

## Tendențe noi în abordul pneumopatiilor interstițiale difuze

Pneumopatiile interstițiale difuze (PID), grup mare de afecțiuni foarte diverse ce îmbracă aspecte clinice, funcționale și evolutive comune, au ridicat întotdeauna probleme de clasificare și de definire, din cauza nu numai a mării diversității nosologice, dar și a terminologiei variabile și a criteriilor de diagnostic imprecise. Abordul pneumopatiilor interstițiale difuze, în special a celor idiopatice, a fost revoluționat în ultimul deceniu de aportul tomografiei computerizate de înaltă rezoluție (HRCT) și de definirea clară a criteriilor histologice ale UIP (usual interstitial pneumonia). A fost recunoscută astfel importanța separării fibrozei pulmonare idiopatice (FPI) cu tipul histologic UIP de celelalte pneumopatii interstițiale idiopatice (PII).

Existența unui comitet internațional pentru pneumopatiile interstițiale difuze a răspuns necesității unificării terminologiei și a criteriilor de diagnostic în acest grup de maladii. Comitetul a adunat peste ani toate noile achiziții relevante rezultate din cercetarea clinică și fundamentală și a permis recent afirmarea pe poziții ferme, bazate pe dovezi, a diagnosticului diverselor pneumopatii idiopatice, precum și a valorii pe termen lung a diverselor mijloace terapeutice utilizate. Acest comitet a emis până în prezent un consens privind clasificarea pneumopatiilor interstițiale idiopatice<sup>1</sup> (în 2002), iar în 2011 un ghid privind diagnosticul și managementul fibrozei pulmonare idiopatice<sup>2</sup>.

Membrii panelului sunt clinicieni, radiologi, anatomopatologi experți în bolile pulmonare ale adultului, precum și specialiști în biologie moleculară<sup>1,2</sup>. Membrii panelului au fost nominalizați de asociațiile profesionale care au susținut proiectul (inițial, American Thoracic Society - ATS și European Respiratory Society - ERS, cărora în ultimii ani li s-au alăturat și Japanese Respiratory Society - JRS și Latin American Thoracic Association - ALAT).

Corespunzător interesului în creștere pentru pneumopatiile interstițiale difuze, Congresul European Respiratory Society de la Viena (1-5 septembrie 2012) a abundat în simpozioane și întâlniri dedicate; pentru pasionatul de acest subiect, programul a fost plin oră de oră. Comitetul internațional de clasificare al pneumopatiilor interstițiale idiopatice 2012 a fost reprezentat de mai multe nume deja celebre: Ulrich Costabel, Talmadge King, Athol Wells, J. Ryu, Andreas Gunther, B. Crestani, W. Travis etc, pentru a anunța în premieră noua clasificare a pneumopatiilor interstițiale idiopatice, în avanpremieră publicării sale. Acestui subiect i-a fost dedicat un simpozion major din cadrul congresului<sup>3</sup>. Au fost puse în discuție deficiențele clasificării din 2002, au fost detaliate aspecte histologice, radiologice și clinice ale clasificării. Unul din obiectivele simpozionului a fost accentul pe abordarea multidisciplinară a pneumopatiilor idiopatice, abord care pare să devină obișnuit în centrele regionale europene. Un alt obiectiv a fost prezentarea unui mod de abord pragmatic al cazurilor dificil de clasificat prin mijloacele clasice.

Revizuirea clasificării aduce câteva elemente interesante în privința pneumopatiilor interstițiale idiopatice:

- Pneumopatia non-specifică (NSIP) este acceptată ca entitate clinică și mai bine definită.
- Sunt mai bine descrise pneumopatiile asociate fumatului.
- Sunt mai bine definite exacerbările acute ale PID.
- Se acceptă existența unor tipuri mixte de pneumopatii idiopatice (ex: NSIP fibrozantă sau FPI asociată emfizemului).

- Sunt descrise noi entități rare.

- Se pledează pentru o clasificare clinică pragmatică.

Așteptând publicarea de către comitet a noii clasificări, putem menționa doar câteva elemente: entitățile principale rămân nemodificate, NSIP fiind acceptată ca entitate clinică distinctă. Pneumopatiile idiopatice sunt grupate în majore și rare, cele majore incluzând: PII cronice fibrozante (FPI și NSIP), cele legate de fumat (pneumopatia interstițială asociată bronșiolitei: RB-ILD, pneumopatia interstițială descumativă - DIP) și acute sau subacute fibrozante (pneumopatia criptogenică în organizare - COP și pneumopatia interstițială acută - AIP). PII rare includ pneumopatia idiopatică limfocitară și fibroelastoza pulmonară idiopatică<sup>4</sup>. Au fost descrise și tipuri histopatologice rare, cum ar fi Pneumopatia acută fibrinoasă și în organizare (AFOP) și Pneumopatia interstițială cu distribuție bronhiolocentrică, considerate încă idiopatice.

Evident, noua clasificare propusă nu poate acoperi integral toate situațiile existente, fiind considerate chiar de generatorii ei un instrument de lucru perfectibil. Astfel, trebuie avute în vedere și situațiile în care tipuri histologice sau imagistice pot coexista, cum ar fi asocierea UIP cu NSIP (denumit NSIP fibrotică), asocierea de fibroză cu emfizem, fără a mai vorbi de complicarea aspectului în cursul suprapunerii unei exacerbări acute sau a fumatului peste UIP sau NSIP.

Este interesant că se acceptă noțiunea de PID nedefinită, care poate reprezenta, după diverși autori, între 20 și 50% din totalul pneumopatiilor interstițiale difuze. Aceasta nu face decât să sublinieze frustrarea clinicienilor în fața frecvent întâlnitei imposibilități de a pune un diagnostic etiologic precis la numeroși pacienți cu PID, în ciuda accesului la mijloace investigaționale complexe.

Conceptul de diagnostic al comportamentului bolii („disease behavior diagnosis”) pare foarte atrăgător, pentru a putea acoperi pragmatic toate situațiile clinice reale, inclusive acelea în care definirea unei anume entități pare imposibilă. Abordul pragmatic înlocuiește întrebarea „Care este diagnosticul?” cu „Ce avem de făcut?”, propunând împărțirea pneumopatiilor idiopatice în funcție de reversibilitate și de evolutivitate (autolimitată, cu risc de progresie sau progresivă) și propunând câteva strategii de management pentru fiecare categorie, în care presiunea mare de tratament rămâne rezervată cazurilor cu boală potențial reversibilă, dar cu risc de progresie.

Este de sperat ca aceste cuantificări pragmatice să „înarmeze” clinicianul cu un algoritm aplicabil oricărui nou pacient cu care se confruntă.

Câteva concluzii se pot extrage din toate informațiile aduse de noua clasificare: importanța HRCT în diagnosticul etiologic, fiind adesea mai mare decât biopsia pulmonară; declinul utilizării lavajului bronhiolo-alveolar pentru diagnosticul etiologic, acesta rămânând important mai ales pentru excluderea unor diagnostice alternative; lipsa de eficacitate a biopsiilor pulmonare transbronșice, din cauza distribuției periferice a leziunilor în majoritatea pneumopatiilor idiopatice.

Este important ca pacienții cu afecțiuni interstițiale pulmonare să fie adresați centrelor specializate în diagnostic, deținând mijloacele și experiența necesară care să le poată oferi și cea mai potrivită strategie de tratament.

Din ce în ce mai mult, se detașează interesul în creștere pentru FPI, față de tot restul bolilor interstițiale, în mare măsură pentru că FPI se dovedește a fi o boală similară cancerului din punct de vedere prognostic și al resurselor terapeutice. Se caută în permanență explicații ale mecanismului patogen, în speranța identificării unor noi ținte terapeutice viabile. Cercetarea în domeniul terapiei a luat amploare, în ultimii ani studiile incluzând un număr tot mai mare de subiecți, selecția conform criteriilor riguroase de diagnostic enunțate în consensul din 2002. Din nefericire, căutarea „Sfântului Graal” al FPI continuă, până în prezent nenumărate molecule promițătoare sau dovedite eficiente în boli paralele fiind abandonate din cauza ineficienței sau, mai rău, din cauza creșterii riscului de mortalitate sau spitalizare. În studiul PANTHER, care testa în paralel pe trei brațe tripla terapie azatioprină – prednison – N-acetilcisteină, N-acetilcisteina singură și placebo, a fost nevoit să se întrerupă prematur brațul triplei terapii din cauza mortalității și a ratei de spitalizare semnificativ mai mari decât placebo, continuând să se studieze doar brațul NAC<sup>5</sup>. Chiar dacă concluziile au fost extrase dintr-un număr relativ mic de subiecți, totuși ele pun serios sub semnul întrebării utilitatea asocierii de imunosupresoare în FPI, impunând deja actualizarea ghidului de management al FPI emis de comitet cu doar un an în urmă.

A devenit aproape o certitudine că tratamentul corticoid sistemic în doze mari, singur, nu schimbă prognosticul bolii, aducând numai dezavantajul multiplelor efecte adverse.

Puține molecule cercetate pentru tratamentul FPI rămân încă în picioare, așteptând proba timpului. Pirfenidona, medicament cu viză antifibrozanță, dar cu mecanism de acțiune necunoscut, a putut fi lansată pe piață în Germania, ca urmare a multiplelor studii europene și japoneze care au demonstrat o eficacitate superioară placebo în privința declinului funcțional, supraviețuirii și calității vieții. Timpul însă va spune dacă soarta pacienților cu FPI va putea fi influențată astfel, având în vedere și costurile ridicate ale terapiei și efectele adverse potențiale. Alte molecule,

precum N-acetilcisteina și mai promițătorul BIBF-1120, dezvoltat de Boehringer Ingelheim, se află în prezent în studii proof-of-concept adresate FPI. Lista moleculelor aflate încă în studii exploratorii este lungă. Având în vedere însă că diagnosticul FPI este dificil, că fenotipurile pot varia, definirea cu exactitate a beneficiarilor unor terapii este încă departe.

Este îmbucurător că grupul pneumopatiilor idiopatice stârnește atât de mult interes din partea specialiștilor și nu putem spera decât ca eforturile concertate ale cercetătorilor să aducă într-un viitor nu prea îndepărtat nu numai criterii limpezi de diagnostic, ci și o ofertă terapeutică mai consistentă, capabilă să schimbe prognosticul pacienților afectați.

**Irina Strâmbu,**  
**Redactor-șef “Pneumologia”**  
**Institutul de Pneumologie “Marius Nasta”, București**  
**istrambu@yahoo.com**

### Bibliografie

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* January 15, 2002 vol. 165 no. 2 277-304.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al, An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 788-824, 2011.
3. <http://www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=2828&idBrowse=119907&det=1>
4. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thusen J, Rassl D, Parfrey H, Guy S, Twentymane O, Rice A, Maher TM, Renzoni EA, Wells AU, Nicholson AG, Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes, *Eur Respir J* 2012; 40: 377-385.
5. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis, *N Engl J Med* 366:21, 1968-77.