Az intersticiális pneumóniák klasszifikációjának nemzetközi multidiszciplináris megújítása: ERS/ATS állásfoglalás

Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciucchi S, et al.
Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement
Eur Respir J 2025; 66: 2500158.

Az összeállítás célja az intersticiális pneumóniák 2013-as klasszifikációjának multidiszciplináris megújítása.
Melyek az újdonságok?

- Tartalmazza az idiopátiás intersticiális pneumóniák fibrotikus változatait is.
- Új alkategóriákat és megújított terminológiákat állítottak fel (ilyen például a bronchiolocentrikus intersticiális pneumónia), az akut intersticiális pneumóniát átírták idiopátiás diffúz alveoláris károsodásra (DAD: diffuse alveolar demage) és megváltoztatták a desquamatív idiopátiás pneumónia (DIP) elnevezést alveoláris makrofág pneumóniára (AMP).
- Az intersticiális és az alveoláris telődési rendellenességek szubklasszifikációja során az intersticiális rendellenességeket tovább osztályozták fibrotikus és nem fibrotikus formákba.
- Figyelembe vették a diagnózis megbízhatóságát a betegek kivizsgálása és ellátása során.

Az intersticiális pneumónia egy esernyő terminus, ami kb. 200 különböző ritka, az interstíciumot, a kislégutakat és az alveolusokat érintő megbetegedést foglal magába. Az ATS (American Thoracic Society) 2002-es terminológiája a 2013-as frissítésekor az NSIP-vel (nem specifikus intersticiális pneumónia) és a PPFE-vel (pleuropulmonális fibroelastosis) bővült. Figyelembe vették a másodlagos és az idiopátiás intersticiális pneumóniákat, a molekuláris patológiai ismereteket és a PPF-et (progresszív pulmonális fibrózis) mint kezelhető entitást. A dokumentumban nem térnek ki a pneumoconiosisokra, a kislégúti betegségekre, bizonyos vasculopátiákra, a sarcoidosisra, az immunhiányos betegek tüdőkárosodásaira, a primer pulmonális infekciókra, a transzplantáció által okozott károsodásokra, a histiocytás megbetegedésekre (Langerhans-sejtes pulmonális histiocytosis és Erdheim-Chester betegség), a lymphangioleiomyomatosisra és az inhalációs tüdőkárosodásokra. Nem tárgyalják a betegségek terápiás lehetőségeit sem. A nagy idiopátiás intersticiális pneumóniákat tovább klasszifikálták krónikus fibrotikus, dohányzással kapcsolatos és akut/szubakut formákra. Az új megközelítésben külön vették figyelembe a pulmonális mintázatot és az ILD team diagnózist (például az NSIP egy mintázat, az idiopátiás NSIP pedig ILD diagnózis).

VÁLTOZÁSOK A KLASSZIFIKÁCIÓBAN

A megújított klasszifikációban négy változtatás történt.

Az etiológia figyelembe vétele

Az idiopátiás terminológiát megtartva kitértek az etiológiára is. A respiratorikus bronchiolitises pneumónia esetében, de még az IPF esetében is lehetséges, hogy

Rövidítések AMP: alveolar macrophage pneumonia (alveoláris makrofág pneumónia); BIP: bronchiolocentric interstitial pneumonia (bronchiolocentrikus intersticiális pneumónia); CTD: connective tissue disease (kötőszöveti betegség); DAD: diffuse alveolar damage (diffúz alveoláris károsodás); ILD: interstitial lung disease (intersticiális tüdőbetegség); IPF: idiopathic pulmonary fibrosis (idiopátiás pulmonális fibrózis); HP: hypersensitivity pneumonitis (túlérzékenységi pneumonitis); LIP: lymphoid interstitial pneumonia (limfoid intersticiális pneumónia); NSIP: nonspecific interstitial pneumonia (nem specifikus intersticiális pneumónia); PPFE: pleuroparenchymal fibroelastosis (pleuroparechymális fibroelasztózis); RB-ILD: respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease (respiratorikus bronchiolitis-intersticiális tüdőbetegség); UIP: usual interstitial pneumonia (szokványos intersticiális pneumónia)

van a háttérben kiváltó ok. Az újonnan felismert okokat minden mintázathoz másodlagos rendellenességként hozzáadva, lehetővé tették a betegségekkel kapcsolatos ismereteink bővítését (1. táblázat).

Új szubkategóriák és megnevezések

Új szubkategóriákat és megnevezéseket alkottak (pl. bronchiolocentrikus intersticiális pneumónia, alveoláris makrofág pneumónia, idiopátiás diffúz alveoláris károsodás).

A bronchiolocentrikus intersticiális pneumónia (BIP) jól meghatározott patológiai és HRCT-képpel jár. Az idiopátiás entitáson kívül ez a mintázat a hiperszenzitív pneumóniára (HP) és egyéb (non-HP) bronchiolocentrikus intersticiális rendellenességekre is jellemző. A non-HP-k között szerepelnek az aspirációs eltérések, a kötőszöveti betegségek (connective tissue diseases, a továbbiakban: CTD) és a gyógyszer-indukált ILD-k. A fibrotizáló intersticiális mintázat a továbbiakban az UIP (usual interstitial pneumonia) és az NSIP mellett magába foglalja a BIP-et is. Külön megjelölés szolgál a mintázatra és külön az ILD team diagnózisra. Ennek megfelelően a BIP-mintázatra a továbbiakban nem ajánlják a HP megjelölést, az utóbbi csak ILD team diagnózisként jeleníthető meg. Leegyszerűsítve, ha a szövettani megjelenés peribronchioláris granulomatózus gyulladást mutat és a HRCT-n kifejezett centrilobuláris tejüvegszerű nodulusok láthatók, akkor ezt csak további vizsgálatok után, az ILD teamben történt megbeszélés alapján tudjuk adott esetben HP-nek tartani. Ugyanígy az akut intersticiális pneumónia, mint önálló entitás helyett a DAD kifejezés arra utal, hogy egyéb kórállapotokhoz is társulhat ez a jelenség. Az alveoláris macrophag pneumónia nevet azért javasolja a munkacsoport a desquamativ intersticiális pneumónia helyett, mert valójában a korábbi ismerettől eltérően nem az alveoláris pneumociták desquamatiója áll a kórkép hátterében.

Szubklasszifikáció

Az intersticiális (fibrotikus versus nem fibrotikus) és az alveoláris telődési rendellenességek esetén a definíció attól függ, hogy a betegség hol zajlik, elsősorban az interstíciumban vagy az alveoláris térben, bár egyik sem kizárólagosan csak a megjelölt tüdő területben jelenik meg. Az intersticiális csoport fibrotizáló vagy nem-fibrotizáló megjelölése ugyancsak lényeges, ami elsősorban az NSIP és a BIP mintázatot érinti. Az alveoláris telődési formák tovább csoportosíthatók aszerint, hogy milyen folyadék vagy milyen sejtek töltik ki az alveoláris teret.

A jelenlegi antifibrotikus terápiás lehetőségeink a nintedanib és a pirfenidon. A progresszív pulmonális fibrózisban is tudunk antifibrotikus kezelést alkalmazni, ebben a tekintetben is rendelkezésre áll egy guideline[1], melyet a közelmúltban újítottak meg[2].

A diagnózis megbízhatósága

Egy korábbi munkacsoport a megbízhatóság szintjeire a következő javaslattal élt: megbízható, ha a megbízhatóság szintje ≥ 90%; provizionális, ha a szint 51–89%, ami kiegészítő vizsgálatokkal megerősíthető; megbízhatatlan, ha >50% valószínűséggel kimondható, hogy nem klasszifikálható a kórkép. Példaként említik, ha a szövettani vizsgálat és/vagy a HRCT BIP-re specifikus morfológiai jeleket tükröz, akkor nagy megbízhatósággal felvethető a HP jelenléte[3].

A DIAGNÓZIS MEGKÖZELÍTÉSE

A legtöbb intersticiális pneumóniában nincs patognomikus teszt, több doménnel tudjuk megközelíteni a helyes diagnózist. A diagnózis felállítása a HRCT kép elemzésével indul. Első lépés az intersticiális és az alveoláris telődési defektus elkülönítése, majd ezek további alcsoportba sorolása (2. táblázat, lásd a cikkben). Ezt követi a radiológiai kép integrálása a klinikummal és a laboratóriumi, többek között immunszerológiai értékekkel. Amennyiben az eddigiek nem elegendőek a határozott diagnózis felállításához, akkor az ILD team a kockázat és előny figyelembevételével további invazív vizsgálatokat, például tüdőbiopsziát javasol.

Nagyon fontos, hogy a team tagjai megbizonyosodjanak a diagnózisról, illetve az esetleges differenciáldiagnosztikus vizsgálatok szükségességéről. A leletekben az érthetőség kedvéért standard nyelvezet használata javasolt. Például így nézne ki egy szövettani vagy HRCT-lelet: a mintázat BIP, ami megfelel HP-nek, de CT-ILD vagy gyógyszerhatás-irányú elkülönítés javasolt. Az adatok birtokában a megfelelő bizonyossági szinttel együtt megszületik a multidiszciplináris diagnózis.

1. táblázat: Képalkotó és szövettani vizsgálattal nyert morfológiai mintázatok és az ezekhez kapcsolódó klinikai-radiológiai-kórszövettani diagnózisok. A másodlagos etiológiákat az elsődleges/idiopátiás etiológiák előtt soroljuk fel, hangsúlyozva a mögöttes ok kizárásának fontosságát, mielőtt egy diagnózist elsődlegesnek/idiopátiásnak tekintenénk.

Képalkotó és szövettani vizsgálattal nyert morfológiai mintázatok	Fő klinikai-radiológiai-kórszövettani diagnózisok	
	Másodlagos	Primer / idiopátiás
Intersticiális mintázatok		
UIP	Másodlagos UIP (pl. CTD, HP, gyógyszerek)	IPF (idiopátiás UIP)
NSIP	Másodlagos NSIP (pl. CTD >>> HP, gyógyszerek)	Idiopátiás NSIP
BIP#	Másodlagos BIP (pl. HP >>> CTD, aspiráció, inhalációs expozíciók, gyógyszerek)	Idiopátiás BIP (előzetes diagnózis#)
DAD	Másodlagos DAD (több okból)	Idiopátiás DAD (akut intersticiális pneumónia)
PPFE	Másodlagos PPFE (pl. IPF, CTD, HP, gyógyszerek, sugárkezelés, transzplantáció, infekció, foglalkozási eredet)	Idiopátiás PPFE
LIP	Másodlagos LIP (pl. CTD, immundeficiencia)	Idiopátiás LIP
Alveoláris telődési mintázatok		
Organizáló pneumónia	Másodlagos organizáló pneumónia (pl. CTD, pulmonális fertőzés, gyógyszerek, aspiráció)	Kriptogén organizáló pneumónia (Idiopátiás organizáló pneumónia)
RB-ILD	Másodlagos RB-ILD (pl. smoking >>> CTD, gyógyszerek, aspiráció, örökletes)	Idiopátiás RB-ILD
AMP¶	Másodlagos AMP (pl. dohányzás >>> CTD, gyógyszerek, aspiráció, örökletes)	Idiopátiás AMP
Ritka alveoláris telődési betegségek	pl. akut és krónikus eozinofil pneumónia, pulmonális alveoláris proteinózis, lipoid pneumónia	
Egyéb		
Kombinált mintázat	Többszörös kombinációk (pl. NSIP + organizáló pneumónia, UIP + PPFE)	
Nem osztályozható mintázat	Osztályozhatatlan ILD (többszörös, nem definiált mintázatok)	

#: A bizottság 29:4 arányban (88%:12%) szavazott a BIP mintázatként való felvétel mellett, és 27:6 arányban (82%:18%) az idiopátiás BIP bevezetését a provizórikus multidiszciplináris diagnózis részeként támogatta; ¶: Korábban desquamativ intersticiális pneumónia néven volt ismert.

JELENTŐSEBB HISZTOPATOLÓGIAI ÉS RADIOLÓGIAI MINTÁZATOK

Intersticiális mintázatok: a leggyakoribbak az UIP, az NSIP és a BIP. Ezek általában a PPF-fel társulnak és a prognózisuk rossz, bár az NSIP és a BIP limitált fibrózissal és nagyobb cellularitással is előfordulhatnak, melyek kedvezőbb prognózissal járnak. A PPFE és a DAD a betegség progressziójakor túlnyomórészt nem intersticiálisan lokalizáltak, a bizottság mégis helyesebbnek tartotta ezeket is ide sorolni. Mindegyik intersticiális mintázat gyakran társul másodlagos eredettel, a legtöbb esetben azonban a kóreredet ismeretlen. Minden beteg esetében a klinikumra, a radiológiai képre és a laborleletekre alapozva kell gondosan meghatározni a diagnózis megbízhatósági szintjét és az esetleges invazívabb vizsgálatok szükségességét.

Szokványos intersticiális pneumóniák (UIP)

Az IPF (idiopátiás pulmonális fibrózis) diagnózisának gyakorlati leírása alapján a jellemző patológiai jellegzetesség a szubpleurális és paraszeptális intersticiális fibrózis némi térbeli és időbeli heterogenitással. Jellemzői a normális tüdő fokozatos fibrózisba való átmenete, a szubepiteliális fibrotikus gócok és a lépesméz rajzolat. IPF/UIP esetén a sebészi minták 25%-ában láthatók NSIP-areák, melyek térbeli heterogenitást mutatnak. UIP-ben predomináns bronchiolocentrikusság, fibrózis nélküli szignifikáns gyulladás vagy granulómák nem láthatók. Tüdőkárosodáskor, amilyen a DAD és az organizáló pneumónia, a rájuk jellemző eltérések rakódnak rá az alapelváltozásra.

Az UIP radiológiai jelei: bazális és szubpleurális fibrózis lépesméz mintázattal, a valószínűen UIP („probable

UIP") ugyanez, de lépesméz rajzolat nélkül. A radiológiai eltérések szorosan korrelálnak a patológiai eltérésekkel, ezért sebészi biopszia nélkül a klinikummal együtt (>60 éves, rendszerint dohányos férfi) nagy biztonsággal felállítható az IPF diagnózisa.

Az UIP az IPF jellegzetessége, de látható másodlagosan CTD-ILD-ben, fibrotikus HP-ben és azbesztózisban is, melyeket néha nehéz elkülöníteni az IPF-től. A CTD-UIP-ra jellemző a HRCT-n az éles határral megjelenő alsólebenyi lépesméz rajzolat, a szövettanilag kifejezett lépesméz rajzolat mellett prominens krónikus gyulladásos csíracentrumot tartalmazó limfoid gócokkal. Kevert mintázat is előfordulhat szervülő pneumóniával és pleuritisszel vagy pleurális folyadékkal. A HP-UIP-re jellemzőek a légútcentrikus finom eltérések peribronchioláris granulomatózus gyulladással vagy a betegségnek bazális és perifériás megjelenést meghaladó kiterjedésével.

Nem specifikus intersticiális pneumónia

Az NSIP a nem fibrotikus (celluláris) és fibrotikus eltérések egész spektrumát mutatja. Megjelenése mögött szerepelhet CTD vagy gyógyszertoxicitás, de néha látható HP, AMP, kriptogén vagy másodlagos szervülő pneumónia következményeként és ritkán idiopátiásan is. A CTD-ILD-ben a leggyakoribb ILD-mintázat a fibrotikus NSIP, kivéve a rheumatoid arthritist (RA), ahol 46%-os gyakorisággal UIP-mintázat van jelen. Tüdőbiopsziákkal azt találták, hogy hisztológiailag az NSIP együtt lehet jelen az UIP-pal. NSIP-ben az autoimmun szerológia gyakran tisztázza az elváltozás kóreredetét.

Az NSIP miatt történt biopsziákban elsődlegesen fibrózis látható (cellularitással vagy anélkül). Lépesméz rajzolat, szervülő pneumónia, bronchiolocentrikusság, granulómák vagy fibroblasztos fókuszok rendszerint nincsenek. A HRCT-n rendszerint bazális dominanciájú tejüveghomályok retikuláris abnormalitásokkal, trakciós bronchiectasiával láthatók. Kb. az esetek felében a szubpleurális tér megkímélt. Organizáló pneumónia megjelenése az NSIP-mintázat mellett leginkább CTD-ILD-re vagy gyógyszertoxicitásra jellemző. A celluláris NSIP immunmodulátoros kezelésre regrediálhat, a fibrózis inkább progrediál. Bizonyos esetekben szövettani mintavételre kerülhet sor az UIP-tól, a BIP-től (beleértve a fibrotizáló HP-t) és az AMP-től való elkülönítés céljából. Az idiopátiás NSIP ritka.

Bronchiolocentrikus intersticiális pneumónia

A BIP dominánsan légútcentrikus intersticiális pneumónia, ami HP, CTD-ILD (különösen RA-hoz társuló), aspiráció, és inhalációs vagy gyógyszeres expozíció következménye lehet. Hangsúlyozni kell, hogy a HP multidiszciplináris diagnózis, a korábban HP-nek tartott kórképről kiderülhet, hogy idiopátiás. A nem fibrotikus formát jellemzi a krónikus limfocita domináns peribronchioláris gyulladás nem nekrotizáló granulomatózus gyulladással, a fibrotizáló esetekben egyéb eltérések mellett bronchiolocentrikus fibrózis látható. A klasszikus CT-eltérések nem fibrotizáló esetben a centrilobuláris nodulusok, a tejüveghomályok és a parenchyma foltos, „mozaikszerű" denzitáscsökkenése (három-denzitású mintázat), amely a kislégutak részleges elzáródását jelzi. Fibrotikus formában nem jellegzetesek az eltérések, de lehet tejüveghomály, retikuláció, trakciós bronchiectasia, „mozaikszerű" denzitáscsökkenés, kilégzési légcsapda peribronchovaszkuláris eloszlással. A HP elkülönítése az idiopátiás BIP-től nagy gondosságot igényel, különös tekintettel a kiváltó ágensek tisztázásának nehézségeire (HP kérdőívek kitöltése segítheti az ILD-team diagnózisának megbízhatóságát).

Diffúz alveoláris károsodás

A korai intersticiális ödéma mellett az alveoláris szeptumok megvastagodottak, pneumocita hiperplázia és felszíni hialinmembrán-képződés látható, melyet néha organizáló pneumónia mintázat és az interstícium kollapszusa követ. A CT-n tejüveghomályok, konszolidációk, trakciós bronchi- és bronchioloectasia láthatók. Magas mortalitással jár, néha reverzibilis, gyakran irreverzibilis fibrózisba megy át. Infekciók, CTD, gyógyszer, inhalációs inzultus szerepelhet kiváltó okként. A BAL segíthet az eredet (infekció, malignus daganat) igazolásában.

Pleuroparenchymás fibroelasztózis (PPFE)

2013-ban ritka entitásként írták le először, azóta tisztázódott, hogy az idiopátiás forma mellett társulhat UIP, NSIP vagy BIP mintázattal. A HRCT jellegzetessége a biapikális szubpleurális parenchymás fibrózis pleura megvastagodással.

Limfoid intersticális pneumónia (LIP)

Nagyon ritkán idiopátiás, rendszerint CTD (elsősorban Sjögren-szindróma, SLE és RA), immunhiány, krónikus

infekció (HIV, Epstein-Barr, humán T-limfotróp vírus) mellett alakul ki. A CT-n típusosan bilaterális diffúz tejüveghomályok kis centrilobuláris és szubpleurális nodulusokkal és bronchovaszkuláris vastagodással, az esetek kb. 70%-ában pedig random módon elhelyezkedő vékony falú ciszták láthatók.

Alveoláris telődési mintázatok

Ide tartozik az OP (organizáló pneumónia), az RB-ILD (respiratorikus bronchiolitis-intersticiális pneumónia) és az AMP. Ezek további részletes ismertetését illetően hivatkozunk az eredeti közleményre.

Ritka alveoláris telődési kórforma az akut és a krónikus eozinofil pneumónia. A közlemény további ritka kórképeket is tárgyal, részletesen ismerteti a PAP-ot (pulmonális alveoláris proteinózis) és a lipid pneumóniát. Végül a kevert formákat is bemutatja, ilyen például a PPFE, melynek 50%-ában UIP-mintázat is megjelenik, illetve gyakran IPF-fel együtt fordul elő. Utóbbi esetben IPF-diagnózist állapítanak meg és annak megfelelően kezelik. Az idiopátiás myositisek 60%-ában együtt van jelen az NSIP és az OP. Kiemelendő az AEF („airspace enlargement with fibrosis"), amelyben az emphysema főleg dohányos jellegű intersticiális pneumóniával kombinálódik. Ismertetésre kerül a nem klasszifikálható intersticiális pneumónia is.

A továbbiakban táblázatban ismertetik az intersticiális pneumónia biológiai markereit és a genetikai ismereteket, különös tekintettel a familiáris pulmonális fibrózisra. Részletezik a transzkriptomikát, majd az elsősorban IPF-ben, idiopátiás NSIP-ben, CTD-ILD-kben, IPAF-ban (idiopátiás pneumónia autoimmun jelleggel), nem klasszifikálható ILD-ben előforduló és rossz prognózissal járó telomér rövidülés jelenségére hívják fel a figyelmet.

A szérum és plazma antitestek, az ANA, az RF, a ciklikus citrullinált peptid elleni antitest (anti-CCP), az antinukleáris citoplazmatikus antitestek, a myositis antitestek a CTD irányú vizsgálatok iniciális paraméterei. A változó szenzitivitásra és specificitásra tekintettel HP megerősítésére nem javasolják az IgG-precipitinek mérését.

A közleményben még taglalják az egy-egy specifikus fehérje koncentrációján, valamint a több fehérje együttes expressziós profilján alapuló biomarkereket, valamint a további kutatások prioritásait.

KONKLÚZIÓ

A szakértői panel megújította az idiopátiás intersticiális pneumóniák entitásait. Különös hangsúlyt kap a BIP, az idiopátiás DAD és az AMP, valamint az idiopátiás pneumóniák intersticiális és alveoláris telődést mutató betegségeinek a szubklasszifikációja. A közleményben kitérnek számos molekuláris újdonságra és meghatározzák a további kutatási irányt. Reménységük szerint a bemutatott ismeretek segítenek a betegek jobb ellátásában és irányt mutatnak az elkövetkező kutatásoknak, melyekkel jobban megérthetjük majd az ismertetett entitások természetét. ■

IRODALOM

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: e18-e47.

2. Antoniou KM, Distler O, Gheorghiu AM, et al. ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue diseases associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis* 2026; 85(1): 22-60.

3. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1249-1254.

Referálta:
Dr. med. habil. Balikó Zoltán, PhD
PTE KK. I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pulmonológiai tanszék, Pécs