - boală a țesutului conjunctiv cu afectare multisistemică (piele, sistem locomotor, tub digestiv, plămân, cord, rinichi) și tulburări vasospastice de tipul sindromului Raynaud, caracterizată morfopatologic prin fibroză cu producție exagerată de collagen calitativ normal și endarteriolită obliterantă.
- Scleroza tuberoasă** - patologie ereditară autozomal dominantă. Se caracterizează prin formare de angiomiolipoame sau tubercule cutanate (numite adenoame sebacee), precum și în creier, rinichi și alte organe. Unii adulți pot dezvolta o patologie pulmonară tip limfangioleiomiomatoză. Triada clinică clasică cuprinde: deficit intelectual, convulsii, adenoame sebacee faciale.  
*SIN*: boala Bourneville
- Semnul "inelului cu pecete"** - bronhia mult mai largă față de artera adiacentă.
- Silicoza** - o formă de pneumoconioză datorată expunerii profesionale și inhalării prelungite a unei concentrații semnificative de particule de bioxid de siliciu liber cristalin ( $\text{SiO}_2$ ). Se caracterizează printr-o fibroză pulmonară lent progresivă cu tulburări funcționale respiratorii.

<b>Sjögren, sindromul</b>	- boală sistemică autoimună caracterizată morfologic printr-o infiltrație limfoplasmocitară a glandelor secretorii cu afectare preponderentă a glandelor salivare și lacrimale. <i>SIN:</i> sindrom Gougerot-Sjögren, sindrom sicca
<b>Spondilita anchilozantă</b>	- boală inflamatorie cronică, de obicei evolutivă, care afectează articulațiile scheletului axial și articulațiile periferice mari cu tendință de formare a anchilozei și fuzionarea vertebrelor prin intermediul punților sindesmofitice. Este strâns legată de antigenul de histocompatibilitate HLA-B <sub>27</sub> . Face parte din grupul spondiloartritelor seronegative, reprezentând prototipul acestora. <i>SIN:</i> boala Marie-Strumpell, boala Bechterew
<b>Surfactant</b>	- un complex de lipide și proteine cu proprietăți tensioactive (micșorează tensiunea superficială alveolară), ceea ce preîntâmpină colabarea alveolelor la sfârșitul expirației. Are și funcție imunomodulatorie asupra activității macrofagelor și antiedematoasă (împiedică transsudarea lichidului din vasele septale în lumenul alveolar). <i>SIN:</i> factorul antiatelectatic
<b>Sweet, sindromul</b>	- reprezintă prototipul dermatozelor neutrofile. Clinic se caracterizează prin debut acut cu febră, leucocitoză și plăci eritematoase infiltrate cu neutrofile. <i>SIN:</i> dermatoză neutrofilică febrilă.
<b>Teleangiectazii</b>	- dilatație congenitală sau dobândită a unui mic vas cutanat. Întotdeauna multiple, teleangiectaziile formează o rețea roșietică de mărime diferită.
<b>TGF-α</b>	- abreviere anglofonă pentru factorul de transformare a creșterii alfa (transforming growth factor-alpha). Este principalul ligand al factorului de creștere epidermal (EGF).
<b>TGF-β</b>	- abreviere anglofonă pentru factorul de transformare a creșterii beta ( <i>transforming growth factor</i> β). Este un important reglator al dezvoltării embriologice normale a țesuturilor mezenhimale. Are proprietăți de stimulare a proliferării fibroblaștilor, sintezei de colagen și fibronectină și inhibiție a proliferării limfocitelor. Sursa majoră a TGF-β sunt plachetele sangvine, macrofagele și limfocitele T.
<b>Tiffeneau, indicele</b>	- reprezintă raportul volumului expirator maxim pe secundă (VEMS) față de capacitatea vitală forțată (CV) - VEMS/CV. Scade sub normal în obstrucția bronșică. Este utilizat în depistarea disfuncției ventilatorii obstructive și pentru monitorizarea terapiei bronhodilatatoare.
<b>TIMP</b>	- abreviere anglofonă pentru inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor ( <i>tissue inhibitors of metalloproteinases</i> ), care prin fixare cu metaloproteinazele matricei stopează proteoliza, asigurând integritatea membranelor. Procesul de fibroză, cu acumulare

<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	- excesivă ale componentelor matricei extracelulare, este asociată cu creșterea marcată a TIMP-1 și TIMP-2. - abreviere anglofonă pentru factorul de necroză tumorală ( <i>tumor necrosis factor</i> ). O polipeptidă cu rol în medierea șocului septic și inflamației, stimulează producția colagenazelor și a PgE <sub>2</sub> , acționând sinergic cu IFN- $\gamma$ , induce producția IL-1. Factorul de necroză tumorală <i>alfa</i> (TNF- $\alpha$ ) este produs de limfocitele T și macrofage.
<b>tPA</b>	- abreviere anglofonă pentru activatorului tisular al plasminogenului ( <i>tissue plasminogen activator</i> ).
<b>UIP</b>	- abreviere anglofonă ( <i>usual interstitial pneumonia</i> ) pentru pneumonita interstițială comună - pattern-ul histologic caracteristic pentru fibroza pulmonară idiopatică (vezi pneumonita interstițială comună).
<b>Uveita</b>	- afectare inflamatorie a structurilor endoculare. În dependență de localizare se deosebesc două forme: - <b><i>uveita anterioară</i></b> - afectarea structurilor localizate anterior de cristalin - coroida, corpul ciliar și iris. Se însoțește de fotofobie, durere, scăderea vederii, congestia episclerei, mioză, celule în camera anterioară. Poate avea consecințe grave : cataractă secundară, keratopatie, glaucom, cecitate. Se întâlnește în artrita reumatoidă juvenilă, spondilartrite seronegative, maladia Behcet, sarcoidoză, boala Lyme. - <b><i>uveita posterioară</i></b> - afectarea structurilor localizate posterior de cristalin - coroidită, retinită, neuroretinită. Manifestarea clinică de bază este diminuarea acuității vizuale. Se întâlnește în lupusul eritematos sistemic, vasculite, dermatomiozită, sarcoidoză, scleroza în plăci și unele infecții (spre exemplu, toxoplasmoză, virus <i>Herpes zoster</i> ).
<b>Vasculite prin hipersensibilizare-</b>	grup heterogen de boli, în care sunt afectate vasele mici, arteriole, capilare și venule postcapilare. Procesul inflamator vascular apare în urma unei reacții de hipersensibilizare la un antigen de origine exogenă (microb, virus, medicament, substanță proteică) sau endogenă (ADN, imunoglobuline, antigen tumoral).
<b>Vasculite sistemice</b>	- boli inflamatorii ale peretelui vaselor sangvine. Inflamația poate afecta orice vas (arteră, venă, capilar), de orice calibru și cu orice topografie. Consecințele procesului inflamator vascular sunt exprimate prin semne și simptome generale de inflamație, cât și manifestări clinice consecutive îngustări sau ocluziei lumenului vascular cu ischemia țesuturilor tributare.
<b>VEGF</b>	- abreviere anglofonă pentru factorul de creștere vascular endothelial ( <i>vascular endothelial growth factor</i> ) - o citokină cu rol în angiogeneză. Prin cooperare cu PEDF participă în procesele angioproliferative.



- Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)** - volumul de gaz expirat în cursul primei secunde a unei expirații forțate (rapide) care urmează unei inspirații maxime.
- Volumul rezidual (VR)** - volumul de gaz care rămâne în plămâni la sfârșitul unei expirații complete. VR nu poate fi evacuat din plămâni de subiectul în viață.
- Wegener, granulomatoza** - vasculită granulomatoasă produsă printr-un mecanism imun complex, localizată la nivelul arterelor și venelor de calibrul mic și mijlociu. Poate afecta orice organ, dar cu predilecție tractul respirator superior, plămânii și rinichiul.
- Wnt, calea de semnalare** - reprezintă o familie mare de proteine de semnalare cu rol în comunicarea intercelulară implicate în embriogeneză, cancerogeneză precum și procesele fiziologice din organismul matur. Numele provine din fuzionarea abrevierilor Wg (*wingless* - genă identificată la *Drosophila melanogaster*) și Int (genă omoloagă identificată la vertebrate).
- Waldenstrom, maladia** - maladie limfoproliferativă progresivă și sistemică, caracterizată prin prezența în sânge a unei imunoglobuline monoclonale de tip IgM. Celulele proliferative (limfocite, plasmocite și limfocite plasmocitoide) infiltrază diverse țesuturi și organe (măduva osoasă, ganglioni limfatici, splina și ficat).  
*SIN*: macroglobulinemie primară.

## ALGORITMUL EXAMENULUI HISTOLOGIC AL BIOPTATULUI PULMONAR ÎN PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE IDIOPATICE

### I. Bronhiiolele:

#### a) *peretele*:

- grosimea;
- infiltrație inflamatorie (intensitatea, compoziția celulară, profunzimea procesului inflamator);
- epiteliul mucoasei;
- stratul submucos;
- stratul muscular;
- procese de fibroză/scleroză (extinderea și maturitatea țesutului de granulație/fibroconjunctiv);

#### b) *lumenul*:

- dimensiunile și forma lumenului (stenoze, bronhioloectazii, deformări, obliterare);
- exsudatul din lumen (compoziția celulară)
- "dopuri" de fibrină și/sau de țesut de granulație *etc*;

#### c) *zonele peribronhiolare*:

- infiltrație inflamatorie;
- foliculi limfoizi;
- granuloame;
- procese de fibroză/scleroză..

### II. Alveolele și septurile interstițiale:

- arhitectonica (păstrată sau alterată);

#### a) *septurile interalveolare*:

- grosimea septurilor;
- infiltrația inflamatorie interstițială (intensitatea, compoziția celulară, foliculi limfoizi, granuloame);
- sideroblaști/siderofage, depozite de hemosiderină;
- edem septal, necroză;
- focare fibroblastice;

- procesele de fibroză/scleroză interstițială (extinderea, gradul de maturitate);

- hiperplazia celulelor musculare netede;
- focare de metaplazie osoasă, calcinoză distrofică sau metastatică.

b) *epiteliul alveolar*:

- focare de necroză, descuamare a celulelor epiteliale, denudare a membranei bazale;

- modificări distrofice ale alveolocitelor;

- membrane hialine;

- hiperplazia pneumocitelor de tip II, cuboidalizarea epiteliului alveolar;

- celule gigante, incluziuni virale;

- bronhiolizarea spațiilor aeriene distale;

- focare de metaplazie scuamoasă a epiteliului alveolar;

c) *lumenul alveolelor*:

- dimensiunile spațiilor alveolare (colaps, emfizem, obliterare);

- exsudatul luminal, compoziția celulară, intensitatea, extinderea;

- edem alveolar;

- hemoragii intraalveolare;

- macrofage alveolare pigmentate;

- sideroblaști/siderofage, depozite de hemosiderină;

- "dopuri" de fibrină sau țesut de granulație (corpusculi Masson);

III. Vasele sanguine (arteriolele, arterele și venele de diferit calibru):

- grosimea peretelui, inclusiv a intimei, stratului muscular;

- lumenul (stenozat, dilatat, deformat);

## A

Acetilcisteina 126, 168  
Acinul 194  
Activatorul tisular al plasminogenului 194, 212  
*Acute interstitial pneumonia* (AIP) (vezi *pneumonia interstițială acută*)  
Adenopatie 20 (tab.)  
Afecțiuni  
- pulmonare primare 14 (tab.)  
- reumatice 14 (tab.)  
AINS 14 (tab.)  
*Air trapping* 194  
Albinism 20 (tab.)  
Alveole pulmonare 194  
Alveolita fibrozantă  
- criptogenică, idiopatică (vezi *Fibroza pulmonară idiopatică*)  
Alveolocit  
- tip I 194  
- tip II 22, 34 (fig.), 194  
-- hiperplazia 70 (fig.), 113  
Alveolograma aerică 195  
Amfotericin 177  
Amiloidoza 15 (tab.), 15, 20 (tab.), 195  
Amiloid 15, 195  
Amiodarona 14 (tab.), 15  
Analiza  
- de urină 21  
- serologică 21  
Anemia 22 (tab.)  
- Biermer 195  
- hemolitică 22 (tab.)  
- pernicioasă 195  
Angeita alergică și granulomatoasă (vezi *sindromul Churg-Strauss*)  
Angiogeneza 195  
Angiotensina 44 (fig.)  
Antagoniștii receptorilor de endotelină 56  
Antibiotice 14 (tab.)  
Anticorpi  
- ANCA 21, 22 (tab.), 195  
- anti-membrană bazală 22 (tab.), 195  
-- glomerulară 21  
- anti-nucleari 21, 195  
- contra TGF-β 52  
- precipitanți 22 (tab.)  
Antigenele de histocompatibilitate 203  
Antigenul  
- nuclear 195  
- timocitic 50  
Antracoza 14 (tab.), 196  
Apoptoza 44 (fig.), 196  
Artrita 20 (tab.)  
- reumatoidă 14 (tab.), 18, 19, 20 (tab.), 25 (fig.), 117, 121 (fig.), 196  
*Aspergillus* 122, 177  
Așpirația cronică 15 (tab.)  
Astenia musculară 20 (tab.)  
Azatioprin 14 (tab.), 167, 178  
Azbestoza 14 (tab.), 15, 117, 196

## B

Bagasoză 196  
Behçet (vezi *boala Behçet*)  
Berilioza 14 (tab.), 15, 196  
Biopsia  
- endobronșică 33, 36  
- pulmonară 34, 66  
-- chirurgicală 36  
-- complicații 109  
-- deschisă 109

-- factorii de risc 109  
--- indicațiile 106  
--- tradițională 36  
--- videoasistată 36, 107  
-- metode 107  
-- mortalitatea 109  
-- prin toracotomie versus videotoraco-  
scopică 107  
- transbronșică 33, 36  
Bioxid de sulf 14 (tab.)  
Bleomicina 14 (tab.), 45, 49, 51  
Boala  
- Addison-Biermer 195  
- Bechterew (vezi *Spondilita anchilozantă*)  
- Behçet 20 (tab.), 196  
- Besnier-Boeck-Schaumann (vezi *Sar-  
coidoza*)  
- Bourneville (vezi *Scleroza tuberoasă*)  
- Gaucher 15 (tab.), 18, 20 (tab.), 22 (tab.),  
202  
- Hamman-Rich (vezi *sindromul Hamman-  
Rich*)  
- Hand-Schuller-Christian (vezi *Histioci-  
taza X*)  
- Hashimoto 202  
- Hodgkin 203  
- Letterer-Siwe (vezi *Histiocitaza X*)  
- Marie-Strumpell (vezi *Spondilita  
anchilozantă*)  
- membranelor hialine 196  
- mixtă a țesutului conjunctiv 14 (tab.), 19,  
196  
- Newmann-Pick 15 (tab.), 208  
- Recklinghausen 208  
- venoocluzivă 15 (tab.), 19  
Boli  
- autoimune 21, 162  
- genetice 15 (tab.)  
- intestinale inflamatorii 20 (tab.), 21,  
197  
- limfoproliferative 197  
- Waldenström 213  
Bosentan 126, 168, 181  
*Bourgeons conjunctifs* 142  
*Brain natriuretic peptide* 180  
Bromcriptina 14 (tab.)  
*Bronchiolitis obliterans organizing pneumo-  
nia* (BOOP) (vezi *pneumonia organizantă  
criptogenică*)  
Bronhiolă 197  
Bronhiolă respiratorie 197  
Bronhografia 197  
Bronhogramă aerică 98 (fig.), 120 (fig.),  
137 (fig.), 197  
Bronhosopia 33  
Bronșiectazia 197  
- de tracțiune 95 (fig.), 118, 130 (fig.),  
197  
Bronșiolita  
- foliculară 82  
- respiratorie 14 (tab.), 19  
- obliterantă 19  
-- asociată cu pneumonită interstițială  
(BIP) 38  
-- cu pneumonită în organizare 39, 135  
- organizantă  
-- asociată cu pneumonita interstițială  
(BIP) 38  
-- polipoidă 135  
Bulă emfizematoasă 197  
Burkitt (vezi *sindromul Burkitt*)  
Busulfan 14 (tab.)  
*Butterfly sign* 80, 81 (fig.), 136

## C

Calcineurin inhibitorii 178  
Calcinoze 20 (tab.)  
*Candida albicans* 177  
Capacitea  
- de difuziune a gazelor (DL<sub>CO</sub>) 26, 33,  
200  
- pulmonară totală 197  
- reziduală funcțională 197  
- vitală forțată 198  
- vitală pulmonară 198  
Carcinom bronșioloalveolar 19, 139  
Cardiopatiile congenitale cianogene 21  
Carrington 161  
CD 198  
CD<sub>4</sub> 198  
CD<sub>8</sub> 198  
Celule  
- B 198  
- contractile interstițiale 49  
- endoteliale 43 (fig.), 46 (fig.)  
- epiteliale 113  
-- apoptoza 114  
-- rolul patogenetic 114  
- fibroblast-like 51  
- inflamatorii 46 (fig.), 48, 112  
- mezenchimale 42, 45, 49  
- musculare netede 15, 49  
- neoplazice 15  
- T 198  
Chemokine 46 (fig.), 48, 50 (tab.), 198  
Chirurgiei toracice videoasistate 107  
- avantajele 107  
Churg-Strauss (vezi *sindromul Churg-  
Strauss*)  
Cianoza 21  
Ciclofosamid 14 (tab.), 143, 167  
Ciclosporină 178  
Ciroza biliară primitivă 199  
Citokine 43, 46 (fig.), 50 (tab.), 199  
- proinflamatoare 42, 48  
- profibrotice 42  
Citomegalovirus 177  
Citostatice 143  
Citozină arabinozid 14 (tab.)  
Clasificarea lui Liebow 38  
Clorambucil 14 (tab.)  
*Cluster of differentiation* 198  
Cocaina 15 (tab.)  
Colagen 52, 199  
Colagenoze 20 (tab.), 22 (tab.), 199  
Complement 45, 199  
Complexe imune circulante 22 (tab.), 199  
Conceptul regenerării (reepitelizării) pul-  
monare anormale 42  
Conjunctivită 20 (tab.)  
*Connective tissue growth factor* (vezi *Fac-  
torul de creștere al țesutului conjunctiv*)  
Contur flu 201  
Cordul pulmonar 21  
Corpusculi Masson 57, 80, 81 (fig.), 136,  
137 (fig.), 142  
Corticosteroidi 40 (tab.), 47, 112, 126, 143,  
165, 167, 171, 180  
Creatininemia 21  
Crepitația 20 (tab.), 21, 117, 132, 136  
Crioglobuline 199  
*Criptogenic organizing pneumonias* (vezi  
*pneumonia organizantă criptogenică*)

CXCR 201

## D

Dermatomiozita 19, 20 (tab.), 209  
Dermatoză neutrofilică febrilă (vezi *Sindromul Sweet*)  
*Desquamative interstitial pneumonia* (vezi *Pneumonia interstițială descuamativă*)  
Dilantin 178  
Dispneea 18, 117, 132, 136, 146, 154, 158, 164  
Dobutamina 172  
Dopamina 172  
Durerea  
- musculară 20 (tab.)  
- retrosternală 19

## E

Ecocardiografie 26  
Edemul pulmonar cronic 15 (tab.)  
EGF 200  
Electrocardiografie (ECG) 26  
Endotelin 46 (fig.)  
- blocada 168  
Endoteliocite 46 (fig.)  
Enzimă de conversie a angiotensinei 21, 22 (tab.), 200  
Eozinofilie 22 (tab.), 200, 206  
*Epidermal growth factor* 200  
Epimorfina 56  
Epiteliocite 46 (fig.)  
- tip I 47  
- tip II 47  
Eritem  
- heliotrop 20 (tab.)  
- nodos 20 (tab.), 200  
Etambutol 14 (tab.)  
Etanercept 126, 168, 181  
Etopozid 14 (tab.)  
Everolimus 178  
Ewing (vezi *Sarcomul Ewing*)  
Exantem maculopapular 20 (tab.)

## F

Factori reumatoizi 201  
Factorul  
- amplificator limfoid 206  
- antiatelectatic (vezi *Surfactant*)  
- de creștere  
-- al țesutului conjunctiv 200  
-- blocada 168  
-- a fibroblastilor 44 (fig.), 46 (fig.), 201  
-- derivat plachetar 44 (fig.), 46 (fig.), 59, 208  
--- blocada 168  
-- similar insulinei 46 (fig.), 48, 204  
-- vascular endothelial 212  
- de necroză tumorală *alfa* 44 (fig.), 46 (fig.), 48  
-- blocada 168  
- pigmentar derivat epitelial 209  
- de stimulare  
-- a formării coloniilor granulocitare 202  
-- a formării coloniilor granulocite-macrofage 202  
- de transcripție 47  
- de transformare a creșterii alfa și beta 211

- reumatoid 21  
- T-celular 206  
- tisular 201  
"Fagure de miere" 26, 31 (fig.), 37, 39, 66 (fig.), 91, 92 (fig.), 113, 116 (fig.), 118, 119 (fig.), 121 (fig.), 201, 204  
Fenomenul Raynaud 19  
Fibrină 201  
Fibrinolizina (vezi *Plasmina*)  
Fibroblast 43 (fig.), 44 (fig.), 46 (fig.), 48, 49, 54, 112, 201  
- proliferarea 51  
- rolul patogenetic 114  
- subtipurile 49  
*Fibroblast Growth Factor* 44 (fig.), 46 (fig.), 201  
Fibrocit 51, 201  
Fibroza 201  
- chistică 21  
- interstițială difuză 167, 168  
- mecanisme 47  
- pulmonară idiopatică (FPI) 15 (tab.), 18, 20 (tab.), 22 (tab.), 36, 39, 40 (tab.), 42, 45, 119 (fig.), 202, 205  
-- biopsia pulmonară  
--- chirurgicală 123  
--- transbronșică 123  
-- complicații 122  
-- criteriile de diagnostic 123  
--- majore 123  
--- minore 124  
-- criteriul morfopatologic 114  
-- definiția 111  
-- diagnostic diferențial 122  
-- epidemiologie 117  
-- etiopatogenie 112  
-- evoluție 124  
-- exacerbare 124  
-- familială 15 (tab.), 18, 42  
-- forma acută (accelerată) 124  
-- hemoleucograma 122  
-- HRCT 90 (tab.), 91, 118  
-- lavajului bronhoalveolar 123  
-- manifestări paraclinice 118  
-- patogenia 41  
-- radiografia toracei 91  
-- scintigrafia pulmonară 122  
-- tablou clinic 117  
-- teste funcționale pulmonare 122  
-- tratament 126  
"Fluture inversat" 30 (fig.)

## Focare

- fibrotice 48, 201  
- fibroblastice 48, 69, 70 (fig.), 112, 115 (fig.), 201  
Formațiunile chistice 114  
Flu (vezi *Contur flu*)  
Fluconazol 177  
"Fulgi de nea" 23

## G

Ganciclovir 177  
Gazimetria sângelui arterial 33  
Gaucher (vezi *Boala Gaucher*)  
Gelatinaza 44 (fig.), 202  
*Granulocyte-colony stimulating factor* 45, 202  
*Granulocyte-macrophage colony stimulating factor* 202  
Granulomatoza

- sarcoidă necrotizantă 15 (tab.)  
- Wegener 15 (tab.), 22 (tab.), 210

## H

Hammam-Rich (vezi *Sindromul Hammam-Rich*)  
Hemoleucograma 21  
Hemoptizia 19  
Hemoragie alveolară difuză 14 (tab.), 17 (tab.)  
Hemosiderină 202  
Hemosideroza pulmonară 202  
- idiopatică 14 (tab.), 202  
- secundară 20 (tab.)  
Heparina 168  
Hepatosplenomegalie 20 (tab.)  
Hermansky-Pudlak (vezi *Sindromul Hermansky-Pudlak*)  
Heroina 15 (tab.)  
Hidrocarburi 14 (tab.)  
Hipercalcemie 22 (tab.)  
Hipergamaglobulinemia 21, 22 (tab.)  
Hiperplazie 203  
Hipertrofie 203  
Hipertensiune  
- arterială sistemică 20 (tab.)  
- pulmonară 20 (tab.)  
Hipopratism digital 20 (tab.), 21, 117, 132, 136, 158  
Hipogamaglobulinemia 22 (tab.), 203  
Histiocitoza X 14 (tab.), 17, 19, 20 (tab.), 21, 33, 203  
HLA (vezi *Antigenele de histocompatibilitate*)  
*Honeycombing* (vezi *Fagure de miere*)  
HORN (*Honeycombing - Old fibrosis - Recent fibrosis - Normal lung*) 71  
HRCT 89  
- modificările în PII 90 (tab.)

## I

ICAM 203  
*Idiopathic interstitial pneumonias* (vezi *pneumonia interstițială idiopatică*)  
*Idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF) (vezi *fibroza pulmonară idiopatică*)  
Imagine  
- "arbore înmugurit" 204  
- "aripi de fluture" 204  
- "fagure de miere" 204  
- "lemn găurit de cari" 204  
- "nisip umed" 204  
- "sticlă mată" 204  
- "șină de tramvai" 204  
Imatinib mesilat 56, 126, 168  
Indicele Tiffeneau 211  
Inhibitorul  
- activatorului plasminogenului 46 (fig.), 205  
- colagenazelor 47  
- tisular al metaloproteinazei 44 (fig.), 48  
Insulină 46 (fig.), 211  
*Insulin-like Growth Factor* 46 (fig.), 48, 204  
Integrine 46 (fig.)  
Interferon 43, 46 (fig.), 50 (tab.), 55, 126, 168, 181, 204  
Interleukină 46 (fig.), 48, 50 (tab.), 59, 205  
*International Society for Heart and Lung Transplant Registry* 179

*Intercellular adhesion molecule* 203  
Ionograma 21

## J

Junghiul toracic 19

## K

Katzenstein 38, 105, 127  
Kerley (vezi *Linile Kerley*)  
Kitaichi 127  
KL-6 205  
Kohn (vezi *Porii Kohn*)

## L

Lavajul bronhoalveolar (LBA) 33, 45  
LDH 21, 124  
Leucocitoză 22 (tab.)  
- eozinofilică 206  
Leucopenie 22 (tab.)  
Leucotriene 168  
Liebow 38, 161  
Ligandul chemokinei CXC 50 (tab.), 51, 199  
Limfadenopatie 206  
Limfangioleiomiomatoza (LAM) 14 (tab.), 15, 17, 18, 19, 33, 206  
Limfangita canceromatoasă 15 (tab.), 15, 19, 20 (tab.), 22 (tab.), 32 (fig.)  
Limfocite  
- Th<sub>2</sub> 206  
- Th<sub>2</sub> 206  
Limfokine 206  
Limfom 22 (tab.), 165, 204  
Limfom 22 (tab.)  
- Burkitt (vezi *Sindromul Burkitt*)  
- cu celule mici (vezi *Sindromul Burkitt*)  
- non-Hodgkin 38, 206  
- pulmonar primar 139  
Limforeticulosarcom (vezi *Sindromul Burkitt*)  
Linii Kerley 205  
- B 32 (fig.)  
Lobulul  
- primar 206  
- secundar 206  
L-triptofan 14 (tab.)  
*Lung Rejection Study Group* 178  
Lupusul eritematos sistemic (LES) 14 (tab.), 19, 206  
*Lymphocytic interstitial pneumonia* (vezi *pneumonia interstițială limfocitară*)  
*Lymphoid enhancer factor* (vezi *Factorul amplificator limfoid*)  
*Lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue* (vezi *MALT-limfom*)

## M

Macrofage 205  
- pigmentate 153, 154 (fig.), 159 (fig.)  
- alveolar 42, 43 (fig.), 48, 207  
Macroglobulinemie primară (vezi *Boala Waldenström*)  
*Major histocompatibility complex* 208  
Malformațiile pulmonare arteriovenoase 21  
MALT-limfom 207  
Marcajul fluorescent 50  
Masson 80, 81 (fig.), 142  
MCP-1 (vezi *Proteina chemoattractantă pentru monocite I*)  
Mediatorii polipeptidici 48

Melfalan 14 (tab.)  
Membrana  
- bazală endotelială 13  
- bazală epitelială 13  
"Membrane hialine" 60  
Membrane hialine pulmonare 207  
Metadona 15 (tab.)  
Metalconioză 31 (fig.)  
Metaloproteinaze matrice 44 (fig.), 53, 56, 59, 114, 207, 208  
Metaplazie 207  
Metilprednisolon 143, 178  
Metotrexat 14 (tab.), 15  
"Microfagare" 116 (fig.)  
Miller (vezi *Lobulul primar și secundar*)  
Milne 135  
Miofibroblast 44 (fig.), 46 (fig.), 47, 48, 49, 59, 112, 207  
- apoptoza 113 (fig.), 114  
- rolul 52  
Mitomicina C 14 (tab.)  
Modificări neurologice 20 (tab.)  
*Monocyte chemoattractant protein* 46 (fig.), 48, 207  
"Muguri intraalveolari" 57, 58 (fig.), 136  
"Muguri conjunctivi" 80, 142  
Murmur de regurgitare tricuspidiană 20 (tab.)  
*Myastenia gravis* 208  
*Mycobacterium avium* 122  
Mycophenolate mofetil 178  
Myers 38, 105

## N

N-acetilcisteina 55, 181  
Nafcilin 178  
Neurofibromatoza 15 (tab.), 18, 19, 20 (tab.), 208  
Newmann-Pick (vezi *Boala Newmann-Pick*)  
Nitrofurantoin 14 (tab.)  
*Nonspecific interstitial pneumonia* (vezi *Pneumonia interstițială nespecifică*)

## O

Opacități  
- "în sticlă mată" 24 (fig.), 91, 92 (fig.), 96 (fig.), 97 (fig.), 98 (fig.), 103 (fig.), 118  
- liniare 118  
- reticulare 24 (fig.), 118  
*Organizing pneumonia* 135  
Ortodeoxia 208  
Oxigenarea sângelui 26, 33  
Oxizi de azot 14 (tab.)  
Oxizi de metalor 14 (tab.)

## P

PAI 208  
Penicilamina 14 (tab.)  
Peptidul  
- natriuretic 21, 209  
- sintetic CD<sub>36</sub> 56  
Pericardită 20 (tab.), 25 (fig.)  
Pericite 49  
Pete *café au lait* 20 (tab.), 206  
*Pigment epithelium-derived factor* 48, 209  
Pigment pulverulent 72, 74  
Pirfenidona 55, 126, 168, 181  
Platelet-derived growth factor 44 (fig.), 46 (fig.), 208  
Plasmina 114, 209

*Plasminogen activator inhibitor* 208

Plămânul

- "de celofan" 21, 117  
- de fermier 14 (tab.), 15, 209  
- crescătorului de păsări 14 (tab.), 15, 209  
- "în microfagare" 71, 116 (fig.)

Pneumocit

- tip I 43 (fig.), 44 (fig.)  
- tip II 43 (fig.), 44 (fig.)  
Pneumoconioze 18, 38, 209

*Pneumocystis jirovecii* 72, 122

Pneumonia

- criptogenică organizantă 38  
- organizantă 38  
-- infecțioasă 38

Pneumoniile atipice 18

Pneumonita

- eozinofilică 22 (tab.)  
- acută 17 (tab.)  
- cronică 14 (tab.), 17, 19, 30 (fig.), 139  
- interstițială acută (AIP) 39, 40 (tab.), 76-79, 145-152, 147 (fig.), 148 (fig.), 149 (fig.)

-- biopsia pulmonară 150  
-- criteriile morfologice 77 (tab.)  
-- diagnostic diferențial 77, 150, 151 (tab.)  
-- diagnostic pozitiv 150  
-- etiopatogenia 146  
-- evoluție 152  
-- HRCT 90 (tab.), 100, 150  
-- morfologia 76  
-- patogenia 59  
-- radiografia toracelui 98, 150  
-- semnele distinctive 146  
-- tablou clinic 146  
-- teste pulmonare funcționale 146  
-- tratament 152

- interstițială asociată bronșiolitei respiratorii (RB-ILD) 74, 153, 154 (fig.), 155 (fig.), 210

-- diagnostic diferențial 75  
-- HRCT 90 (tab.), 96, 156  
-- lavajului bronhoalveolar 155  
-- morfologia 74  
-- pattern-ul histologic 154  
-- radiografia toracelui 96, 156  
-- semnele distinctive 155  
-- tablou clinic 154  
-- teste pulmonare funcționale 154  
-- tratament 156

- interstițială comună (UIP) 38, 115 (fig.), 116 (fig.), 209, 212

-- criteriile morfologice 68 (tab.)  
-- diagnostic diferențial 71, 151 (tab.)  
-- HRCT 118  
-- morfologia 67  
-- semnele distinctive 117  
- interstițială cu celule gigante (GIP) 38  
- interstițială descuamativă (DIP) 14 (tab.), 18, 38, 40 (tab.), 157, 159 (fig.), 200

-- biopsia pulmonară 160  
-- criteriile morfologice 73 (tab.)  
-- diagnostic diferențial 74, 151 (tab.)  
-- epidemiologia 157  
-- etiopatogenia 158  
-- examenul de laborator 158  
-- HRCT 90 (tab.), 97, 159  
-- lavajului bronhoalveolar 160  
-- morfologia 72  
-- patogenia 60  
-- prognostic 160  
-- radiografia toracelui 97, 158  
-- semnele distinctive 158  
-- tablou clinic 158  
-- teste pulmonare funcționale 158

- interstițială idiopatică (PII) 17, 37, 111, 209

- acută 17 (tab.), 38
- clasificarea 39, 40 (tab.)
- criterii morfologice 88 (tab.)
- definiția 39
- HRCT 90 (tab.)
- variante
  - clinico-morfologice 38
  - clinico-radiologic-morfopatologic 39

- interstițială limfocitară (LIP) 14 (tab.), 18, 22 (tab.), 38, 39, 40 (tab.), 161, 164 (fig.), 206

- boli asociate 163 (tab.)
- criterii morfologice 84 (tab.)
- diagnostic diferențial 84
- etiologie 162
- HRCT 90 (tab.), 103, 165
- morfologia 82
- morfopatologie 162
- lavajului bronhoalveolar 164
- patogenia 60
- prognostic 165
- radiografia toracelui 103, 165
- semnele distinctive 163
- tablou clinic 164
- tratament 165

- interstițială medicamentoasă 17 (tab.), 18, 19, 20 (tab.), 22 (tab.)

- interstițială neclasificată 127

- interstițială nespecifică (NSIP) 14 (tab.), 38, 39, 40 (tab.), 127, 129 (fig.), 130 (fig.), 131 (fig.), 208

- criterii morfologice 85 (tab.)
- diagnostic diferențial 87
- HRCT 90 (tab.), 93
- lavajului bronhoalveolar 133
- morfologia 84
- patogenia 56
- pattern-ul histologic 128
- prognostic 133
- radiografia toracelui 93, 133
- semnele distinctive 128
- tablou clinic 132
- teste pulmonare funcționale 132
- organizantă criptogenică (COP) 14 (tab.), 17 (tab.), 19, 20 (tab.), 39, 40 (tab.), 135, 137 (fig.), 197, 199

- clasificarea etiologică 141
- criterii morfologice 81 (tab.)
- diagnostic diferențial 82, 139
- diagnostic etiologic 141
- epidemiologia 136
- etiologia infecțioasă 141 (tab.)
- evoluția 143
- HRCT 90 (tab.), 102, 138, 139
- lavajului bronhoalveolar 138
- medicamente provocate 142 (tab.)
- modificări de laborator 138
- morfologia 80
- pattern-ul histologic 136
- patogenia 57, 58 (fig.)
- radiografia toracelui 100, 138
- semnele distinctive 136
- tablou clinic 136
- teste pulmonare funcționale 138
- tratament 143

- prin hipersensibilizare 14 (tab.), 17 (tab.), 19, 21, 22 (tab.), 33

- prin iradiere 20 (tab.)

Pneumopatiile interstițiale difuze (PID) 209

- algoritmul diagnostic 35 (fig.)
- clasificarea 16 (fig.)

-- clinică 14 (tab.)

-- lui Liebow 38

- definiții 13

- diagnosticarea 17

- de laborator 21, 22 (tab.)

- epidemiologia 17

- examenul fizic 21

- microscopia optică 34 (fig.)

- radiografia toracică 23

- tomografia spiralată 27 (tab.)

Pneumotorax spontan 19, 125 (fig.)

Poliangiita microscopică 22 (tab.), 209

Polimiozita 19, 209

Porii Kohn 206

Precipitine 21

Prednisolon 143, 171

Proba cu bronhodilatator 26

Procabazin 14 (tab.)

Propoxifenhidroclorid (darvon) 15 (tab.)

Prostaglandine 43, 46 (fig.), 51,

Proteina

- APP 210

- chemoattractant pentru monocite 22, 46

(fig.), 48, 207

- surfactantului 22, 56, 208

- Wnt 47

Proteinoza alveolară 14 (tab.), 210

Pseudolinfom 210

Pulberile

- anorganice 15

- organice 15

Puls-oximetrie 26

Puls-terapia 143

## R

Raghu 106

Rapamycina 178

Raynaud (vezi *Sindromul Raynaud*)

Receptori solubili pentru TNF- $\alpha$  56, 60, 209

Refluxul gastroesofagian 47

*Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease* (RB-ILD) (vezi *Pneumonia interstițială asociată bronșiolitet respiratorii*)

Rich 37

Rifampicin 178

## S

Sarcoidoza 14 (tab.), 17, 18, 19, 20 (tab.), 22 (tab.), 28 (fig.), 33, 210

Sarcomul Ewing 200

Săruri de aur 14 (tab.)

Scadding 37

Scintigrafia cu galiiu 26

Sclerite 20 (tab.)

Sclerodermia 14 (tab.), 210

Scleroza sistemică 20 (tab.), 208

Scleroza tuberoasă 15 (tab.), 18, 19, 33, 210

Sediment urinar modificat 22 (tab.)

Semnul "inelului cu pecete" 210

Sjögren (vezi *Sindromul Sjögren*)

Silicoza 14 (tab.), 15, 18, 22 (tab.), 210

Sindromul

- Behçet (vezi *boala Behçet*)

- Burkitt 197

- Churg-Strauss 15 (tab.), 19, 22 (tab.), 198

- de bronșiolită obliterantă 178

- de detresă respiratorie acută la adult 59, 145

- DiGeorge 200

- Evans 200

- Goodpasture 14 (tab.), 18, 22 (tab.), 202

- Gougerot-Sjögren (vezi *Sindromul Sjögren*)

- Hamman-Rich 39, 145, 202

- Hermansky-Pudlak 15 (tab.), 18, 20 (tab.), 203

- interstițial 26

- Raynaud 20 (tab.), 210

- Sharp (vezi *Boala mixtă a țesutului conjunctiv*)

- Sjögren 14 (tab.), 162, 164, 211

- sicca (vezi *Sindromul Sjögren*)

- Sweet 211

- umplerii alveolare 23

Sirolimus 178

*Smooth muscle actin* 48

Somatomedina (vezi *Factorul de creștere similar insulininei*)

Spațiul interstițial 13

Spirometria 26

Spondilita anchilozantă (SA) 20 (tab.), 211

"Sticlă mată" (vezi opacitate în "sticlă mată")

Sulfasalazina 14 (tab.), 15

Surfactant 211

*Surfactant protein* 22, 211

## T

Tacrolimus 178

*T-cell factor* (vezi *Factorul T-celular*)

Teleangiectazii 20 (tab.), 211

Testele

- funcționale respiratorii 26, 122

- hepatice 21

Testul de mers de 6 minute 174, 180

T-helper 42 (fig.), 43, 204

Tiffeneau (vezi *Indicele Tiffeneau*)

*Tissue inhibitors of metalloproteinases* (vezi *Inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor*)

*Tissue plasminogen activator* (vezi *Activatorul tisular al plasminogenului*)

Tocainida 14 (tab.)

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) 26, 89

*Transforming growth factor beta* 44 (fig.), 46 (fig.), 48, 52, 211

Transplantul

- bipulmonar 168

- pulmonar 126, 167

-- complicații 176

-- contraindicații 171

-- examenarea candidaților 169 (tab.)

-- factori de risc 173

-- investigații preoperatorii 173

-- istoric 168

-- morbiditate 168

-- mortalitate 168

-- probleme deontologice 180

-- prognostic 174

-- reabilitarea 180

-- rejeț 178

-- selecția pacienților 170

-- tipuri de intervenții 173

- unipulmonar 168, 170

Tulburări de umplere alveolară 14 (tab.)

*Tumor necrosis factor* 212

Tusea 19, 117, 132, 136, 154, 158, 164

## U

*Unclassified interstitial pneumonia* 127

Uremia cronică 15 (tab.)  
Usual *interstitial pneumonia* (vezi Pneumonia interstițială comună)  
Uveită 20 (tab.), 212

## V

Valganciclovir 177  
*Vascular endothelial growth factor* (vezi Factorul de creștere vascular endothelial)  
Vasculita  
- cutanată 20 (tab.)  
- de hipersensibilizare 15 (tab.), 212  
- granulomatoasă 19, 213  
- din colagenoze 20 (tab.)  
- sistemică 20 (tab.), 22 (tab.), 212  
Vasopresină 172  
*Video assisted thoracic surgery* 107  
Virusul Epstein-Barr 162  
Volumul  
- expirator maxim pe secundă 213  
- rezidual 213  
VSH 21

## W

Waldenstrom (vezi *Boala Waldenstrom*)  
*Weezing* 19, 136, 210  
Wegener (vezi *Vasculita granulomatoasă*)  
Wnt 213

## X

Xenotransplant 181

## Y

Yamaguchi 108

## Z

Zileutin 168



## Alte monografii ale autorului

- **Hipertensiunea arterială: aspecte clinice** Chișinău, 1996, 192 p.
- **Bolile cardiovasculare: aspecte de diagnostic** Chișinău, 1997, 350 p.
- **Examenul clinic în afecțiunile aparatului respirator** (cu A.Gavriliuc și Raisa Hotineanu) Chișinău, 1998, 96 p.
- **Pneumoniile: ghid de practică medicală** Chișinău, 1999, 100 p.
- **Astmul bronșic: ghid de practică medicală** (cu Sofia Cojocaru și Ludmila Panfil) Chișinău, 2000, 95 p.
- **Bolile aparatului respirator** (colectiv) Chișinău, 2001, 638 p.
- *Lucrare distinsă cu Premiul Academiei de științe din Moldova în 2003*
- **Elemente de nefrologie** (colectiv) Chișinău, 2002, 228 p.
- **Atelectazia pulmonară** (cu Oxana Bărbieru, A.Cebotari, A.Gavriliuc) Chișinău, 2003, 38 p.
- **Pneumoniile: ghid de practică medicală** (cu A.Gavriliuc, Doina Rusu) Chișinău, 2004, 68 p.
- **Boli cardiovasculare** (colectiv) Chișinău, 2004, 492 p.
- **Dislipidemiile: ghid de practică medicală** (cu Alexandru Corlăteanu) Chișinău, 2004, 102 p.
- **Semiologia radiologică a toracelui** (colectiv) Chișinău, 2005, 384 p.
- **Examenul clinic în afecțiunile aparatului digestiv** (cu A.Gavriliuc) Chișinău, 2005, 118 p.
- **Compendiu de gastroenterologie** (colectiv) Chișinău 2006, 512 p.
- **Elemente de nefrologie ediție revizuită** (colectiv) Chișinău, 2007, 214 p.
- Evaluarea funcțională respiratorie (cu Alexandru Corlăteanu) Chișinău, 2007, 100 p.
- **Профилактика артериальной гипертензии** (în limba rusă) (cu A.Izvorean) Chișinău 1992, 192 p.
- **Очерки клинической кардиологии** (în limba rusă) (colectiv) Chișinău 2003, 492 p.
- **Обследование при болезнях дыхательной системы** (în limba rusă) (cu A.Gavriliuc, A.Corlăteanu) Chișinău 2005, 144 p.
- **Обследование при болезнях органов пищеварения** (în limba rusă) (cu A.Gavriliuc) Chișinău, 2006, 182 p.