

AZ OSZTÁLYOZHATATLAN INTERSTITIALIS TÜDŐBETEGSÉG

DR. ZSIRAY MIKLÓS, DR. KERPEL-FRONIUS ANNA, DR. FILLINGER JÁNOS, DR. HARKÓ TÜNDE
DR. GAJDÓCSI RÉKA, DR. HORVÁTH KORNÉLIA HÉDI

ORSZÁGOS KORÁNYI PULMONOLÓGIAI INTÉZET, BUDAPEST

Az idiopathias interstitialis pneumonitisek szövettani beosztása legalább 5-6 évtizede folyamatosan változik. Az interstitialis tüdőbetegségek (ILD) osztályozása aetiologia, morphologia, fenotípus (kórlefolás) vagy biomarkerek alapján történhet. A klinikai differenciáldiagnosztika alapját már két évtizede a multidiszciplináris discussio nyomán felállított ún. klinikai–radiológiai–patológiai team diagnózisok adják. Az UILD mint kórforma a 2013-ban megjelent ajánlásban *unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias* elnevezés alatt szerepel¹.

DEFINIÍCIÓ

A besorolhatatlan (unclassifiable) UILD (UILD) elnevezés olyan eseteket takar, amelyeknél a teamben részt vevő diszciplínák véleményei ellentmondanak egymásnak. Az irodalomban szereplő definíciók sokfélék. Az UILD a fibrotizáló ILD-k azon formája, ahol (1) a klinikum (légzésfunkció, tünettan, anamnézis, kórlefolás, immunszerológia, esetleg bronchoscopos tüdőbiopszia, cryobiopszia, bronchoalveolaris lavage, stb.) és (2) a radiológiai (HRCT) leletek ellentmondanak egymásnak, hozzáteve, hogy gyakran az elvégzett (3) sebészi tüdőbiopszia ellenére sincs az UILD-nél pontosabb kórisménk^{2,3}. A nagy esetszámú feldolgozásokban

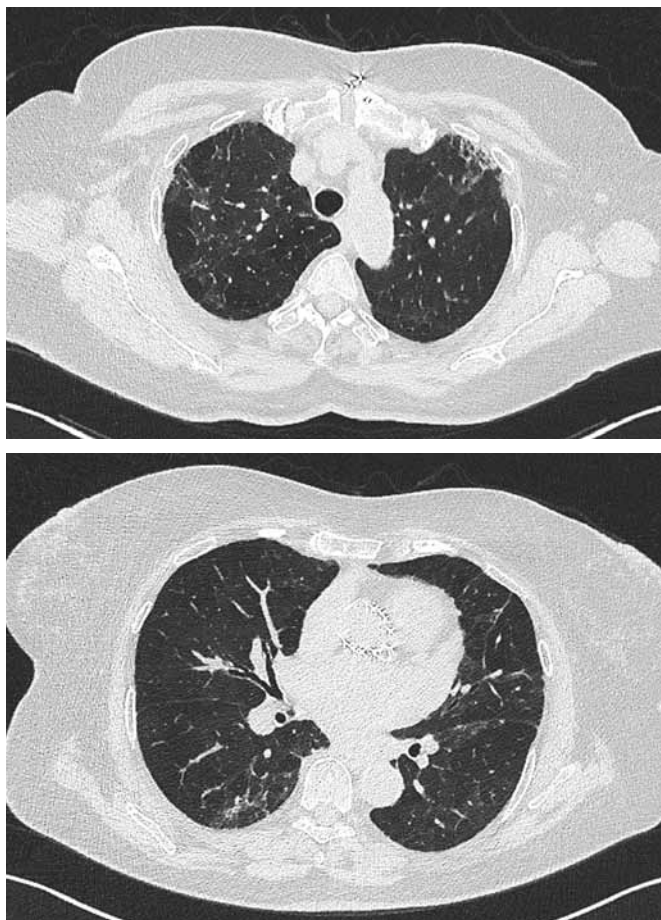
az UILD előfordulási gyakorisága 10–20%, a progresszív fenotípus aránya UILD-ben 29%, a rheumatoid arthritis mellett kialakuló RA-ILD-ben 26%, a szisztémás sclerosishoz társuló SSC-ILD-ben 31%^{4,5}.

A klinikum oldaláról az elégtelen kivizsgálás, az elnagyolt anamnézis (munkahelyi expozíció, gyógyszer indukálta formák, dohányzás figyelembevétele) az elmaradt bronchoscopos tüdőbiopszia, lavage vagy immunszerológia említhető. Jellegtelen, aspecifikus adatok, stabil betegség, panaszmentes beteg esetén könnyen születik semmitmondó vélemény.

Sokszor – bár jellegzetes HRCT-minták ábrázolódnak egymás mellett – nem tudjuk a CT képeket egyetlen kórképpé integrálni. Gyakori a keveredés a non-ILD HRCT-mintákkal (infectio, cardialis decompensatio) vagy pl. akut exacerbatio rakódhat az ILD képelemekre.

1. táblázat: UILD betegek jellemzői (n=23)

Átlagéletkor (év)	63 (47–77)
Férfi/nő arány	8/15
HRCT-mintázat	jellegzetes: 12 beteg semmilyen kórképre sem jellemző: 11 beteg
Légzésfunkció	élettani: 11 beteg restrictio: 10 beteg obstructio: 2 beteg
Sebészi tüdőbiopszia	10 betegnél végeztünk (43%) 13 betegnél nem végeztünk (57%)



1. és 2. kép: A HRCT-képeken bilaterálisan diffúz tejüveghomály foltokat, kilégzésben levegőscapdára utaló mozaikrajzolatot láttunk

2. táblázat:

Ellentmondó HRCT kép és klinikai adatok: ideiglenesen (provisional, sebészi tüdőbiopszia nélkül) UIILD-nek véleményezett betegeink (n=13)

1. jellegtelen HRCT-kép	súlyos légzőkárosodás (a magas műtéti kockázat miatt VATS nem végezhető)
2.ILD vs. cardialis decompensatio CT képe	életkor + cardialis status miatt VATS nem végezhető
3. jellegtelen, fibrotizáló ILD	progresszív respiratoricus insufficiencia miatt VATS nem végezhető
4. jellegtelen, stagnáló HRCT kép	progresszív, súlyos respiratoricus insufficiencia miatt VATS nem végezhető
5. HRCT: CHP-ra emlékeztető	normális légzőfunkció, exogén ok nem ismert, stagnáló betegség (VATS nem indikált)
6. HRCT: UIP	sok éve stagnáló, nem progresszív betegség, légzőfunkció élettani (VATS nem indikált)
7. jellegtelen HRCT-kép, enyhe fibrosis	kevés panasz, stabil betegség (VATS nem indikált)
8. CT-n szórás + BHL szindróma, spontán remisszió	TBNA, BAL, mediastinoscopia egyike sem kórjelző (VATS-ot a beteg negálta)
9. jellegtelen fibrotizáló ILD	súlyos légzőfunkciós károsodás, szteroidra kifejezett javulás (VATS-ot a beteg negálta)
10. HRCT (PET-CT): kiterjedt ILD (alveolitis)	CT-angio: chronicus embolisatio
11. több kórképre (NSIP, DIP, OP) is jellemző HRCT-kép	a többszervi érintettség ellenére collagen-vascularis kórkép nem véleményezhető, légzőfunkció élettani
12. CT: histiocytosis?, erős dohányos, lymphadenomegalia is látható	TBNA: sarcoidosis, szteroidra javult
13. kiterjedt, de jellegtelen HRCT-kép	extrém túlsúly – 142 kg– miatt nehézkes kivizsgálás, spontán gyógyulás

Rövidítések BAL: bronchoalveolaris lavage; BHL: bilateralis hilaris lymphadenopathia; DIP: desquamative interstitial pneumonia; CT: computed tomography; HX: histiocytosis X; HRCT: high resolution computer tomographia/nagy felbontású computer tomographia; ILD: interstitial lung disease/interstitialis tüdőbetegség; NSIP: nem specifikus interstitialis pneumonia; OP: organizing pneumonia; TBNA: transbronchialis aspirációs tüdőbiopszia; VATS: video assisted thorascopic surgery

SAJÁT ANYAG

A teamünk anyagából válogatott 23 osztályozhatatlan ILD esetünk jellemzői az 1. táblázatban olvashatók. Kiemelendő, hogy az esetek viszonylag nagy részében, 43%-ában sebészi tüdőbiopszia is történt.

Az irodalom ideiglenesen (provisional) osztályozhatatlannak mondja a sebészi tüdőbiopszia nélküli eseteket; a biopszia elmaradásának oka (1) a magas műtéti kockázat, (2) a betegség enyhe volta, stabil kórlefordása lehet, illetve (3) ha a beteg elutasítja a biopsziát⁶. 13 betegünk adatai a 2. táblázatban láthatóak.

ESETISMERTETÉSEK

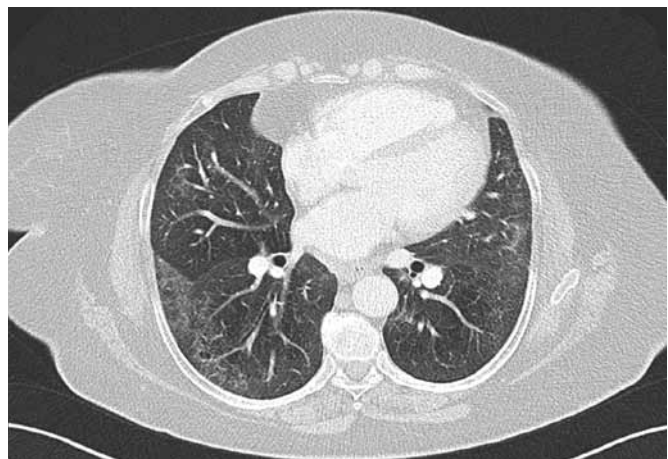
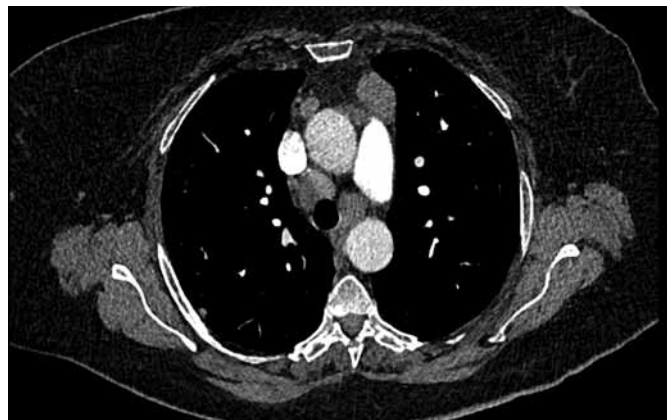
1. eset: Gy. I. 77 éves nőbeteget szűrően emelték ki bilaterális rajzolatfokozódás miatt. A HRCT vizsgálat chronicus hypersensitiv pneumoniára (CHP) utalt (1. és 2. kép). Légzőfunkciója élettani volt, exogén inhalatív okot nem találtunk, az immunszerológia collagen-vascularis kórképet nem igazolt. A beteg bronchoscopos mintavételt, BAL-t nem vállalt és VATS sem történt az életkor, illetve a stagnáló, enyhe kórlefordás miatt. A CHP diagnosztikus algoritmusából egyedül a HRCT volt CHP-re jellemző, az expozícióról, szövettanról, illetve a BAL-ról nem volt adatunk.

3. táblázat: Sebészi tüdőbiopszia ellenére besorolhatatlan ILD eseteink (n=10)

HRCT-mintázat	Klinikum	SLB (VATS) hisztológia
1. Polycystás tüdő, LAM?	koponya és hasi CT negatív, obstructív légzéscsökkentés	emphysema (nem reprezentatív minta)
2. Sarcoidosis? histiocytosis?	sportol, dohányos normális légzésfunkció immunszerológia negatív	emphysema, lobsejtes beszűrődés, nem granulomatosis (nem reprezentatív minta)
3. Histiocytosis, chronicus hypersensitiv pneumonitis?	varroda, vizesedő fal, normális légzésfunkció autoimmun betegség kizárt, dohányzott, TBLB: ILD?	emphysema, lymphoid beszűrődések (nem reprezentatív minta)
4. NSIP? cardialis decompensatio?	normális légzésfunkció, BAL nem történt, immunpanel negatív ízületi panaszai vannak, exogén faktor nincsen	CHP, NSIP (kevert szöveti kép)
5. BHL + UIP	galvanizáló immunpanel negatív, normális légzésfunkció	CVD-ILD, UIP?, respiratoricus bronchiolitis (kevert szöveti kép)
6. NSIP + mediastinalis lymphadenomegalia	immunpanel negatív, enyhén restrictív légzésfunkció szteroid hatástalan, exogén faktor nem ismert	DIP, NSIP, CHP (vegyes szöveti kép)
7. UIP NSIP	környezetében galambürülék, erős dohányos, normális légzésfunkció, dobverőujj, immunpatológiai kórkép nincsen	CHP, UIP (vegyes szöveti kép)
8. Szórás, cystosus góccok HX?	erős dohányos, TBNA negatív, obstructív légzésfunkció immunpanel negatív	bronchiolitis, emphysema, idegentest típusú óriássejtek
9. Parenchymalis szórás	progrediáló restrictio, légzési elégtelenség, szteroid hatástalan, achalasia	angiodysplasia(?)
10. Típusos UIP	a kórlefolyás nem progresszív, 7 éve stagnáló életteni légzésfunkció	UIP

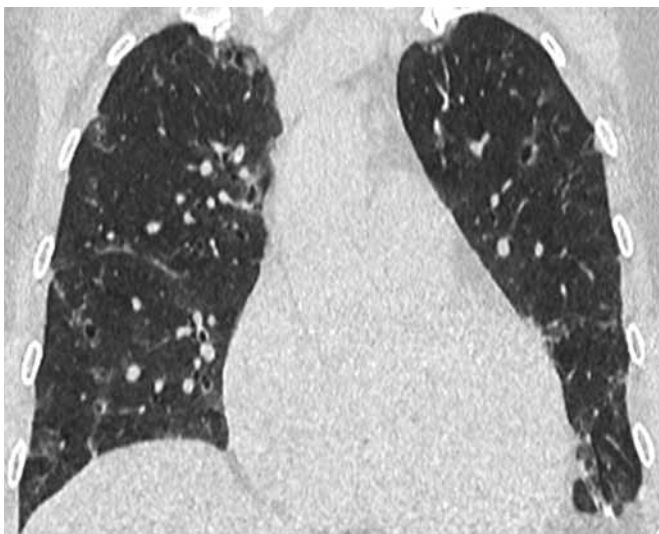
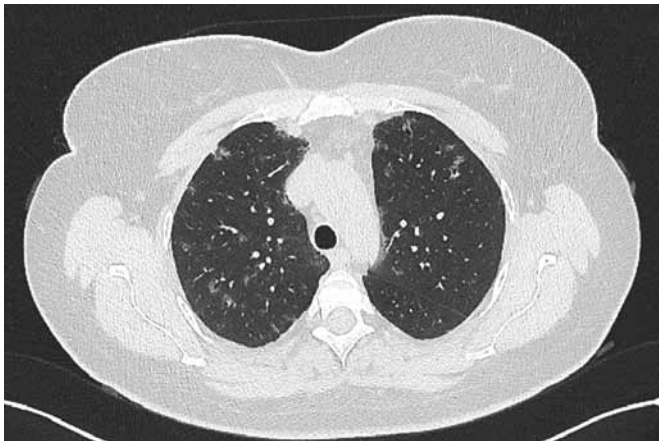
Rövidítések BAL: bronchoalveolaris lavage; BHL: bilateralis hilaris lymphadenopathia; CHP: chronicus hypersensitiv pneumonitis; CT: computed tomography; CVD: collagen-vascular disease/kollagén-vaszkuláris betegség; DIP: desquamatív intersticiális pneumonia; HX: Histiocytosis X; HRCT: high resolution computer tomographia/nagy felbontású computer tomographia; ILD: interstitial lung disease/intersticiális tüdőbetegség; LAM: lymphangioleiomyomatosis; NSIP: nem specifikus intersticiális pneumonia; OP: organizing pneumonia; SLB: surgical lung biopsy/sebészi tüdőbiopszia; TBLB: transbronchial lung biopsy/transbronchialis tüdőbiopszia; TBNA: transbronchialis aspirációs tübiopszia; UIP: usual interstitial pneumonia/szokásos intersticiális pneumonia; VATS: video assisted thoracoscopic surgery

2. eset: B. E. K. 58 éves nőbetegnél mellkasi HRCT-képei alapján sarcoidosis, esetleg chronicus eosinophil pneumonia vagy NSIP vetődött fel (3. és 4. kép). Fizikálisan fibroticus pattogás volt hallható, légzésfunkciója, vérvépe eltérés nélkül, immunszerológia collagen-vascularis betegséget nem igazolt. A bronchoscopos mintavétel (TBNA) nem volt informatív, a BAL sejtkep normális volt. Az elvégzett mediastinoscopia szövettana reaktív nyirokcsomót jelzett. Az ellentmondó radiológiai és klinikai adatok nyomán indokált VATS biopsziát a beteg elutasította, szerencsére a követés során spontán regressziót észleltünk.

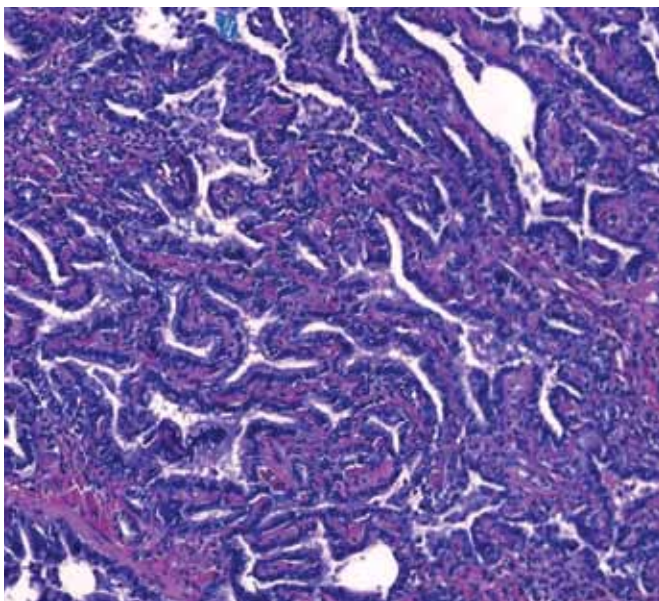


3. és 4. kép: A HRCT-képeken mediastinalis lymphadenomegalia, a parenchymában finom szórás ábrázolódott

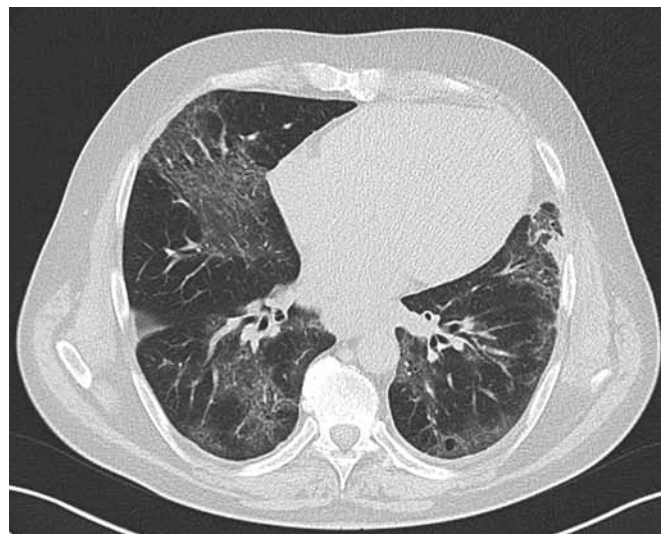
10 betegnél a sebészi tüdőbiopszia ellenére sem született diagnózis. Ilyenkor (1) a biopsziás minta vagy nem reprezentatív (rossz helyről vették, kevés a diagnózishoz vagy végállapotú fibrózist tartalmaz), vagy (2) a szöveti kép kevert, átfedéseket tartalmaz, több entitásra (chronicus hypersensitiv pneumonitis, nem specifikus vagy desquamatív intersticiális pneumonia) is jellemző lehetne, (3) esetleg a szövettani lelet és/vagy a HRCT kép ellentmond a kórlefolyásnak, a klinikumnak. Ezen UILD betegeink jellemzőit a 3. táblázat mutatja.



5. és 6. kép: A HRCT-képeken a bilaterális tejüveghomály, felritkulást tartalmazó focusok, légsapdajelenség, histiocytosis, illetve chronicus hypersensitiv pneumonitis lehetőségét vetették fel



7. kép: A tüdőszövetben alveolusok átmetszeti képe látható, néhol az alveolushám helyét metaplasticus bronchushám foglalta el (Lambertosis jelensége, emphysema pulmonum)

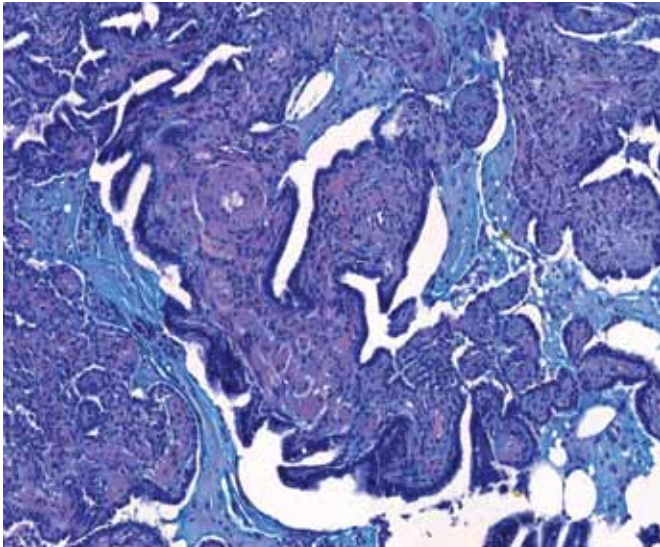


8. és 9. kép: A HRCT-képeken mediastinalis lymphadenomegalia, az 5 éves követés során alig progrediáló, nem specifikus interstitialis pneumoniára jellemző mintázat volt látható

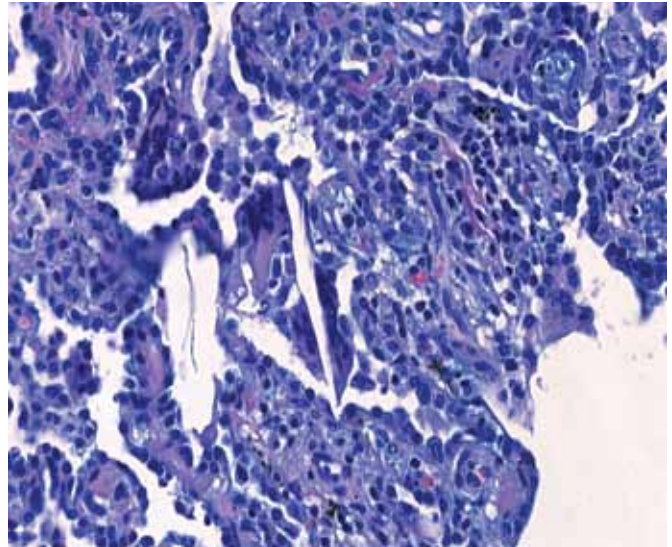
ESETISMERTETÉSEK

3. eset: M. É. 47 éves nőbetegét szórásos mellkasröntgenkép miatt vizsgáltuk. Légzésfunkciója élettani, dohányzott (20 csomagév), az immunpanel collagen-vascularis betegséget nem igazolt. A bronchoscopos tüdőbiopszia nem volt informatív, exogén allergénként a szennyezett tyúkól, illetve a vizesedő lakásfalak jöttek számításba. A mellkasi HRCT (5. és 6. kép) histiocytosis, illetve chronicus hypersensitiv pneumonia lehetőségét vetette fel. Sajnos a VATS biopsziás szöveti minta nem volt reprezentatív (emphysema pulmonum) (7. kép).

4. eset: B. Gy. 56 éves férfit szűrően emelték ki. Tüdeje felett fibroticus pattogás volt hallható, légzésfunkciója normális volt, a negatív immunpanel collagen-vas-



10. kép: Dilatált alveolus átmetsetek, amelyek falában lobsejtekkel keveredett hegszövet diffúz felszaporodása látszik. Az alveolusokban nyákpangás alakult ki.



11. kép: A pneumonist mutató alveolusok között koleszterin kristályt tartalmazó óriássejt ábrázolódik.

cularis kórformát nem igazolt, exogen aetiológia nem ismert. HRCT-n mediastinalis lymphadenomegalia és nem specifikus interstitialis pneumoniára (NSIP) jellemző mintázat volt látható (8. és 9. kép). VATS tüdőbiopszia (2016): a szöveti kép kevert, helyenként NSIP-re, másutt kiégett DIP-re, focalisan diszkrét UIP mintázatra emlékeztet. A sebészi biopsziás szöveti kép átfedéseket tartalmaz: „overlapping histological features” (10. és 11. kép).

organizing pneumonia/OP, idiopathias nem specifikus interstitialis pneumonia/iNSIP, stb.) Nem ritka továbbá a HRCT-képelemek olyan összessége, amely egyetlen kórképre sem jellegzetes, vagyis nem teljesíti egyetlen betegség CT-kritériumait sem⁷.

Eseteink alapján elmondhatjuk, hogy az UILD beteganyag heterogén, prognózisa, szövettani, radiológiai vagy klinikai megjelenése erősen különbözik. Véleményünk szerint az UILD semmiképp sem különálló entitás, a megjelölés inkább zavaró, mint hasznos. ■

MEGBESZÉLÉS

Az UILD fogalom az ILD klasszifikáció tökéletlen voltát jelzi. Jelen osztályozásunkban egy adott szövettani mintázathoz többféle kórkép is tartozhat: például a szokásos interstitialis pneumonia (usual interstitial pneumonia/UIP) asbestosisban, chronicus hyperszenzitiv pneumonitis (CHP) esetén, rheumatoid arthritis mellett kialakuló RA-ILD-ben vagy idiopathias tüdőfibrosisban is előfordulhat. Emellett egy bizonyos kórképhez is társulhat többféle szövettan (pl. a kötőszöveti betegségekhez társuló ILD jelentkezhethet organizing pneumonia (OP), nem specifikus interstitialis pneumonia (NSIP) vagy szokásos interstitialis pneumonia (usual interstitial pneumonia/UIP) képében is.

Tovább nehezíti a besorolást, hogy szinte minden entitásnak (akár több) secundaer formája is lehet (pl.

IRODALOM

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the International Multidisciplinary Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-748.
2. Ryerson CJ, Corte TJ, Myers JL, et al. A contemporary practical approach to the multidisciplinary management of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2021; 58(6): 2100276.
3. Nakamura Y, Sugino K, Masashi Kitani, et al: Clinico-radio-pathological characteristics of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Investig* 2018; 56(1): 40-47.
4. O'Callaghan M, Bonella F, McCarthy C, et al: Unclassifiable, or simply unclassified interstitial lung disease? *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27(5): 405-413.
5. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(11): 2015-2024.
6. Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: A review. *Respirology* 2016; 21(1): 51-56.
7. Guler SA, Ellison K, Algamdi M, et al. Heterogeneity in unclassifiable interstitial lung disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(7): 854-863.