

Progresszív fibrotizáló tüdőbetegségek a mindennapi gyakorlatban

dr. Bohács Anikó¹, Tóth Nóra Melinda², Guth Krisztina², dr. Eszes Noémi¹, dr. Vincze Krisztina¹, dr. Fekete Dorottya¹, dr. Jáky-Kováts Zsuzsanna¹, dr. Polgár Anna³, dr. Tárnoki Dávid László^{4,5}, dr. Tárnoki Ádám Domonkos^{4,5}, dr. Karlinger Kinga⁵, dr. Müller Veronika¹

¹Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Kar, Budapest

³Országos Mozgásszervi Intézet-Országos Fizioerápiás és Rehabilitációs és Intézet, Budapest

⁴Országos Onkológiai Intézet, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem Orvosi Képző Intézet, Budapest

A tüdő interstitiumát érintő heterogén interstitialis tüdőbetegségek (ILD-k) azon alcsoportját, melyben a gyulladásos komponensek mellett a fibrosis dominál fibrotizáló ILD-nek nevezzük. A fibrotizáló ILD-ben a fokozódó nehézlégzés, csökkenő terhelési kapacitás, romló légzésfunkciós paraméterek, csökkenő diffúziós kapacitás és a radiológiai kép progressziója jelzi a progresszív fibrotizáló ILD (PF-ILD) kialakulását. A diagnózisban a multidiszciplináris ILD teamnek kiemelkedő szerepe van. A közleményben a PF-ILD tüneteit, radiológiai megjelenését és kezelését mutatjuk be. Néhány típusos esetismertetés is bemutatásra kerül.

Kulcsszavak: antifibrotikus gyógyszerek, multidiszciplináris ILD team, pleuropulmonalis fibroelastosis (PPFE), progresszív fibrotizáló interstitialis tüdőbetegség (PF-ILD), szisztémás sclerosis (Ssc)

Progressive fibrosing interstitial lung diseases in clinical practice

Fibrosing interstitial lung disease (ILD) is a subgroup of the heterogeneous ILD-s, which involve the lung interstitium and beside the inflammatory component, fibrosis is the dominant component. Progressive fibrosing-ILD (PF-ILD) is characterized by worsening dyspnea, exercise capacity, decline in lung function, and diffusion lung capacity and progression of the radiological appearance. The multidisciplinary ILD team is important on diagnosis of PF-ILD-s. In this article we discuss the symptoms, radiological features and treatment of PF-ILD-s. Some typical case reports will be also presented.

Keywords: antifibrotic drugs, multidisciplinary ILD team, pleuropulmonary fibroelastosis (PPFE), progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD), systemic sclerosis (SSc)

A fibrotizáló ILD-k definíciója és diagnosztikája

Az interstitialis tüdőbetegségek 20–30%-a progresszív fibrotizáló (1). A fibrotizáló ILD-k nem specifikus klinikai tünetei a terheléses nehézlégzés, száraz, improduktív köhögés. Fizikálisan a fibrotikus crepitatio (tépőzárszerű hang), autoimmun betegségekben ízületi eltérések, jellegzetes bőrtünetek észlelhetők. Légzésfunkciós vizsgálattal restriktív ventilációs zavar, csökkent diffúziós

kapacitás igazolható. Azonban a fiziológiás légzésfunkciós értékek nem zárják ki a tüdőfibrozis fennállását. A progresszió definiálására számos kritérium ismert. IPF-ben a forszírozott vitálkapacitás (FVC) abszolút vagy relatív csökkenése és a diffúziós kapacitás (DL_{CO}) ≥ 5 –10% vagy ≥ 10 –15%-os romlása, >50 m romlás a 6 perces járás során vagy a nehézlégzés és életminőség romlása (2, 3). Szisztémás sclerosishoz társuló ILD-ben (SSc-ILD-ben) a mortalitás prediktora az $FVC \geq 10\%$ romlása

vagy 5–9%-os és a $DL_{CO} \geq 15\%$ -os csökkenése (4). Fibrotizáló ILD-ben mellkasi HRCT-n a fibrózis jelei, mint a reticulatio dominálnak, jellegzetes eloszlással különféle mintázatokat kialakítva. Usual interstitialis pneumonitis (UIP) mintázatát tractios bronchiectasia, basalis és subpleuralis dominancia, előrehaladottabb esetekben alsó lebeny volumencsökkenése, illetve lépesméz rajzolat jellemzi. UIP mintázat idiopathiás pulmonalis fibrosisban (IPF-ben) és rheumatoid arthritishez társuló ILD-ben (RA-ILD-ben) fordul elő leggyakrabban. Nem specifikus interstitialis fibrosist (NSIP-t) az eltérő kiterjedésű reticulatio és a tejüveghomály kombinációja, fibrotikus NSIP esetén trakciós bronchiectasia jellemzi, autoimmun betegségekhez társuló ILD-ben típusos a subpleuralis tér megkíméltsége. A rendelkezésre álló klinikai adatok, kivizsgálási eredmények alapján a multidiszciplináris ILD team (MDT-ILD) megerősítheti a diagnózist, de további invazív vizsgálatok (bronchoalveolaris lavage, tüdőbiopszia) végzésére is javaslatot tehet.

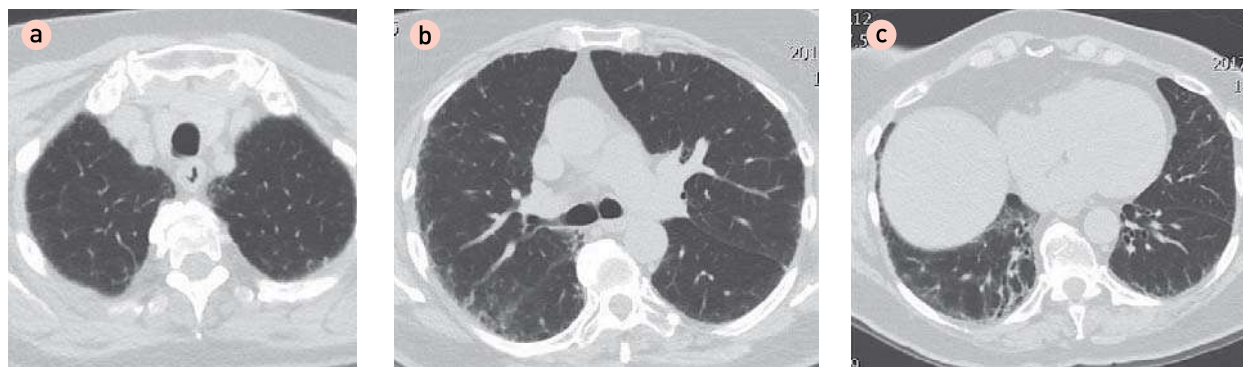
PF-ILD-k kezelése

A kezelés célja elsősorban az ILD progressziójának lassítása. A gyógyszeres kezelést befolyásolja az ILD-t kiváltó alapbetegség. Az IPF-es betegek kezelésében az antifibrotikus terápia (pirfenidon vagy nintedanib) elsődleges, míg egyéb ILD-kben, me-

lyek fenntartásában a gyulladásos mediátoroknak kiemelkedő szerepe van az immunmoduláns szerek, így immunszuppresszív (ISU) szerek és glükokortikoidok alkalmazása elsődleges, azonban a fibrosis progressziója esetén antifibrotikus szerekkel történő kiegészítése is indokolt. Scleroderma esetében a glükokortikoid kezelés fokozza a renalis krízis kockázatát, ezért sclerodermában kizárólag pericarditis esetén javasolt az alkalmazása. A nintedanib törzskönyvezett az IPF mellett egyéb, progresszív, krónikus, fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (PF-ILD-k) és szisztémás sclerosissal társuló interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelésére is (5). A társbetegségek megfelelő kezelése, szükség esetén oxigén szupplementáció biztosítása, profilaktikus influenza és pneumococcus ellen vakcináció alkalmazása szükséges. Amennyiben a maximális konzervatív kezelés ellenére a betegség progrediál és a beteg 2 éven belüli várható életkilátása 50% alá csökken, úgy a tüdőátültetés jelentheti a végső megoldást.

PF-ILD-k egyes típusainak jellemzése és esetismertetések

A Semmelweis Egyetem (SE) Pulmonológiai Klinikáján gondozott és az SE ILD team által konzultált eseteken keresztül mutatjuk be a PF-ILD diagnosztikáját és terápiáját.



1. ábra RA-ILD progresszív UIP mintázattal. **a)** kiindulási mellkasi CT vizsgálat, a dorsobasalis subpleuralis területen reticulatio mellett tejüveghomály (GGO) is észlelhető. **b)** 5 évvel később készült mellkasi HRCT-n kifejezett progresszió a fibrotikus komponensek tekintetében, lépesmézrajzolat megjelenése.

RA-ILD jellemzői

RA-ILD rizikótényezői a férfi nem, idősebb életkor, dohányzás, az RA fokozott aktivitása, extraarticularis manifesztációk jelenléte, rheuma faktor (RF) és anti-ciklikus citrullinált peptid (ACPA) szeropozitivitás. Klinikailag szignifikáns ILD az RA betegek 5–10%-ban alakul ki, RA-ILD medián túlélése 3–7 év. Az RA-ILD UIP vagy NSIP mintázatot mutat leggyakrabban, az UIP mintázattal járó RA-ILD halálzási kockázata 1,6-szor magasabb, mint egyéb mintázat esetén (6).

1. eset: Rheumatoid arthritishez társuló progresszív, fibrotizáló ILD esete

A 76 éves nőnek 5 éve volt ismert RF szeropozitív rheumatoid arthritis, methotrexát (MTX) kezelés alatt állt. Recidív tüdőgyulladások miatt történt mellkasi CT vizsgálat, mely RA-ILD-t véleményezett. MTX indukálta tüdőfibrosis lehetősége is felmerült, azonban a rövid alkalmazási idő miatt nem volt valószínűsíthető. Ennek ellenére az MTX kezelést leállították és kisdózisú szisztémás szteroidkezelés indult. Klinikánk ILD ambulanciájára 2020 őszén irányították terheléses nehézlégzésének fokozódása és mellkasi CT-n a fibrózis fokozódása miatt (1. ábra). Légzésfunkciós paramétereit összehasonlítottuk a korábbi, magával hozott eredményeivel, az FVC-je 26%-ot romlott, diffúziós kapacitása 47%-ról 28%-ra csökkent, vérgázában mérsékelt hypoxaemia (pO_2 73 Hgmm) volt igazolható ILD team bemutatása történt: tekintettel a kliniko-radiológiai progresszióra RA asszociált PF-ILD diagnózisa kimondható volt, egyedi méltányossági kérvény (EMK) pozitív elbírálását követően nintedanib 2×150 mg/nap kezelés indult. A 3 hónapos kontroll során funkcionális paramétereinek stabilizálódását tapasztaltuk.

Szisztémás sclerodermához társuló ILD (SSc-ILD) jellemzői

Szisztémás sclerodermában az autoimmun betegség diagnosztizálását követően az első 3 évben van a legnagyobb esély ILD kialakulására, ezért fontos a betegek 4–6 havonta történő légzésfunkciós kont-

rollálása. Az ILD az egyik leggyakoribb halálzási oka az SSc-nek (7). Az SSc-ILD mortalitásának független faktora a fibrosis kiterjedésének mértéke a HRCT-n és az alacsony FVC, $FVC \geq 10\%$ relatív csökkenése és/vagy FVC of 5–9% és a DLco of >15%-os romlása. Az SSc-kezelésében az immun-suppresszív kezelés (azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolát-mofetil, rituximab) jelenti a bázis terápiát. SSc-ILD-ben a SENSICIS® klinikai vizsgálat igazolta a nintedanib progressziót mérséklő hatását (9).

2. eset: Szisztémás sclerodermához társuló ILD (SSc-ILD) progresszíven progresszív formájának esete

A 67 éves nőnél mellkasi CT-n észlelt tüdőfibrosis miatt indult kivizsgálás Klinikánkon. A Raynaud tünet és sclerodactylia alapján autoimmun ok volt feltételezhető, így immunpanel történt, mely Scl 70 pozitivitást igazolt. A klinikai és immunszerológiai eredmények alapján SSc diagnózisát immunológus állította fel és vette gondozásba. Kezdetben azathioprine, majd mycophenolát-mofetil kezelés indult, mely mellett a beteg klinikai állapota és funkcionális paraméterei 2,5 évig stabil állapotot mutattak. Rendszeres légzésfunkciós kontrollok során 2020-ban észleltük megtartott FVC mellett a diffúziós kapacitás 26%-os romlását ($Tlco:4,07(55\%)$ lett) és mellkasi HRCT-n az ILD progresszióját észleltük (2. ábra). A UIP mintázat a tüdő 20%-át érintette. EMK engedéllyel a mycophenolát-mofetil immun-suppresszív kezelés mellett a nintedanib terápia került bevezetésre.

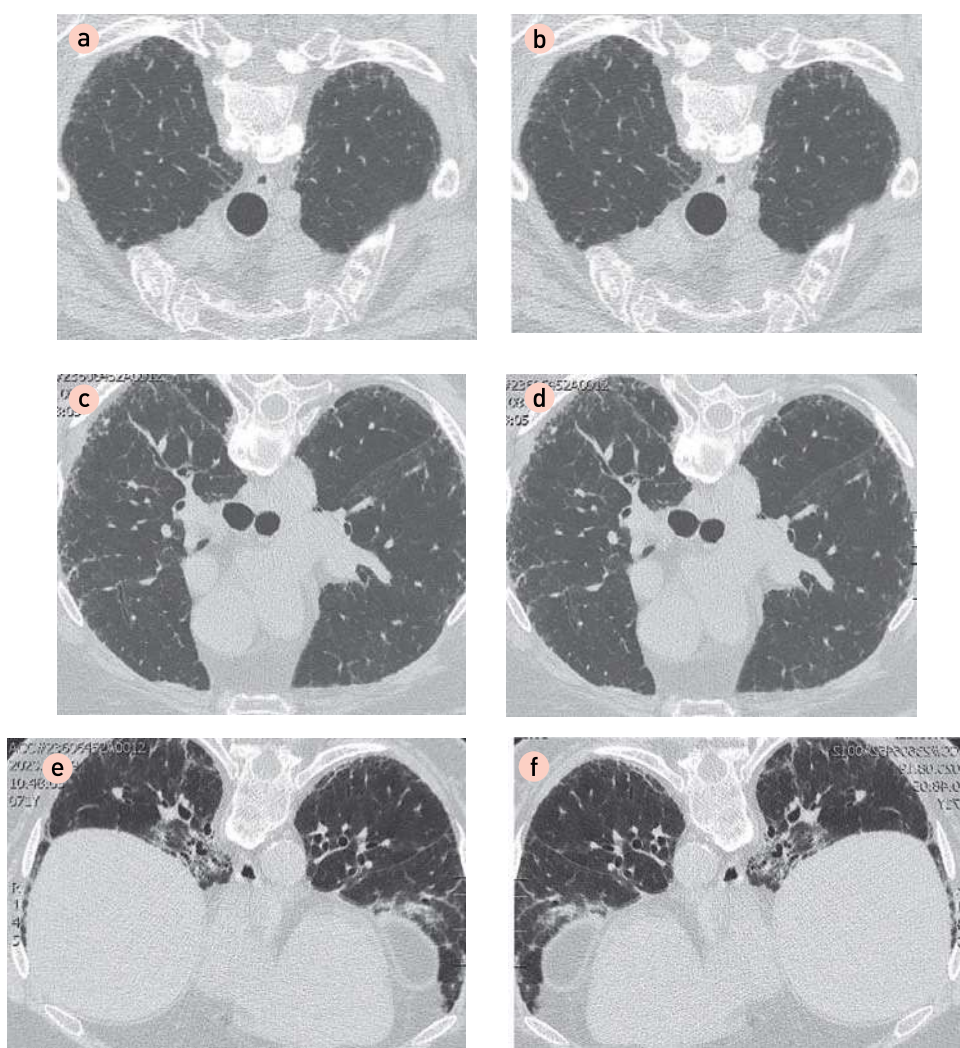
Krónikus hiperszenzitív pneumonitis (CHP) jellemzői

A hiperszenzitív pneumonitis (HP) külső inhalációs expozíció hatására kialakuló immunmediált ILD. Specifikus IgG jelenlétével igazolható a kiváltó ágens, azonban sokszor ismeretlen marad. A krónikus formája alattomosan, lassan hónapok, évek alatt alakul ki, tüdőfibrosis kialakulásával jár. Annak ellenére, hogy a HP nőkben gyakrabban fordul elő, férfiak körében rosszabb túléléssel

társul. CHP-ban a fibrózis felső lebenyi dominanciájú. Lépesmész rajzolat az esetek 16–69%-ában alakul ki. Szisztémás szteroid kezelésre nem reagáló esetekben immunmodulánsok (azathioprine, mycofenolát-mofetil, rituximab) kezelés javíthatja a gázcserét, csökkentheti a szteroid igényt. A CHP progresszív formájában antifibrotikus kezelés lassíthatja a betegség súlyosbodását (11). Amennyiben mindezen terápiák ellenére a kórkép progrediál és krónikus légzési elégtelenséghez vezet, úgy tüdőátültetéssel javítható a beteg életkilátása.

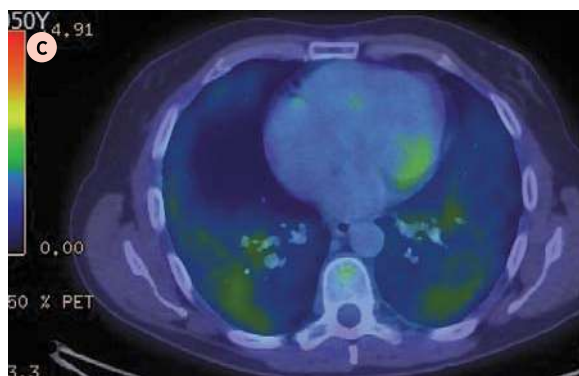
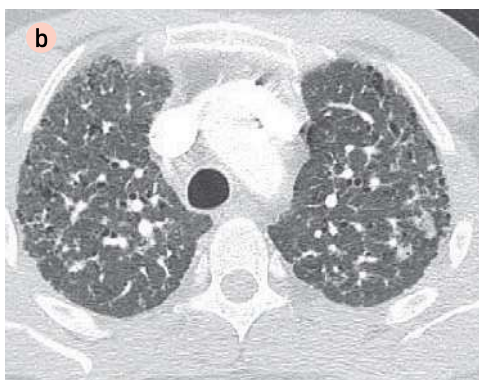
3. eset: Krónikus, hyperszenzitív pneumonitis (CHP) progresszív formája

A 45 éves férfinél videó asszisztált thoracoszkópia (VATS) során nyert szövettani vizsgálat igazolta a hyperszenzitív pneumonitist. Kóroki tényezőként anorganikus festék és azbeszt expositio volt csak feltételezhető a környezeti anamnézis alapján. Szisztémás szteroid kezelés ellenére sem klinikai, sem radiológiai javulás nem volt igazolható. Három évvel a diagnózist követően konzultálta az SE-ILD teamünk az esetet és mycofenolát-mofetil kezelés bevezetését tanácsolta. OGYÉI engedély



2. ábra Szisztémás sclerodermához társuló interstitialis tüdőbetegség mellkasi HRCT képe. A 2017-es (a, c, e) képekhez képest 2020-ban radiológiai kép progressziója észlelhető fokozódó subpleuralis reticulatioval és basalisan tractios bronchiectasiával (b, d, f). Mindkét időszakból egy csúcsi szelet (a és b), egy carina szintjében levő szelet (c és d), valamint egy basalis szelet (e és f) kerül bemutatásra.

és EMK alapján a betegnél elindult ez az immunmoduláns kezelés, mely mellett csak lassú, fokozatos progresszió következett be a beteg funkcionális paramétereiben. A közel 500 ml-es FVC csökkenés és a 6 perces járásteszt során észlelt 20%-os deszaturáció, 20%-os diffúziós kapacitás és radiológiai progresszió észlelésekor merült fel a fenti terápia

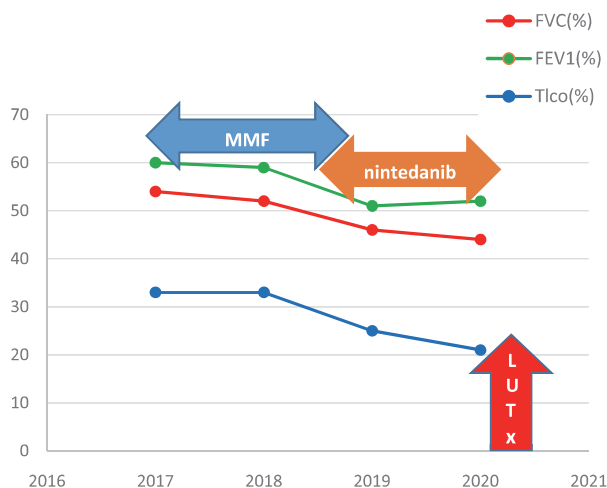


3. ábra Krónikus hiperszenzitív pneumonitiszes beteg mellkasi HRCT vizsgálata során felső lebenyi dominanciájú fibrosis észlelhető, a két kép (a és b) között 4 év telt el, progresszió észlelhető. c) PET-CT vizsgálattal a basalis területeken az alveolitiszes komponens FDG felvétele fokozott.

kiegészítése antifibrotikus szerrel (nintedanibbal) (3. és 4. ábra). Mivel ekkor a készítmény még nem rendelkezett PF-ILD-ben törzskönyvvel, így OGYÉI engedélyeztetést követően, EMK támogatással indult el a beteg nintedanib kezelése. Ekkor már a betegnél a Magyar Tüdőtranszplantációs Bizottság döntése alapján a tüdőtranszplantáció irányú kivizsgálás is megkezdődött. A nintedanib terápia hozzájárult a beteg tüdőtranszplantációs várolistán tartásában. 2020-ban megtörtént a betegnél a tüdőátültetés.

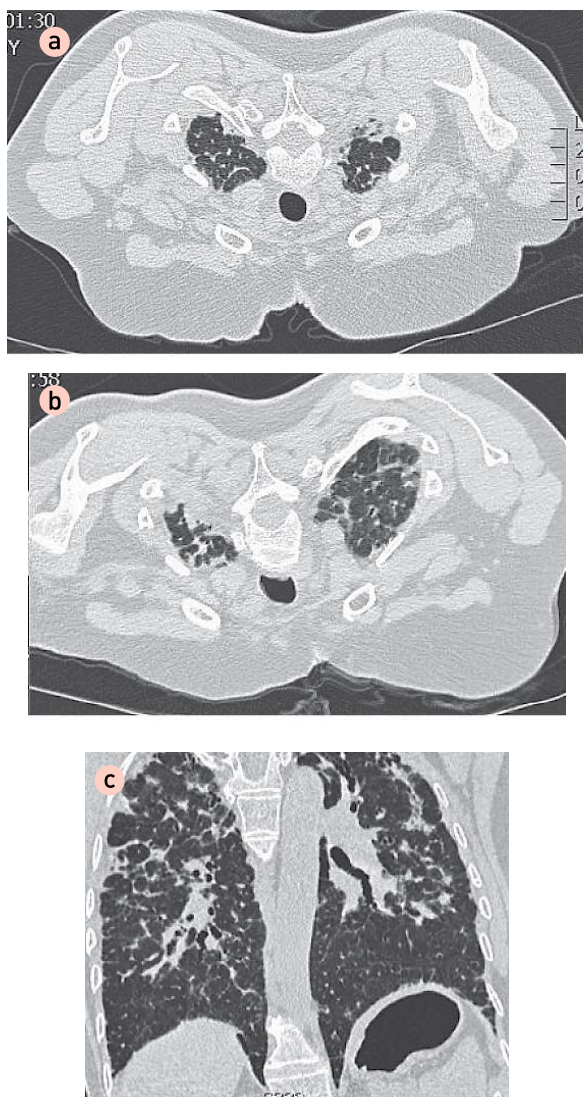
Pleuroparenchymalis fibroelastosis (PPFE) jellemzői

A PPFE ritka idiopathiás ILD, a fibrózis mind a pleurát, mind a subpleuralis tüdőállományt érinti, döntően a tüdőcsúcsok dominanciájával. A nem ismeretlen eredetű PPFE háttérében állhatnak kollagén vaszkuláris betegségek, tüdőtranszplantáció utáni restriktív allograft szindróma (RAS), exogén azbeszt vagy alumínium ártalom, kemoterápia és telomeráz mutáció is. 40–70 éves korban gyakoribb az előfordulása, női dominancia jellemzi. A nehéz-



4. ábra Légzésfunkciós paraméterek és diffúziós kapacitás alakulása és terápiás modalitások a krónikus, progresszív, hiperszenzitív pneumonitisben szenvedő beteg gondozása során. Rövidítések: MMF-mycofenolát-mofetil, LuTx-tüdőtranszplantáció

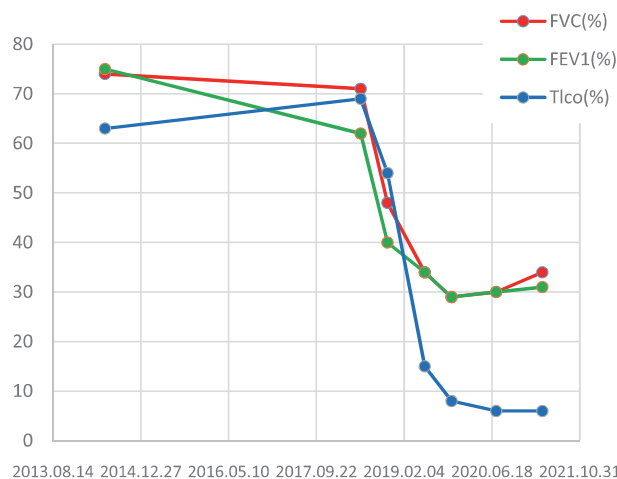
légzés mellett pleuralis fájdalom, dobverőujj fordul elő. A progresszív formáját jelentős testsúlyvesztés kíséri. A suprasternalis nyaki terület behúzódnása, a mellkas anteroposterior irányú ellapulása jellegzetes (12). Progresszív kórformájának kimenetele rendkívül kedvezőtlen 2–3 év. RAS szindrómában pirfenidone kezeléssel folynak klinikai vizsgálatok (13). Hatékony terápia nem ismert.



5. ábra Pleuroparenchymalis fibroelastosis mellkasi CT képe. A tüdőcsúcsban pleura megvastagodás és a subpleuralis fibrosis észlelhető. A mellkas anteroposterior irányban ellapult. Az **a** és **b** ábra között 2 év telt el. **c)** A coronális rekonstrukció jól szemlélteti az elváltozás felső lebenyi dominanciáját.

4. eset: *Pleuroparenchymalis fibroelastosis (PPFE) progresszív kórlefojlyással*

A beteg terhelési nehézlégzése 46 éves korában kezdődött. Légzésfunkciós vizsgálattal restriktív ventilációs zavar igazolódott (FVC 74%, FEV₁ 45% volt), diffúziós kapacitása is 63%-os csökkent értéket mutatott. Mellkasi CT kétoldali tüdőfibrózist igazolt. Munkahelyi anamnéziséből vegyszer, oldószer exposíciót lehetett kiemelni. Immunpannelben kóros eltérés nem igazolódott. Négy évvel később ILD teamünk a HRCT alapján PPFE-t véleményezett, a cachexiás (BMI:18 kg/m²) beteg légzésfunkciós paramétereiben jelentős romlás következett be FVC-je 26%-ot csökkent (5–6. ábra). OGYÉI engedély birtokában, EMK támogatással indult nintedanib kezelés oxigén szupplementáció és 4 mg/nap dózisú methylprednisolon kezelés mellett. A beteg közel 1 évig állt a fenti terápia alatt, azonban gastrointestinalis panaszok, fogyás miatt a kezelést nem tolerálta, így a nintedanib kezelés leállításra került. A maximális konzervatív kezelés ellenére progresszív PPFE miatt tüdőtranszplantáció irányú kivizsgálása indult és jelenleg aktív státusú a várólistán.



6. ábra A pleuroparenchymalis fibroelastosisban szenvedő beteg funkcionális paramétereinek alakulása 7 év alatt. A diagnózis követően 4 évvel jelentős progresszió következett be.

Összefoglalás

A progresszív, fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek kedvezőtlen kórlefordulása miatt a korai diagnózis és kezelés kiemelt jelentőségű. A multidiszciplináris ILD teamek segítséget nyújtanak mind a diagnosztikában, mind a terápiás lehetőségekben. A terápia ellenére progrediáló PF-ILD-ben végső megoldást a tüdőátültetés jelentheti.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Reiser S, Gunnarsson R, Mogens Aalokken T, Lund MB, Mynarek G, Corander J, et al. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(2):255–262.
2. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718–1727.
3. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760–1769.
4. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2017;69(8):1670–1678.
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_hu.pdf
6. Bryant R England, Daniel Hershberger: Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2020 May;32(3):255–263.
7. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1809–1815.
8. Alyson W. Wong, Christopher J. Ryerson, Sabina A. Gule.: Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res.* 2020; 21: 32.
9. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518–2528.
10. Andrew W Creamer, Shaney L Barratt.: Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev.* 2020 May 15;29(156):190167
11. Martina Vasakova, Ferran Morell, Simon Walsh, Kevin Leslie, Ganesh Raghu: Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Sep 15;196(6):680–689.
12. Felix Chua, Sujal R Desai, Andrew G Nicholson, Anand Devaraj, Elisabetta Renzoni, Alexandra Rice, Athol U Wells. Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics. *Ann Am Thorac Soc.* 2019 Nov;16(11):1351–1359.
13. Vos R, Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Yserbyt J, Dupont LJ, et al. Pirfenidone: a potential new therapy for restrictive allograft syndrome? *Am J Transplant.* 2013;13:3035–3040.

A közlemény megjelenését a Boehringer Ingelheim támogatta.

A közlemény tartalma a szerzők saját szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a Boehringer Ingelheim részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A közleményben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.
