

**KŁOS, Aleksander, SZYDŁOWSKA, Justyna, ŻUCHNIK, Olga, KRÓL, Olgierd, KWIATKOWSKI, Piotr, KUCZYŃSKA, Beata, CZELEJ, Magdalena, GŁADYSZ, Konrad, GIEROBA, Krzysztof & SZYDŁOWSKI, Marcin. Idiopathic pulmonary fibrosis - problematic rare lung disease. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(1):90-94. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.014>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40859>
<https://zenodo.org/record/7358632>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022.
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 14.10.2022. Revised: 20.11.2022. Accepted: 23.11.2022.

Idiopathic pulmonary fibrosis - problematic rare lung disease. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis **Idiopatyczne włóknienie płuc - rzadka problematyczna choroba płuc. Patogeneza, diagnoza, leczenie i rokowanie**

Aleksander Kłos

Studenckie Koło Naukowe Symulacji Medycznej przy Zakładzie Dydaktyki i Symulacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ORCID 0000-0002-9091-6754
<https://orcid.org/0000-0002-9091-6754>
E-mail: alek.klos@gmail.com

Justyna Szydłowska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0002-1054-1519
<https://orcid.org/0000-0002-1054-1519>
E-mail: juszyd@gmail.com

Olga Żuchnik

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0001-9392-1500
<https://orcid.org/0000-0001-9392-1500>
E-mail: zuchnikolga@gmail.com

Olgierd Król

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0001-6886-4997
<https://orcid.org/0000-0001-6886-4997>
E-mail: okrol96@onet.pl

Piotr Kwiatkowski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID: 0000-0002-4466-1092
<https://orcid.org/0000-0002-4466-1092>
E-mail: piotrk1996@gmail.com

Beata Kuczyńska

Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ORCID 0000-0003-4997-4335
<https://orcid.org/0000-0003-4997-4335>
E-mail: beatamkuczynska96@gmail.com

Magdalena Czelej

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny SPSK 4 w Lublinie

ORCID 0000-0002-3717-4261

<https://orcid.org/0000-0002-3717-4261>

E-mail: czelejmagdalena@gmail.com

Konrad Gładysz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0000-0003-4935-8823

<https://orcid.org/0000-0003-4935-8823>

E-mail: konrad.gladyszke@gmail.com

Krzysztof Gieroba

Studenckie Koło Naukowe Medycyny Ratunkowej w Lublinie przy Klinice Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej SPSK nr 1 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0003-0121-410X

<https://orcid.org/0000-0003-0121-410X>

E-mail: krzysztof.gieroba@gmail.com

Marcin Szydłowski

Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0002-5867-6172

<https://orcid.org/0000-0002-5867-6172>

E-mail: mszydowski152@gmail.com

Abstract:

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive, fatal lung disease most often affecting people over the age of 50. Causes and pathogenesis of the disease are not fully understood. The non-specific symptoms of the disease prolongs diagnosis. It translates into a reduced chance of survival for patients. Treatment options for patients with IPF remain limited and sometimes lung transplantation is indicated. The prognosis of untreated IPF is 2 to 3 years.

Aim of the study: Summary of current knowledge on the pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

Methods and materials: A review of the literature available in the PubMed database, using the following keywords: „Idiopathic Pulmonary Fibrosis”, „Idiopathic Pulmonary Fibrosis current treatment”, „Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis”.

Results: The pathogenesis of IPF has been understood to some extent, but is still not described in detail. A chest CT scan and a lung biopsy are procedures that allow us to confidently diagnose IPF. We have two drugs at our disposal - pirfenidone and nintedanib, but their effect is not satisfactory. The prognosis of the disease is poor, and lung transplantation is the only way to improve it significantly.

Conclusion: IPF is a severe lung disease in which the main problem is its difficult diagnosis and rapidly progressive course. We have drugs that delay the decline in lung function, but they do not improve the quality or prolong the life of the patient. It is also known that lung transplantation is the best solution, but it is rarely performed. The prognosis of the disease is poor, often worse than the prognosis of many cancers. It is possible that knowing the exact pathogenesis of the causes of the IPF would enable more effective treatment and diagnosis.

Key words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Idiopathic Pulmonary Fibrosis current treatment, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis

Abstrakt:

Wprowadzenie: Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) jest postępującą i śmiertelną chorobą płuc najczęściej dotykającą osób powyżej 50 roku życia. Przyczyny jak i patogenezę choroby nie są do końca poznane. Niespecyficzne objawy choroby wydłużają diagnostykę choroby. Przekłada się to na zmniejszenie szans na przeżycie chorych. Liczba opcji terapeutycznych jest mocno ograniczona i nieraz wskazane jest wykonanie przeszczepu płuc. Rokowania nieleczzonego IPF wynoszą od 2 do 3 lat.

Cel pracy: Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat patogenezę, diagnozowania, leczenia oraz rokowań idiopatycznego włóknienia płuc (IPF - Idiopathic Pulmonary Fibrosis).

Materiały i dowody: Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używano następujących słów kluczy: „Idiopathic Pulmonary Fibrosis”, „Idiopathic Pulmonary Fibrosis current treatment”, „Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis”.

Wyniki: Patogeneza IPF została w pewnym stopniu poznana, jednak wciąż nie jest szczegółowo opisana. Badanie CT klatki piersiowej oraz wykonanie biopsji płuca to badania umożliwiające nam pewne rozpoznanie IPF. Dysponujemy dwoma lekami - pirfenidonem oraz nintedanibem, jednak ich działanie nie jest zadowalające. Rokowania choroby są złe, a przeszczep płuc to jedyne wyjście na ich znaczne polepszenie.

Podsumowanie: IPF to ciężka choroba płuc, w której głównym problemem jest jej utrudniona diagnostyka oraz szybko postępujący przebieg. Dysponujemy lekami opóźniającymi spadek czynności płuc, jednak nie polepszają one jakości ani nie wydłużają życia chorego. Wiadomo również, że przeszczep płuc również jest najlepszym rozwiązaniem, jednak jest on rzadko przeprowadzany. Rokowania choroby są bardzo złe, często gorsze od rokowań wielu nowotworów. Możliwe, że poznanie dokładnej patogenezы choroby oraz przyczyn umożliwiłoby skuteczniejsze leczenie i diagnostykę.

Słowa kluczowe: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Idiopathic Pulmonary Fibrosis current treatment, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis

I. Wprowadzanie

Idiopatyczne włóknienie płuc jest przewlekłą i postępującą chorobą płuc, w której dochodzi do włóknienia płuc z niewyjaśnionych jeszcze w pełni przyczyn. Występuje ona częściej u mężczyzn oraz jest chorobą ludzi w starszym wieku. Częstość występowania IPF wzrosła w ostatnich latach i wynosi 3-18/100,000 osób na rok w Ameryce i Europie [13], jednak niektóre badania mówią o nawet 400 przypadkach na 100,000 osób [2]. Choroba najczęściej diagnozowana jest u pacjentów w wieku 66 lat [2]. Występują jednak problemy z szybką diagnozą przez niespecyficzne objawy, a szybkie tempo postępowania choroby zmniejsza szansę na wdrożenie wczesnego leczenia. W 2014 roku FDA zatwierdziło dwa leki w leczeniu IPF - nintedanib oraz pirfenidon. Mimo to potrzeba nowych i bardziej skutecznych leków. Możliwe, że lepsze poznanie patogenezы umożliwi opracowanie nowych leków [13]. Rokowania choroby są złe, często gorsze niż w przypadku wielu nowotworów [12].

II. Cel pracy

IPF stanowi problem diagnostyczny oraz terapeutyczny co powoduje, że należy przedsięwziąć kroki prowadzące do zwiększenia czujności diagnostycznej wśród pracowników ochrony zdrowia oraz podjąć działania w opracowaniu nowych leków. Celem pracy jest podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat patogenezы, diagnozy, leczenia i rokowań choroby.

III. Materiały i dowody

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używano następujących słów kluczy: „Idiopathic Pulmonary Fibrosis”, „Idiopathic Pulmonary Fibrosis current treatment”, „Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis”.

IV. Wyniki

IV a. Patogeneza

Nie wszystkie przyczyny IPF są poznane. Możemy wyróżnić jednak czynniki sprzyjające powstawaniu tej choroby. Obecna wiedza o patogenezie IPF wskazuje na połączenie predyspozycji genetycznych, wieku oraz czynników środowiskowych. Wśród czynników genetycznych wyróżniamy mutacje genów TERT, TOLLIP, DKC1, PARN, TINF2, RTEL1 [2, 12]. Silnie powiązanie z IPF ma również polimorfizm pojedynczego nukleotydu w genie MUC5B. Powoduje on nadekspresję mucyny 5B, która zmienia wrodzoną odpowiedź immunologiczną i sprzyja przewlekłemu zapaleniu [12]. Wśród czynników środowiskowych szczególnie wyróżniono dym tytoniowy, pył z metalu lub drewna oraz aspirowanie do płuc treści żołądkowej [1]. Wyróżniono również wirusy, a szczególnie wirus Epsteina-Barra (w jednym z badań kohortowych udokumentowano zakażenie tym wirusem u prawie wszystkich chorych na IPF (97%) w porównaniu z zaledwie 36% w grupie kontrolnej) [2]. Biorąc pod uwagę te czynniki IPF jest chorobą silnie powiązaną ze starzeniem się organizmu [3] i w zdecydowanej większości występuje ona u ludzi w szóstej lub siódmej dekadzie życia [2].

Nabłonek pęcherzyków płucnych i oskrzeli jest przewlekle uszkodzany przez czynniki środowiskowe. Możemy tutaj wyróżnić dym tytoniowy, chemikalia, wirusy czy chorobę refluksową przełyku z mikroaspiracją

treści pokarmowej do płuc. Przyczyną może być również autoimmunizacja. Uszkodzenie powoduje uwalnianie chemokin przez komórki nabłonkowe płuc i napływ fibroblastów i fibrocytów do uszkodzonych miejsc. Nieustające uwalnianie profibrotycznych mediatorów powoduje przemianę części fibroblastów do miofibroblastów, tworząc podnabłonkowe skupisko. Dochodzi do gromadzenia się nadmiaru kolagenu oraz substancji międzykomórkowej, głównie przez miofibroblasty. Prowadzi to do apoptozy pneumocytów II typu, co opóźnia naprawę uszkodzonego nabłonka. W okolicy zwiększa się również przepuszczalność naczyń krwionośnych, co prowadzi do zwiększenia ilości czynników prozakrzepowych - takich jak czynnik X, trombina, fibrynogen - w miąższu płuc. Zwiększa się powstawanie włókien fibryny. Trombina i czynnik X przyczyniają się dodatkowo to różnicowania się fibroblastów w miofibroblasty. Wszystko to powoduje zmniejszenie wymiany gazowej, zaburzenie architektury płuc i niewydolność oddechową [2].

IV b. Diagnoza

Pierwsze objawy zaczynają się 1 lub 2 lata przed postawieniem diagnozy [2]. Wczesna diagnoza IPF jest utrudniona ze względu na nieswoiste objawy - najczęściej duszności i bezproduktywny kaszel [6,7]. Mogą być obecne palce pałeczkowate [6,7]. Często u osób z IPF występują również zmęczenie oraz brak energii [8]. Bardzo istotnym elementem w diagnostyce jest dokładne badanie fizykalne, zapoznanie się z historią chorób pacjenta oraz odpowiednio zebrany wywiad. Szczególną uwagę należy zwrócić na przyjmowane leki, środowisko życia chorego, historię chorób w rodzinie oraz skłonności do chorób autoimmunologicznych [8]. W spirometrii zauważono odchylenie od norm: zredukowanie pojemności życiowej płuc (FVC), zredukowanie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) oraz zredukowaną zdolność dyfuzyjną gazów w płucach na podstawie pomiaru zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DL_{CO}) [7]. Obraz płuc w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej wskazuje na patologię u większości osób z IPF, jednak u blisko 10% z potwierdzonym idiopatycznym włóknieniem płuc nie dostrzega się żadnych zmian [5]. IPF jest poprawnie diagnozowane za pomocą badania rentgenowskiego w mniej niż 50% przypadków [5]. Z tego względu nie zaleca się badania rentgenowskiego w celu zdiagnozowania IPF. Pewne rozpoznanie może być postawione gdy obraz kliniczny i obrazowanie CT pokazuje wzór typowego lub prawdopodobnego UIP (zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc). W razie niejasności obrazu CT oraz obrazu klinicznego wskazane jest wykonanie biopsji płuca [4]. Wszyscy pacjenci z postawioną diagnozą IPF powinni mieć ją ocenianą regularnie [4].

IV c. Leczenie

Pirfenidon oraz nintedanib to dwa zatwierdzone leki stosowane w IPF [9, 10]. Pirfenidon zmniejsza produkcję kolagenu oraz proces włóknienia. Ma również działanie przeciwzapalne. Nintedanib będąc inhibitorem kinazy tyrozynowej hamuje proliferację oraz różnicowanie się fibroblastów [11]. Oba leki przyczyniają się do poprawienia parametru FVC [9, 10] spowalniając spadek czynności płuc. Lekami te jednak oprócz działań ubocznych takich jak nudności i biegunka [9] nie wydłużają życia chorego ani nie poprawiają jakości życia [13]. Możliwym leczeniem nefarmakologicznym jest również przeszczep płuc [12]. Jest to na razie jedyny sposób na wydłużenie życia chorego [13]. Niestety większość chorych nie spełnia wymaganych warunków do przeszczepu. Najczęstszym powodem jest zaawansowany wiek i/lub współwystępowanie innych chorób, które uniemożliwiają wykonanie przeszczepu [6]. Problemem jest również ograniczona liczba dawców oraz złożoność samego zabiegu [9].

IV d. Rokowanie

IPF jest chorobą postępującą i wysoce śmiertelną [14]. Szanse na przeżycie wynoszą 2-3 lata od rozpoznania. Wdrożenie leczenia farmakologicznego przyczynia się do opóźnienia postępowania choroby. Wykonanie przeszczepu płuc zmniejsza ryzyko śmierci w przeciągu pierwszych 5 lat [6]. Genetyczne uwarunkowania oraz środowisko może przyczynić się do pogorszenia rokowania [2].

V. Podsumowanie

IPF stanowi duże wyzwanie dla naukowców i lekarzy. Największym problemem jest skuteczna diagnostyka oraz leczenie. Choroba nierzadko diagnozowana jest w późnym etapie, a obecne leki nie są wystarczające. Kluczem wydaje się poznanie dokładnej patogenety, co pozwoli na opracowanie nowych leków. Rosnąca liczba

zachorowań powinna tym bardziej zwrócić uwagę na IPF. Duża ilość czynników mogąca wywołać chorobę, jej szybko postępujące tempo oraz złe rokowania sprawia, że jest to złożony i istotny problem.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References:

1. Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev Respir Med.* 2017 May;11(5):343-359. doi: 10.1080/17476348.2017.1312346. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28345383.
2. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, Kasselmann LJ, Glass AD, DeLeon J, Reiss AB. Idiopathic pulmonary fibrosis: Molecular mechanisms and potential treatment approaches. *Respir Investig.* 2020 Sep;58(5):320-335. doi: 10.1016/j.resinv.2020.04.002. Epub 2020 May 30. PMID: 32487481.
3. Liu RM, Liu G. Cell senescence and fibrotic lung diseases. *Exp Gerontol.* 2020 Apr;132:110836. doi: 10.1016/j.exger.2020.110836. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31958492; PMCID: PMC7036279.
4. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, Goldin JG, Hansell DM, Inoue Y, Johkoh T, Nicholson AG, Knight SL, Raoof S, Richeldi L, Ryerson CJ, Ryu JH, Wells AU. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018 Feb;6(2):138-153. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29154106.
5. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Mar 26;3:8. doi: 10.1186/1750-1172-3-8. PMID: 18366757; PMCID: PMC2330030.
6. Munchel JK, Shea BS. Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *R I Med J* (2013). 2021 Sep 1;104(7):26-29. PMID: 34437662.
7. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, DeLeon J, Reiss AB. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J.* 2022 Feb;16(2):84-96. doi: 10.1111/crj.13466. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001525; PMCID: PMC9060042.
8. Sharif R. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and evidence-based guidelines. *Am J Manag Care.* 2017 Jul;23(11 Suppl):S176-S182. PMID: 28978212.
9. Zhang Y, Lu P, Qin H, Zhang Y, Sun X, Song X, Liu J, Peng H, Liu Y, Nwafor EO, Li J, Liu Z. Traditional Chinese medicine combined with pulmonary drug delivery system and idiopathic pulmonary fibrosis: Rationale and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:111072. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111072. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33378971; PMCID: PMC7836923.
10. Maher TM, Streck ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res.* 2019 Sep 6;20(1):205. doi: 10.1186/s12931-019-1161-4. PMID: 31492155; PMCID: PMC6731623.
11. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev.* 2019 Sep 4;28(153):190021. doi: 10.1183/16000617.0021-2019. Erratum in: *Eur Respir Rev.* 2019 Sep 25;28(153): PMID: 31484664.
12. Torrisi SE, Kahn N, Vancheri C, Kreuter M. Evolution and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Presse Med.* 2020 Jun;49(2):104025. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104025. Epub 2020 May 11. PMID: 32437841.
13. Hewlett JC, Kropski JA, Blackwell TS. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epithelial-mesenchymal interactions and emerging therapeutic targets. *Matrix Biol.* 2018 Oct;71-72:112-127. doi: 10.1016/j.matbio.2018.03.021. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29625182; PMCID: PMC6146058.
14. Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med.* 2019 Feb;147:79-91. doi: 10.1016/j.rmed.2018.12.015. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30704705.