

## Klinička zapažanja

### Clinical observations

# SINDROM PLUĆNE FIBROZE UDRUŽENE S EMFIZEMOM

## COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA SYNDROME

MARIJA ALILOVIĆ, TATJANA PEROŠ-GOLUBIČIĆ, JASNA TEKAVEC TRKANJEC,  
ANA HEĆIMOVIĆ, SILVANA SMOJVER-JEŽEK\*

**Deskriptori:** Plućni emfizem – komplikacije, dijagnoza, patofiziologija; Plućna fibroza – komplikacije, dijagnoza, patofiziologija; Plućna hipertenzija – dijagnoza; Respiracijski funkcijski testovi; Plućni difuzijski kapacitet; Ugljični monoksid; Pušenje – štetno djelovanje

**Sažetak.** Sindrom plućne fibroze udružene s emfizemom (engl. *combined pulmonary fibrosis and emphysema* – CPFE), novi je pojam čije je obilježje fibroza u donjim plućnim režnjevima uz istodobni emfizem u gornjim plućnim režnjevima. Bolesnici s CPFE-om imaju neočekivano duže vrijeme dobro održane vrijednosti testova plućne ventilacije, ali izrazito snižen difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid i znatnu plućnu arterijsku hipertenziju. Sve objavljene studije o CPFE-u navode predominaciju bolesti kod starijih muškaraca. Uzroci nastanka bolesti nisu još poznati. Pušenje uz gensku predispoziciju smatra se glavnim čimbenikom nastanka bolesti. Smanjeno preživljenje povezano je sa stupnjem plućne arterijske hipertenzije, a mortalitet je veći nego u bolesnika s izoliranom plućnom fibrozom ili emfizemom. U radu su prikazane osobine 12 bolesnika sa sindromom plućne fibroze udružene s emfizemom. Svi bolesnici bili su muškarci, prosječne životne dobi 68 godina. U određenom razdoblju života svi su bili pušači, a većina je i profesionalno bila izložena onečišćenju zraka. Otežano disanje u naporu bilo je prisutno kod svih bolesnika koji su imali uredne plućne funkcijske testove, no znatno je bio snižen difuzijski kapacitet za ugljični monoksid (prosječno 39%). Plućna arterijska hipertenzija (PAH) prosječno je iznosila 56 mmHg (raspon od 25 do 75 mmHg) i bila je prisutna kod 75% bolesnika. Četiri su bolesnika umrla u razdoblju od 4 mjeseca, tri bolesnika imala su PAH viši od 70 mmHg. Četvrti bolesnik umro je od karcinoma pluća.

**Descriptors:** Pulmonary emphysema – complications, diagnosis, physiopathology; Pulmonary fibrosis – complications, diagnosis, physiopathology; Hypertension, pulmonary – diagnosis; Respiratory function tests; Pulmonary diffusing capacity; Carbon monoxide; Smoking – adverse effects

**Summary.** CPFE – *combined pulmonary fibrosis and emphysema* is a new term for a syndrome whose main characteristic is fibrosis in lower pulmonary lobes with simultaneous emphysema in upper pulmonary lobes. CPFE patients have well preserved pulmonary test values for unexpectedly long period, but extremely lowered carbon monoxide diffusion capacity and significant arterial hypertension. All CPFE studies indicate that CPFE occurs predominately in older male population. Smoking is considered main cause in developing CPFE. Reduced survival rate is linked with arterial hypertension extent, and mortality rate is greater than that for patients with isolated pulmonary fibrosis or emphysema. This study is focused on characteristics of twelve CPFE patients. This paper describes cases of 12 patients with the syndrome of pulmonary fibrosis associated with emphysema. All patients were male, mean age of 68 years. At the certain period of life they all were smokers, but most of them were also exposed to air pollution due to their profession. Shortness of breath on exertion was present in all patients. All patients had neat pulmonary function tests with significantly reduced diffusing capacity for carbon monoxide (average 39%). Pulmonary arterial hypertension (PAH) averaged 56 mmHg (range 25–75 mmHg) was present in 75% of patients. Four patients died during the period of four months, of which three patients had PAH greater than 70 mmHg. The fourth patient died of lung cancer.

Liječ Vjesn 2015;137:22–26

Idiopatska plućna fibroza (IPF) progresivna je intersticijska pneumonija, nepoznate etiologije, za koju ne postoji učinkovita terapija. Najčešća je bolest iz skupine idiopatskih intersticijskih pneumonija. Ograničena je na pluća, a ima patohistološke osobine uobičajene intersticijske pneumonije (UIP). Još su 1990. godine Wiggins i sur. opisali pojavu udruženosti idiopatske plućne fibroze s emfizemom,<sup>1</sup> a Cottin i sur. 2005. godine predlažu za tu pojavu naziv sindrom plućne fibroze udružene s emfizemom (engl. *combined pulmonary fibrosis and emphysema* – CPFE).<sup>2</sup> Emfizem je bolest kod koje dolazi do proširenja zračnih putova distalno od terminalnih bronhiola i oštećenja alveolarnih pregrada. Za obje bolesti, plućnu fibrozu i emfizem, karakteristična je destrukcija plućnog parenhima i plućne vasku-

lature, što dovodi do poremećaja u razmjeni plinova. Zajednički im je i uzrok nastajanja bolesti, a to je izloženost duhanu i okolišnim čimbenicima. Također, genski faktori

\* **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Marija Alilović, dr. med.; prof. dr. sc. Tatjana Peroš-Golubičić, dr. med.; prim. dr. sc. Jasna Tekavec Trkanjec, dr. med.; Ana Hećimović, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Silvana Smojver-Ježek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. M. Alilović, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Jordanovac 104, 10000 Zagreb, e-mail: [marija.alilovic@zg.t-com.hr](mailto:marija.alilovic@zg.t-com.hr)

Primljeno 25. lipnja 2012., prihvaćeno 24. studenoga 2014.

moгу придонјети ризику од настaнка болести. Према више до сада објављених студија уочена је повезаност IPF-а с неким генским маркерима и функционалним полиморфизмима (TNF- $\alpha$ , antagonist IL-1, ген за протеин C surfaktanta).<sup>3</sup> Новјиа истраживања на мишевима сугерирају улогу експресије TNF- $\alpha$  (енгл. *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) у настaјању плућног емфизема.<sup>4</sup> Cottin i sur. наводе мутације гена за протеин C surfaktanta (SFTPC) код 25% болесника с обителјском плућном фиброзом.<sup>5</sup>

Болесници с CPFE-ом према клиничким значајкама и навикама не разликују се од болесника с идиопатском плућном фиброзом. Разликују се према радиолошкој слици и ishodu болести. Главно обилјежје болесника с CPFE-ом јесу дужи вријеме одржане, готово нормалне вриједности тестова плућне вентилације уз низак дифузијски капацитет плућа за угљични моноксид (DLco) и плућну артеријску хипертензију. Та је хипертензија главни негативни прогностички знак болесника с CPFE-ом.

Дијагноза болести темљи се на налазима компјуторизираних томографија високе резолуције (HRCT) који показују централобулари, парасептални или мијешани емфизем горњих режњева и промјене типичне за IPF, субплеуралне ретикларне сјене, саћа и тракцијске бронхијектазије доњих плућних режњева. Чешће оболјевају старији мушкарци који пуше или су пушили већи број цигарета, а радили су послове на којима су били изложени прањини или другим токсичним агенсима. Агрокемијски спојеви могу бити покретач оштећења дишних путова и појаве интерстицијских болести плућа код генетски предиспонираних пушача.<sup>6</sup>

Нема ефикасних терапија код болесника с CPFE-ом. Дакато, болеснике ваља потицати на престанак пушења. Терапија кисиком прикладна је код хипоксемје, а плућна хипертензија третира се специфичном терапијом (антагонисти ендотелин 1-рецептора, простагландини, инхибитори фосфодиестеразе). Трансплантација плућа такође је једна од могућности лијечења с обзиром на високи mortalitet болесника с CPFE-ом.<sup>7</sup>

### Prikaz bolesnika

У Клиници за плућне болести Јордановачки Клиничког болничког центра Загреб проведена је ретроspективна студија у раздобљу од студеногa 2008. до сјећњња 2012. године. У том раздобљу код дванаест болесника дијагностичан је синдром плућне фиброзе удружене с емфиземом. Сви болесници били су мушкарци код којих су учинјени бронхоскопија, конвенционална радиолошка обрада, HRCT торакса, функцијски тестови, УЗ срца, EKG и лабораторијска обрада. У склопу функцијских претрага учинјени су спирометрија, дифузијски капацитет плућа за угљични моноксид и анализа респираторних плинова у артеријској крви, а код седам болесника учинјен је шестоминутни тест хода.

Учинјеном обрадом, према смјерницама ATS/ERS-а из 2000. године и смјерницама ATS/ERS/JRS/ALAT-а из 2011. године код болесника је дијагностичана идиопатска плућна фиброза, а искључене су друге идиопатске интерстицијске пнеумоније, плућне манифестације болести везивног ткива, саркоидоза, пнеумокониозе, плућне болести узроковане лијековима, дрогама или зрачењем. Код осам болесника учинјена је бронхоскопска обрада. Патолошко налаз трансbronхалне биопсије плућа уклапао се у дијагнозу плућне фиброзе (изразита фиброза и задебљање септа). Код четри болесника дијагноза је постављена на основи налаза компјуторизираних томографија високе резолуције.

Просјечна доб болесника била је 68,0 (SD 8,8) година. Од дванаест болесника осам је било бивших пушача (67%), а четри

болесника (33%) била су у вријеме истраживања пушачи. Просјечно су пушили око 30 пушачких година (*pack/year*).

Недостатак зрака, кашаљ, брзо умарање и слабост били су присутни код свих болесника. Код четри болесника физичка је активност била дјеломично ограничена. Симптоми су се јављали док се особа бавила неком активношћу, а у miroвању су се осјећали добро (NYHA II). Код пет болесника нађено је знатно ограничење физичке активности без тегоба у miroвању (NYHA III). Три болесника имала су тегобе и у miroвању, а најмања их је активност знатно погоршавала (NYHA IV) (таблицa 1.).

Физикалним су се pregledom код десет болесника (83%) чуле крепитације у инспирiju, седам болесника (58%) имала је батицасте прсте на рукама, три болесника (25%) имала су периферну цианозу, а два болесника (16%) била су астенична.

Плућни функцијски тестови код највећег броја болесника били су у границама референтних вриједности. Просјечни форсирани витални капацитет (FVC) био је 79,5% (SD 19,1), форсирани експираторни волумен у првој секунди (FEV1) 82% (SD 19,7), но дифузијски капацитет плућа за угљични моноксид (DLco) био је знатно снижен (39%, SD 15,4), као и парцијални тлак кисика у артеријској крви (69 mmHg, SD 16,3). Просјечна hodna стаза 6-минутног теста хода била је 380 m (распон од 105 до 560 m). Након 6-минутног теста хода код пет болесника (71%) услједио је статистички значајан пад сатурације хемоглобина кисиком (12%, SD 4,0).

Од једанаест наших болесника (92%) анамнестички смо дознали да су, осим диму цигарете, професионално били изложени прањини, парам, глинovima или агрокемијским спојевима. Само један болесник који је радио као службеник негирао је било какву изложеност oneчишћењу зрака (таблицa 2.).

Плућна артеријска хипертензија (PAH) процијенјена на темљију ехокардиографског претраживања просјечно је износила 56 mmHg (распон од 25 до 75 mmHg) и била је присутна код девет (75%) болесника (таблицa 1.).

Таблицa 1. Особине болесника с CPFE-ом  
Table 1. Characteristics of patients with CPFE

Болесници/patients	
Број мушкарца/жена / No. of men/women	12/0
Доб, аритметичка средина (SD) / Age, mean (SD)	68 (8,8)
Пушачи/бивши пушачи/непушачи / Smokers/former smokers/ nonsmokers	4/8/0
Пушачке године, аритметичка средина (SD) / Pack-years of smoking, mean (SD)	30 (7,4)
FVC, аритметичка средина (SD)% / mean (SD)%	79,5 (19,1)
FEV 1, аритметичка средина (SD)% / mean (SD)%	82 (19,7)
DLco, аритметичка средина (SD)% / mean (SD)%	39 (15,4)
PaO <sub>2</sub> , аритметичка средина (SD) mmHg / mean (SD) mmHg	69 (16,3)
Задуха/dyspnoe NYHA I/II/III/IV	0/4/5/3
6-минутни тест хода, метри / 6-minute walk distance, meters	380 m (распон од 105 до 560 m)
PAH*	56 mmHg (распон од 25 до 75 mmHg)

Legenda/Legend: FVC – форсирани витални капацитет/forced vital capacity, FEV1 – форсирани експираторни волумен у првој секунди/forced expiratory voluмен in one second, DLco – дифузијски капацитет за угљични моноксид/diffusing capacity of lung for carbon monoxide, PaO<sub>2</sub> – парцијални тлак кисика/partial pressure of oxygen, PAH – плућна артеријска хипертензија/pulmonary hypertension, \*процјена на темљију ултразвучних показатеља плућне хипертензије/ultrasonic parameters pulmonary hypertension

Tablica 2. Zanimanja bolesnika s CPFE-om  
Table 2. Profession of patients with CPFE

Bolesnici / Patients (N = 12) Zanimanje/profession
Bolesnik 1. mehaničar u brodskoj strojarnici / Patient 1. mechanic on ship in the navy
Bolesnik 2. inženjer građevine / Patient 2. engineer of construction, built houses
Bolesnik 3. radnik u tvornici azbesta / Patient 3. worker in asbestos factory
Bolesnik 4. radnik u tekstilnoj industriji / Patient 4. worker in textile industry
Bolesnik 5. radnik u građevinarstvu / Patient 5. worker in construction
Bolesnik 6. poljoprivrednik / Patient 6. farmer
Bolesnik 7. vozač kamiona / Patient 7. truck driver
Bolesnik 8. tokar / Patient 8. turner
Bolesnik 9. radnik u skladištu / Patient 9. worker in warehouse
Bolesnik 10. poljoprivrednik / Patient 10. agriculture worker
Bolesnik 11. radnik u rudniku / Patient 11. worker in the mine
Bolesnik 12. službenik / Patient 12. white collar job

HRCT toraksa kod svih je bolesnika pokazivao emfizem u gornjim plućnim režnjevima. Bazalno, pretežno subpleuralno, vidjela se plućna fibroza u obliku retikularnih sjena, traksijskih bronhiektazija i saća. Kod tri bolesnika dominirao je centrilobularni, kod četiri paraseptalni, kod trojice centrilobularni i paraseptalni emfizem, a kod preostala dva bolesnika emfizemske bule (slika 1.).

Dvojici bolesnika preporučeno je samo prestanak pušenja, dvojici su ordinirani inhalatorni glukokortikoidi, četvorici inhalatorni glukokortikoidi i bronhodilatatori, inhibitori protonske pumpe i NAC (N-acetil-cistein). Četvorica bolesnika uzimala su oralne glukokortikoide, azatioprin, NAC (N-acetil-cistein), oksigenoterapiju, inhalacione glukokortikoide i bronhodilatatore, inhibitore protonske pumpe i diuretike.

Četiri bolesnika umrla su u razdoblju od četiri mjeseca (raspon 1 do 6 mjeseci). Jedan bolesnik umro je od karcinoma pluća. Tri umrla bolesnika imala su plućnu arterijsku hipertenziju (PAH) višu od 70 mmHg.

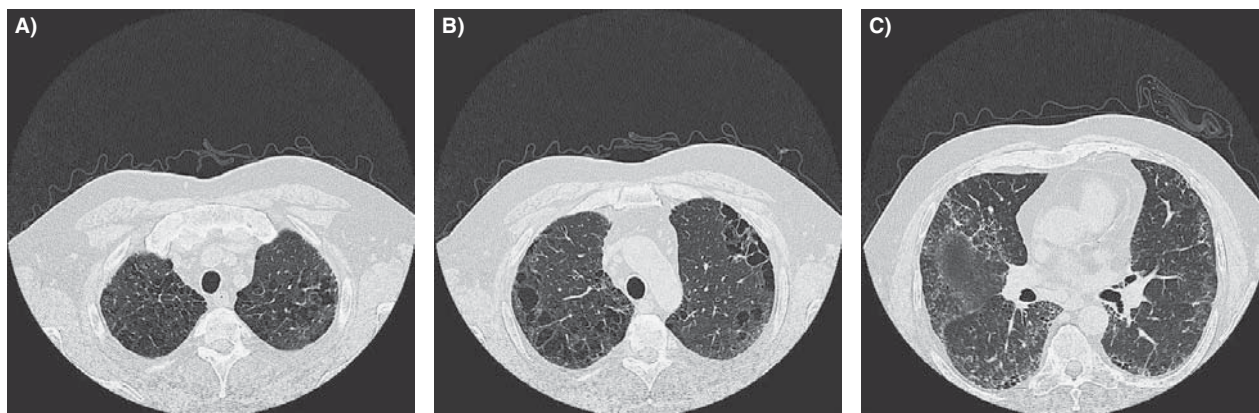
### Rasprava

Sindrom plućne fibroze udružene s emfizemom novodefinirani je sindrom koji se javlja u odraslih pušača najčešće

u starijoj životnoj dobi. Sve objavljene studije o sindromu CPFE-a navode predominaciju bolesti kod muškaraca. U recentnoj studiji koju su objavili Cottin i suradnici opisuje se povezanost sindroma CPFE s bolestima vezivnog tkiva. Najveći broj ispitanika imao je reumatoidni artritis i sistemsku sklerozu, bolesti koje se češće javljaju kod žena. U toj studiji od trideset četiri bolesnika s CPFE-om bila su dvadeset tri muškarca.<sup>8</sup> Emfizem i IPF, kao zasebne bolesti, također se češće pojavljuju kod muškaraca nego žena.<sup>9</sup> U novijoj studiji King i suradnici navode da je kod idiopatske plućne fibroze omjer muškaraca i žena 2 : 1.<sup>10</sup> Međutim, u literaturi se navodi da je omjer muškaraca i žena kod sindroma CPFE-a 9 : 1 iako se ne može objasniti zašto je tolika razlika. Smatra se da su muškarci znatno osjetljiviji na izloženost dimu cigarete koji kod njih inducira ubrzanije oštećenje pluća.<sup>11</sup> Svi naši ispitanici bili su muškarci. O prevalenciji sindroma CPFE-a ne zna se puno, no procjenjuje se da je zastupljen u 5 – 10% slučajeva difuznih intersticijskih plućnih bolesti.<sup>12</sup>

Sindrom CPFE-a karakteriziraju zaduha u naporu, krepitacije na kraju inspiriraja i karakteristična slika kompjutorizirane tomografije visoke rezolucije s emfizemom gornjih i fibrozom donjih plućnih režnjeva.

Pušenje cigareta opravdano se smatra najvažnijim etiološkim čimbenikom nastanka IPF-a i emfizema na što upućuju rezultati brojnih epidemioloških, eksperimentalnih i kliničkih studija. Pretpostavlja se da endogeni čimbenici, bilo da je to genetska predispozicija ili smanjena razina obrambene sposobnosti organizma, predodređuju utjecaj pušenja na plućnu funkciju ispitanika. Postoji teorija da se sastojci iz dima cigarete ponašaju kao hapteni i ovisno o tome na koji se antigen u organizmu vežu, mogu izazvati onkogeno, vaskularno ili fibrinogeno djelovanje na pluća. Prema drugoj teoriji dim cigarete osim katrana, koji je kancerogeni faktor, sadržava i niz drugih sastojaka koji su neovisno jedan o drugome najvjerojatnije povezani s nastankom ovih bolesti.<sup>13</sup> Eksperimentalna su istraživanja pokazala da dugotrajno pušenje cigareta oštećuje pokretanje cilija, inhibira funkciju alveolarnih makrofaga te uzrokuje hipertrofiju i hiperplaziju žlijezda koje izlučuju mukus. Osim ovakvih kroničnih efekata, dim inhibira antiproteaze i uzrokuje akutno oslobađanje proteolitičkih enzima iz polimorfonuklearnih leukocita. Poremećaj ravnoteže sistema proteaza/antiproteaza ima centralnu ulogu u patogenezi emfizema. Izlaganje pasa duhanskom dimu može završiti



Slika 1. Kompjutorizirana tomografija visoke rezolucije: Centrilobularni emfizem u gornjim režnjevima (A). Paraseptalni emfizem i subpleuralne bule u gornjim režnjevima (B). Traksijske bronhiektazije, saća i retikularne sjene u donjim režnjevima (C)

Figure 1. High-resolution computerized tomography: Centrilobular emphysema in upper lobes (A). Paraseptal emphysema and subpleural bullae in upper lobes (B). Traction bronchiectasis, honeycombing and reticular interstitial disease in lower lobes (C)



emfizemskim promjenama.<sup>14</sup> Pušenje cigareta jedan je od poznatih čimbenika rizika od idiopatske plućne fibroze, a raste s brojem popušanih cigareta i trajanjem pušačkog staža. Prema nekim studijama značajno veći rizik od obolijevanja od sindroma CPFE-a imaju osobe izložene metalnoj ili biljnoj prašini i agrokemijskim spojevima. Izloženost prašini i agrokemijskim spojevima može biti potencijalni pokretač nastanka plućne fibroze kod genetski predisponiranih pušača.<sup>15</sup>

U nekoliko studija o etiologiji bolesti, a osobito o nastanku emfizema spominje se izloženost azbestu. Azbest se u prirodi nalazi u obliku silikata. Ima ga u 30-ak varijanata. Upotrebljava se u brodogradilištima, građevinskoj i automobilskoj industriji. Neke studije navode da je na HRCT-u bolesnika s azbestozom emfizem bio prisutan kod 10 – 36% oboljelih. Iako emfizem može biti povezan s pušenjem, nađen je i kod nepušača s azbestozom.<sup>16</sup>

Sve više ima dokaza o uključenosti imunskog sustava u patogenezu bolesti. U mišjem modelu, faktor tumorske nekroze-alfa (TNF- $\alpha$ ) pojačanom ekspresijom uzrokuje patološke promjene u plućima. TNF- $\alpha$  je moćan upalni citokin koji se, u životinjskim modelima, povezuje s nastankom mnogih upalnih bolesti uključujući idiopatsku plućnu fibrozu i emfizem.<sup>17</sup> Mutacija gena za protein C surfaktanta pridonosi riziku od nastanka plućne fibroze. Cottin i sur. u najnovijem izvješću opisuju nastanak CPFE-a kod mladih žena, nepušačica kod kojih je utvrđena disfunkcija u homeostazi surfaktanta, što rezultira akutnim ozljeđivanjem pluća i razvojem fibroproliferativnih procesa.<sup>18</sup> Također, nekontrolirana ekspresija metaloproteinaza može uzrokovati oštećenja tkiva i dovesti do razvoja brojnih destruktivnih bolesti uključujući emfizem i plućnu fibrozu. Metaloproteinaze pripadaju porodici strukturno sličnih proteaza koje razgrađuju izvanstanični matriks. Neravnoteža između ekspresije i inhibicije metaloproteinaza generira destrukciju tkiva ili abnormalnu reparaciju tkiva. Znatna dio strukture bazalne membrane u plućima čini kompleks kolagena tipa IV koji ima važnu ulogu u održavanju strukturnog integriteta stijenki alveola. Ekspresija metaloproteinaza prekidom kolagena dovodi do degradacije strukture bazalne membrane.<sup>19</sup> Nova patogenetska poveznica između IPF-a i KOPB-a jest skraćanje telomera uz promjenu ekspresije regulatora staničnog starenja. Prema literaturi oko 10% oboljelih od obiteljskog IPF-a ima mutacije gena uključenih u regulaciju duljine telomera. Misli se da obje bolesti nastaju zbog ubrzanog starenja plućnog parenhima.<sup>20-22</sup>

Udruženost plućne fibroze s emfizemom iziskuje povećanu pozornost zbog promjene plućnoga hemodinamskog profila i glavna je odrednica u procjeni prognoze bolesti. Prevalencija plućne arterijske hipertenzije znatno je veća kod bolesnika s CPFE-om nego kod bolesnika koji imaju samo idiopatsku plućnu fibrozu ili samo emfizem. Plućna arterijska hipertenzija hemodinamsko je patofiziološko stanje definirano kao povišenje srednjega plućnog arterijskog tlaka iznad 25 mmHg u mirovanju, mjereno kateterizacijom desnog srca. Jednostavna, dostatno pouzdana i neinvazivna metoda kojom se donekle može procijeniti stupanj plućne hipertenzije jest doplerska ehokardiografija koju smo mi obavljali kod svojih bolesnika. Mejía i suradnici navode da je plućna arterijska hipertenzija glavni negativni prognostički čimbenik preživljenja bolesnika s CPFE-om. Dvije najvažnije varijable povezane s mortalitetom bolesnika jesu FVC < 50% i PAH  $\geq$  75 mmHg.<sup>23</sup> Plućna hipertenzija povezana je s lošim ishodom bolesnika s CPFE-om, a rizik od njezina nastanka jest između 50 do 90%. Prema studiji koju je proveo Cottin petogodišnje preživljenje kod bolesnika s

CPFE-om jest oko 25%, a bolesnika s idiopatskom plućnom fibrozom bez emfizema 75%.<sup>24</sup> Bolesnici s teškom plućnom hipertenzijom pokazuju povećanu ekspresiju gena odgovornih za proliferaciju miofibrila i vaskularnu remodelaciju.<sup>25</sup> Plućna arterijska hipertenzija bila je prisutna kod devet (75%) naših ispitanika, a prosječno je iznosila 56 mmHg (raspon od 25 do 75 mmHg). Kod trojice naših umrlih bolesnika plućni tlak bio je viši od 70 mmHg.

Vrijednosti testova plućne ventilacije prema podacima iz literature, a i kod naših bolesnika, najčešće su u granicama referentnih vrijednosti ili neznatno snižene, no difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid (DLco) znatno je snižen. Kod naših bolesnika prosječni DLco bio je 39% (SD 15,4). Također, parcijalni tlak kisika bio je kod većine bolesnika normalnih ili neznatno sniženih vrijednosti, ali nakon opterećenja uslijedio je pad saturacije hemoglobina kisikom. Saturacija hemoglobina kisikom izmjerena pulsним oksimetrom nakon opterećenja bila je statistički značajno niža u 90% naših bolesnika kod kojih je proveden 6-minutni test opterećenja (12%, SD 4,0). Hedeli i suradnici ispitali su desaturaciju kod 8000 bolesnika s opstruktivnim i restriktivnim funkcijskim promjenama nakon opterećenja. Zaključili su da je rizik od znatnije desaturacije nakon opterećenja (3-minutni step test) manji kod bolesnika s boljim funkcijskim testovima. Ustanovili su da je niža vrijednost DLco glavni uzrok mogućih znatnijih desaturacija tijekom napora.<sup>26</sup> Kod naših bolesnika također je uslijedio veći pad saturacije hemoglobina kisikom kod onih s nižim DLco. Slične rezultate dobili su Chetta i suradnici. Bolesnici s DLco većim od 60% imaju desaturaciju nakon opterećenja oko 2%, kod vrijednosti od 60 do 40% pad saturacije je 6%, a kod bolesnika s DLco manjim od 40% čak 10%.<sup>27</sup>

Karakterističan izgled HRCT-a toraksa bolesnika s CPFE-om uključuje centrilobularni ili paraseptalni emfizem u gornjim poljima i fibrozu u donjim poljima s obostranim retikulacijama, trakcijskim bronhiektazijama i saćem predominantno u subpleuralnim područjima. Kitaguchi i suradnici našli su veću učestalost paraseptalnog emfizema nego kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (33,3% prema 8,5%).<sup>28</sup>

Terapijske mogućnosti kod bolesnika s CPFE-om ograničene su. Prije se rabila terapija glukokortikoidima i imunosupresivima kao kod bolesnika s IPF-om, no bez značajnih rezultata. Prestanak pušenja mjera je koja bi najvjerojatnije mogla zaustaviti napredovanje emfizema. Oksigenoterapijom se korigira hipoksemija. Preporučuje se i specifična terapija za liječenje plućne hipertenzije (antagonisti endotelin 1 receptora, inhibitori fosfodiesteraze, prostaglandini).<sup>29</sup> Transplantacija pluća također dolazi u obzir kod pacijenata s CPFE-om imajući u vidu znatnu smrtnost oboljelih.

Prema recentnoj literaturi srednje je preživljenje bolesnika s CPFE-om od 2,1 do 8,5 godina. Prisutnost plućne arterijske hipertenzije presudni je čimbenik prognoze.<sup>30</sup> Suprotno zaključcima koje su dobili Mejía i sur. neke recentne studije navode da je stopa preživljenja usporediva ili čak i veća u grupi bolesnika s CPFE-om u odnosu na grupe s izoliranom plućnom fibrozom. Razlog ovih kontradiktornih rezultata jest nejasan i najvjerojatnije ovisi o udjelu bolesnika bez IPF-a obuhvaćenih studijom, utjecaju podtipova emfizema, dizajnu studija, kriterijima uključivanja bolesnika u studiju i odabiru kontrolne skupine.<sup>31</sup>

Naši su pacijenti praćeni 3,3 godine. Umrla su četiri (33%) naša bolesnika. Tri umrla bolesnika imala su plućni tlak viši od 70 mmHg i DLco manji od 50%. Jedan bolesnik umro je od karcinoma pluća. Jankowich i sur. te Usui i sur.

navode povećan rizik obolijevanja od karcinoma pluća kod bolesnika sa sindromom CPFE-a.<sup>11,32</sup>

### Zaključak

Sindrom udruženosti emfizema u gornjim plućnim režnjevima i fibroze donjih režnjeva novi je entitet čiju je učestalost teško procijeniti. CPFE sjedinjuje dva različita klinička i patohistološka fenotipa. Za bolest su karakteristični uredni funkcijski testovi, znatno snižen difuzijski kapacitet za ugljični monoksid, hipoksemija u naporu i plućna hipertenzija. Mehanizam nastanka bolesti nije potpuno rasvijetljen. Nejasno je nastaju li emfizem i fibroza samostalno ili je prvi rezultat razvoja drugoga. Trenutačno se vode rasprave o tome radi li se o zasebnom entitetu ili se emfizem javlja u bolesnika s idiopatskom plućnom fibrozom kao komplikacija. Stvarni uzroci nastanka bolesti nisu još poznati. Pušenje je najčešći rizični čimbenik za nastanak CPFE-a, no najvjerojatnije je u kombinaciji više čimbenika. Pušenje, genetska predispozicija, izlaganje parama, metalnoj ili drvnoj prašini i drugim otrovnim supstancijama mogu biti pokretač ozljede pluća. Iz iznesenoga se vidi da ima sve više zagovornika koji smatraju da se radi o zasebnom entitetu i da se plućna fibroza udružena s emfizemom javlja češće nego što se prije mislilo. Rak pluća i plućna hipertenzija češći su u CPFE-u nego u IPF-u, a ove komplikacije povezane su s izrazito lošom prognozom.

### LITERATURA

- Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 1990;84:365–9.
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY i sur. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586–93.
- Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T i sur. Tumor necrosis factor- $\alpha$  overexpression in lung disease: a single cause behind complex phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(12):1363–70.
- Vuillemenot BR, Rodriguez JF, Hoyle GW. Lymphoid tissue and emphysema in the lungs of transgenic mice inducibly expressing TNF- $\alpha$ . *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;30:438–48.
- Cottin V, Cordier JF. SFTPC Mutations in patients with familial pulmonary fibrosis: combined with emphysema? *Amer J Respir Crit Care Med* 2011;183:1113–4.
- Daniil Z, Koutsokera A, Gourgoulis K. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds. *Eur Resp J* 2006;27(2):434.
- Cottin V, La Pavec J, Prevot G i sur. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–11.
- Cottin V, Nunes H, Mouthon L i sur. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2011;63:295–304.
- Camp PG, Coxon HO, Levy RD i sur. Sex differences in emphysema and airway disease in smokers. *Chest* 2009;136(6):1480–8.
- King TE Jr, Albera C, Bradford WZ i sur. INSPIRE Study Group. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2009;374(9685):222–8.
- Jankowich MD, Rounds IS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: A review. *Chest* 2012;141(1):222–31.
- Portillo K, Morera J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a new phenotype within the spectrum of smoking-related interstitial lung disease. *Pulm Med*, 2012.
- Persson PG, Norell SE. Retrospective versus original information on cigarette smoking: implications for epidemiologic studies. *J Epidemiol* 1999;130:705–12.
- Hammond EC, Auerbach O, Kirman D, Garfinkel L. Effects of cigarette smoking on dogs. *Archi Env Health* 1970;21:740–53.
- Baumgartner KB, Samet JM i sur. Occupational and environmental risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter-case-control study. *Collab Cen* 2000;152:307–15.
- Huuskonen O, Kivisari L, Zitting A, Kaleva S, Vehmas T. Emphysema findings associated heavy asbestos-exposure in high resolution computed tomography of Finnish construction workers. *J Occup Health* 2004;46(4):266–71.
- Lundblad LKA, Thomson-Figueroa J, Leclair T i sur. Tumor necrosis factor-overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171(12):1363–70.
- Cottin V, Reix P, Khouatra C, Thivolet-Béjui F, Feldmann D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation. *Thorax* 2011;66(10):918–9.
- Fulkerson PC, Fischetti CA, Hassman LM, Nikolaidis NM, Rothemberger ME. Persistent effects induced by IL-13 in the lung. *Am J Resp Cell Molecul Biol* 2006;35(3):337–46.
- Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD i sur. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356:1317–26.
- Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009;135:173–80.
- Karrashc S, Holzo O, Jörres RA. Aging and induced senescence as factors in the pathogenesis of lung emphysema. *Respir Med* 2008;102:1215–30.
- Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J i sur. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136:10–5.
- Cottin V, Cordier F. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest* 2009;136(1):1–2.
- Mura M, Anraku M, Yun Z i sur. Gene expression profiling in the lungs of patients with pulmonary hypertension associated with pulmonary fibrosis. *Chest* 2012;141(3):661–73.
- Hedeli KO, Siegel EM, Sherrill DL, Beck KC, Enright PL. Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8000 patients. *Chest* 2001;120:88–92.
- Chetta A, Aiello M i sur. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarco Vasc Diff Lung Dis* 2001;18:170–5.
- Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010;15 (2):265–71.
- Cottin V, Le Pavec J, Prevot G i sur. Pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35(1):105–11.
- Akagi T, Matsumoto T, Harada T i sur. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103(8):1209–15.
- Todd NW, Jeudy J, Lavania S i sur. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrin Tiss Rep* 2011;4(1):6.
- Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology* 2011;16(2):326–31.