

BOLILE PULMONARE INTERSTITIALE LA COPIL

(*CH-ILD: Children-Interstitial lung diseases*)

Prof. Dr. D. Dragomir

Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

ILD sunt un grup heterogen de afecțiuni definite histologic prin alterarea structurilor alveolare. Prevalența lor este apreciată la 0,36/100.000. Ele pot fi împărțite în trei grupe: ILD de cauză cunoscută, ILD din bolile sistemice și ILD de cauză necunoscută. Unele forme sunt întâlnite numai la copil. Altele au caracter ereditar și de agregare familială. Conceptul patogenetic clasic al dezvoltării acestor boli asociază o predispoziție ereditară cu un factor inițiator. În ultimul timp modelul patogenetic tradițional s-a deplasat de la inflamația cronică spre un alt concept și anume acela al unei vindecări aberante a unor leziuni pulmonare, cu colagenizare fibroasă. Vârsta mediană de debut este de 8 luni. Examenul clinic poate să evidențieze tahipnee, cianoză, tuse uscată, tiraj, hipocratism digital, febră, wheezing, durere toracică, pierdere în greutate, semne de hipertensiune pulmonară, ș.a. Auscultația poate fi normală, sau poate evidenția raluri uscate. ILD vor fi suspectate atunci când simptomele respiratorii, infiltratele difuze vizibile radiologic și anomalii ventilatorii restrictive persistă mai mult de 3 luni. Radiografia pulmonară evidențiază tipic 5 aspecte patologice: „în sticlă mată“, reticular, nodular, reticulonodular sau „în fagure de miere“. HRCT a devenit în prezent o parte integrantă a diagnosticului. Explorarea funcțională respiratorie evidențiază un aspect de insuficiență respiratorie de tip restrictiv. Biopsia pulmonară poate deveni necesară, dar atunci când HRCT și tabloul clinic sunt tipice, biopsia nu este recomandată. Diagnosticul începe cu anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară și explorarea funcțională respiratorie. Bolnavii pot fi astfel împărțiți în două categorii: cazuri de etiologie cunoscută și cazuri reprezentând pneumonii interstițiale idiopatice. Pentru „pneumonii cronice“ de cauză necunoscută prednisolonul asociat unui medicament antifibrogenic cum este hidroxyciclorochina (*Plaquenil*) constituie tratamentul de elecție. Mortalitatea la copil este de 11% pentru toate formele de ILD și de 43% pentru ILD de cauză necunoscută.

Cuvinte cheie: boli pulmonare interstițiale; copil.

ABSTRACT

Interstitial lung diseases in children

Interstitial lung diseases (ILD) is a heterogenous group of disorders defined by histological alterations in alveolar structures. ILD is a rare group of conditions in children, with a prevalence estimated at 0,36/100.000. ILD in children can be divided into three groups: ILD with known cause, ILD from systemic disorders and ILD with unknown causes. Some formes are encountered unique in children, many of them with hereditary forms and familial clustering. The classic concept regarding the development of ILD combines an individual/genetic predisposition with an initiating agent. Recently the paradigm has shifted away from inflammation to one of tissue injury with aberrant wound healing resulting in collagenous fibrosis. The median age at onset is 8 month. Physical examination may reveal tachypnea, cyanosis, dry cough, retractions, clubbing, fever, wheezing, chest pain, weight loss, signs of pulmonary hypertension and so on. Auscultation may be normal or reveal dry crackles. ILD should be suspected when respiratory symptoms, diffuse infiltrates on the chest radiograph and/or restrictive ventilatory abnormalities with impaired gas exchange persist for more than three month. Chest radiography may be normal in active disease, but typically there are five possible abnormal patterns: ground glass, reticular, nodular, reticulonodular and honeycomb. HRCT has become an integral part of the evaluation of the patient with ILD. Pulmonary function testing are consistent with restrictive physiology. Lung biopsy may become necessary in some cases, but when the HRCT and clinical picture are typical, biopsy is not recommended. The diagnostic begins with history, physical examination, chest radiograph, and lung function tests. On the basis of this information, the patients may be divided into two groups: cases with known causes, and cases that do represent idiopathic ILD. For the “chronic pneumonitis” of unknown cause prednisolone and an anti-fibrogenic drug like is hydroxychloroquine (*Plaquenil*) are the treatment of choice. In children, mortality for all types of chronic ILD is 11% and for ILD of unknown origin is 43%.

Keywords: interstitial lung diseases; child.

„Bolile pulmonare interstițiale sunt afecțiuni rare și puțini sunt specialiștii care au putut să acumuleze o experiență substanțială în diagnosticarea și tratarea lor“

Travis W., 2002

1. PREVALENȚĂ

La adulți, prevalența ILD raportată a fost de aproximativ 70/100000, reprezentând circa 30% din totalul bolilor cronice pulmonare. La copii, un studiu efectuat în Anglia, de exemplu, a estimat o prevalență a ILD de 0,36/100000, existând și

probabilitatea subdiagnosticării acestei entități la această grupă de vârstă. În plus, a fost remarcată o diversitate mai mare a tipurilor de boală la copii (Bush A., 2004). Identificarea formelor ereditare și transmiterea intrafamilială reprezintă argumente importante pentru caracterul genetic al bolii.

2. SINONIME ȘI CUVINTE CHEIE

CPI („*Chronic pneumonitis of infancy*”: Pneumonia cronică a sugarului).

DIP („*Desquamative interstitial pneumonitis*”: Pneumonia interstițială descuamativă, forma care la copil nu răspunde la corticoterapie, are prognostic rezervat și pare a fi o boală diferită de aceea a adultului).

FB-LIP („*Follicular bronchiolitis – lymphoid interstitial pneumonia*”: Bronșiolita foliculară cu pneumonie limfoidă interstițială).

IPH („*Idiopathic pulmonary haemosiderosis*”: Hemosideroza pulmonară idiopatică).

LCH („*Langerhans cell hystiocyctosis*”: Histiocitoza cu celule Langerhans).

NEHI („*Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*”: Hiperplazia celulară neuroendocrină pulmonară a sugarului, boala care apare numai la copii).

NSIP („*Non-specific interstitial pneumonitis*”: Pneumonia interstițială nespecifică).

PAP („*Pulmonary alveolar proteinosis*”: Proteinoza alveolară pulmonară și anume formele asociate cu mutații ale proteinelor surfactantului).

PIG („*Pulmonary interstitial glycogenosis*”: Glicogenoza interstițială pulmonară, boală care apare numai la copii).

UIP („*Usual interstitial pneumonitis*”: Pneumonia interstițială comună, o formă asociată cu fibroza pulmonară idiopatică/IPF a adultului, excepțională sau posibil inexistentă la copil).

COP („*Cryptogenic organising pneumonia*”: Pneumonia criptogenică organizată fibros).

BOOP („*Bronchiolitis obliterans – organising pneumonia*”: Bronșiolita obliterantă cu pneumonie organizată fibros).

IPF („*Idiopathic pulmonary fibrosis*”: Fibroza pulmonară idiopatică).

CFA („*Cryptogenic fibrosing alveolitis*”: Alveolita fibrozantă criptogenică).

3. SINDROAME ILD IDENTIFICATE EXCLUSIV LA SUGARI

În această categorie particulară sunt incluse o serie de entități, enumerate în cele ce urmează.

CPI („*Chronic pneumonitis of infancy*”: Pneumonia cronică a sugarului).

PIG („*Pulmonary interstitial glycogenosis*”: Glicogenoza interstițială pulmonară/pneumonia interstițială pulmonară).

NEHI („*Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*”: Hiperplazia celulară neuroendocrină pulmonară a sugarului/tahipneea persistentă a sugarului).

PAP („*Pulmonary alveolar proteinosis*”: Proteinoza alveolară pulmonară și anume acele forme întâlnite doar la copii, asociate cu mutații ale proteinelor surfactantului).

FB („*Follicular bronchitis/bronchiolitis*”: Bronșita/bronșiolita foliculară).

AIPH („*Acute idiopathic pulmonary haemorrhage of infancy*”: Hemoragia pulmonară idiopatică acută a sugarului).

4. ISTORIC

Bolile pulmonare interstițiale (ILD) reprezintă „un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin anumite modificări histologice ale structurilor alveolare, predominând alveolita, remodelarea tisulară, fibroza sau o combinație a acestora” (Redding și Fan, 1999). Boala pulmonară interstițială cronică este rară la copil, dar există peste 150-200 de diferite tipuri de ILD, care includ mai multe entități separate (Selman M., 2007; Lympny PA, 2007). O parte dintre acestea au etiologia cunoscută (infecții, pneumoniile de hipersensibilizare, pneumoniile de iradiere, cele induse de drogurile citostatice, pneumoniile din bolile de colagen etc.), dar 40-50% dintre ILD sunt de cauză neprecizată și sunt considerate idiopatice (IIP: *Idiopathic interstitial pneumonia* = pneumonia interstițială idiopatică). Cea mai comună și cea mai severă ILD la adulți este fibroza pulmonară idiopatică (IPF). Aceasta se corelează clinic cu pneumonia interstițială comună (UIP), dar UIP a fost cu totul excepțional întâlnită în copilărie. Recent (2004) a luat ființă Consorțiul de Boli Pulmonare Rare, pentru a accelera cercetarea clinică în domeniul bolilor pulmonare rare, inclusiv în ILD cronică.

5. ETIOLOGIE

Spectrul ILD la copil poate fi divizat în trei grupuri (Zach M., 2003). Primul grup, ILD de cauză cunoscută, include bolile cauzate de infecții, inhalarea de praf, fum, gaze, cele induse de medicamente, boli maligne, sindroame limfoproliferative, boli metabolice sau degenerative. Un al doilea grup include ILD asociate bolilor de colagen, vasculitelor pulmonare, unor afecțiuni hepatice, intestinale sau cardiace și bolii greșă-contra-gazdă. În fine, cel de-al treilea grup de ILD este reprezentat de grupul de boli a căror cauză rămâne neelucidată și care sunt diferențiate în funcție de caracteristicile lor histopatologice.

6. CLASIFICAREA ILD LA SUGARI ȘI COPII

Mulți autori au clasificat ILD pediatrice pornind de la sistemul de clasificare a acestui tip de afecțiuni

la adulți, deși, a apărut necesitatea recunoașterii unor entități suplimentare, ca „pneumonia cronică a sugarului“ și „pneumonia celulară a sugarului“. Pe de altă parte, IPF (fibroza pulmonară idiopatică), o entitate distinctă de pneumonie cronică interstițială fibrozantă la adulți, cu aspect anatomopatologic de UIP, este excepțional de rară la copii. LIP (pneumonia interstițială limfoidă) este cea mai frecventăILD descrisă la copii și este, tipic, asociată cu boli ale țesutului conjunctiv sau cu sindroame de imunodeficiență. DIP este, de asemenea, întâlnită în copilărie, dar evoluția la această etapă de vârstă este nefavorabilă, în special la sugari, etiologia fiind probabil diferită de cea a adultului. A fost vehiculată posibilitatea asocierii acestei boli cu anomalii ale genelor care codifică sinteza proteinelor surfactantului, sau cu anumite boli genetice de metabolism, cum ar fi, boala Gaucher.

RB-ILD (Respiratory Bronchiolitis-ILD) este o boală care pare să survină doar la adulți. DAD (*Diffuse Alveolar Damage* = Leziunea alveolară difuză) nu este excepțională la copii și are un aspect histopatologic asemănător celui întâlnit în sindromul de detresă respiratorie. OP (*Organising Pneumonia* = Pneumonia organizată fibros) a fost, de asemenea, descrisă la copii. Alte două entități recunoscute la copii sunt CPI (*Chronic Pneumonitis of Infancy* = Pneumonia cronică a sugarului) și „pneumonia celulară interstițială a sugarului“ (Nicholson A., 2007). În CPI, cel puțin în anumite cazuri, studii recente au arătat anomalii ale producției sau ale metabolismului proteinelor surfactantului. CPI are un aspect histopatologic distinct, dar «pneumonia celulară interstițială a sugarului», deși are un tablou similar cu NSIP, pare a fi o formă de PIG (Pulmonary Interstitial Glicogenosis) (Hagood J., 2006).

Subdivizarea inițială a pneumoniilor interstițiale a fost făcută la adulți de Liebow și Carrington (1969), suportând multe schimbări ulterioare, ultima variantă fiind sistemul de clasificare ATS/ERS, publicat în 2002.

Există mai multe clasificări aleILD la copii (Cynthia Epstein, Leland Fan, 2006). Ele pot fi clasificate în funcție de etiologie, dacă etiologia este cunoscută. Mai departe, se pot divide în primare – dacă procesul patologic pulmonar este primar – sau secundare – dacă apare în evoluția unor boli sistemice.ILD idiopatică sunt clasificate pe criterii histopatologice. Clasificarea ATS/ERS a IIPs (*Idiopathic Interstitial Pneumonias* = Pnemoniile interstițiale idiopatică) include șapte entități clinico-radiologico-patologice: (IPF: “*Idiopathic pulmonary fibrosis*” = Fibroza pulmonară idiopatică), (NSIP: “*nonspecific interstitial pneumonia*” = Pneumonia interstițială nespecifică),

(COP: “*Cryptogenic organizing pneumonia*” = Pneumonia criptogenică organizată fibros), (AIP: “*Acute interstitial pneumonia*” = Pneumonia acută interstițială), (RB-ILD: “*Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*” = Bronșiolita asociată cuILD), (DIP: “*Descumative interstitial pneumonia*” = Pneumonia interstițială descumativă), și (LIP: “*Lymphoid interstitial pneumonia*” = Pneumonia interstițială limfoidă) (Travis W., King T., Bateman E. et al. 2002).

În final, a fost elaborată și o clasificare în funcție de vârstă. Aceasta este utilă în special la sugari, la care apar forme particulare deILD, recent descrise: (PIG: «*pulmonary interstitial glycosenosis*» = Glicogenoza pulmonară interstițială), (NEHI: «*neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*» = Hiperplazia celulară pulmonară neuroendocrină), și anomalii ale proteinelor surfactantului (SP), cum ar fi SP-B, SP-C și mutațiile ABCA-3 (*adenosine triphosphate-binding cassette subfamily A member*). Surfactantul pulmonar este un complex lipoproteic tensioactiv sintetizat de celulele alveolare tip II. El previne atelectaza alveolară la sfârșitul expirului. La sugarii homozigoți pentru mutația genei SP-B (*surfactant protein B*), inabilitatea producerii proteinei B a surfactantului este responsabilă pentru o boală pulmonară letală. Mutația genei SP-C poate să nu influențeze procesul de adaptare respiratorie a nou-născutului, dar este importantă pentru o funcționare normală a plămânului postnatal, și mutația acestei gene poate fi asociată cuILD. Aspectele moleculare în bolile pulmonare interstițiale la copii sunt puțin cunoscute, cauzele rămân adesea obscure iar studiul histopatologic efectuat la un moment dat poate surprinde doar modificările dintr-un anumit stadiu evolutiv, nefiind pe deplin concludent (Nogee L. et al). De exemplu, pneumonia interstițială descumativă pare a fi o entitate diferită la copil, deseori îmbrăcând forme mai severe, refractare la tratament, spre deosebire de boala întâlnită la adulți.

7. FIZIOPATOLOGIE

Conceptul fiziopatologic clasic, privind dezvoltareaILD include predispoziția genetică/individuală și existența unui agent inițiator. Modificările histopatologice principale apărute la nivelul structurilor alveolare sunt: alveolita, remodelarea tisulară și fibroza.

Remodelarea structurală a spațiilor aeriene pulmonare distale s-a crezut a fi secundară unei inflamații persistente. Recent, această teorie a fost înlocuită cu ipoteza existenței unei leziuni pulmonare anterioare, care a evoluat spre fibrozare, printr-un

proces de cicatrizare aberantă (James S. Hagood, 2006). Acest proces complex implică numeroase tipuri de celule supuse fenomenelor de aderare, migrare, proliferare, apoptoză și o mare diversitate de mediatori solubili, molecule ale matricei extracelulare și mediatori de semnalizare. În multe cazuri, inflamația nu se corelează cu extinderea procesului de fibroză. De exemplu, procese inflamatorii alveolare extinse, cum ar fi pneumoniile de hipersensibilizare, nu evoluează întotdeauna cu fibroză.

8. ASPECTE CLINICE

Majoritatea cazurilor de ILD se notează la sugari, dar pot, de asemenea, deveni clinic aparente pe tot parcursul copilăriei sau adolescenței. Vârsta medie de debut este de 8 luni. Istoricul (inclusiv istoricul familial) trebuie să urmărească factorii precipitanți și simptomele respiratorii. De asemenea, trebuie să precizeze tipul și evoluția în timp a simptomelor (tusea, tahipneea, eșecul creșterii ponderale etc.). O atenție deosebită trebuie acordată *wheezing*-ului. În final, trebuie urmărită apariția și evoluția manifestărilor extrapulmonare. La examenul fizic trebuie să se urmărească: tahipneea, cianoza, tusea seacă, tirajul, hipocratismul digital, febra, *wheezing*-ul, durerea toracică, scăderea ponderală, semnele de hipertensiune pulmonară etc. La auscultație, pot să nu fie prezente modificări sau se pot decela raluri crepitante. ILD trebuie suspectată când există simptomatologie respiratorie, infiltrat pulmonar difuz sau anomalii radiologice pulmonare și/sau tulburări ventilatorii de tip restrictiv cu afectarea schimburilor gazoase, care evoluează pe o perioadă mai mare de trei luni.

9. INVESTIGAȚII PARACLINICE

Radiografia pulmonară

Radiografia pulmonară are sensibilitate și specificitate reduse, furnizând informații cu valoare diagnostică într-o proporție de 28-40%. Radiografia pulmonară standard poate fi normală la pacienți cu boală evolutivă, dar, de obicei, sunt întâlnite cinci tipuri de modificări: aspect de „geam mat” care însoțește alveolita și opacități reticulare, nodulare, reticulonodulare și „în fagure de miere” (în stadiile finale de fibroză).

Tomografia computerizată cu rezoluție înaltă (HRCT – “High resolution computed tomography”)

HRCT a devenit o investigație obligatorie în evaluarea unui pacient cu ILD și, de regulă, suficient

de specifică pentru a furniza un diagnostic cert și pentru a permite eliminarea necesității de a efectua biopsia pulmonară.

CT și în special HRCT, este mult mai sensibilă decât radiografia pulmonară, iar acuratețea diagnostică este de 61%. Tipurile de modificări întâlnite sunt: reticulare, nodulare, alveolare și chistice (Maffessanti M., 2007). HRCT are valoare prognostică și ghidează biopsia pulmonară. Tipurile de ILD cel mai frecvent diagnosticate corect cu ajutorul HRCT au fost: proteinoza alveolară, hemosideroza pulmonară idiopatică, sarcoidoza, pneumoniile de hipersensibilizare, histiocitoza cu celule Langerhans și limfangiectazia pulmonară.

Scintigrafia nucleară

Anumiți izotopi radioactivi, cum ar fi Ga⁶⁷, se acumulează preferențial în ariile pulmonare afectate printr-un proces activ de inflamație. Această investigație este utilă în confirmarea diagnosticului și monitorizarea evoluției bolii.

Explorările funcționale respiratorii (EFR)

Capacitatea pulmonară totală (CPT), capacitatea vitală (CV) și volumul maxim expirator pe secundă (VEMS) sunt reduse, în concordanță cu caracterul restrictiv al afecțiunii. Limitarea fluxului de aer, confirmată de reducerea raportului VEMS/CV, este constatată la jumătate dintre copiii cu ILD. Transferul de monoxid de carbon (DLCO) este redus, ca și PaO₂ și se asociază alcaloză respiratorie (Hagood J.S., 2006; Bush A., 2005).

Teste de laborator

Testele de laborator rareori au valoare diagnostică, dar ele permit excluderea sindroamelor de imuno-deficiență, a bolilor de collagen, a altor boli pulmonare non-interstițiale și pot fi utile în susținerea diagnosticului în anumite cazuri. Aceste teste includ: hemograma, examenul sumar de urină (sindromul pulmonar-renal), examenul scaunului (boala inflamatorie intestinală), *marker*-ii inflamației (VSH, CRP), imunoglobulinele, HIV/PPC (HIV/Pneumonia cu *Pneumocystis carinii*), FR (factorul reumatoid), ANA (anticorpii antinucleari), anti-dsADN (anticorpii anti-ADN dublu catenar), anticorpii anti-membrană bazală, ACE (enzima de conversie a angiotensinei este crescută în sarcoidoză), precipitine serice (pneumoniile de hipersensibilizare), teste serologice (pentru *Mycoplasma*, fungi, virusuri), studii serologice pentru proteinele surfactantului, proteina KL-6 (proteina produsă de pneumocitele de tip II) etc. Din păcate, testele de

laborator rareori au valoare diagnostică și «singurul lor beneficiu este că reduc din nesiguranță» (Potchen E., 1998).

Lavajul bronho-alveolar

Lavajul bronho-alveolar la copii a fost prezentat pe larg de ERS Task Force (Eur. Resp. J., 2000; 15: 217-231). Are valoare doar în condițiile respectării unei tehnici corecte. Lavajul bronho-alveolar este util în diagnosticul unor forme particulare deILD la copii, cum ar fi, proteinoza alveolară, sindroamele de aspirație, hemosideroza pulmonară și în diferite infecții. Lichidul obținut prin lavajul bronho-alveolar conține, în mod normal, la indivizi nefumători: peste 85% macrofage alveolare, aproximativ 15% limfocite și sub 0,5% neutrofile, 0,5% eozinofile și 0,5% bazofile mastocite. Cele mai importante modificări ale lichidului obținut prin lavajul bronho-alveolar, înILD sunt sistematizate astfel: în hemoragia pulmonară (prezența de hemosiderinofage, macrofage alveolare încărcate cu hemosiderină), PAP (lichid opalescent, cu macrofage alveolare spumoase), histiocitoza cu celule Langerhans (prezența de celule Langerhans CD1a>5%), sarcoidoză (limfocitoză), pneumonia de hipersensibilizare (limfocitoză), boli vasculare și de colagen (limfocitoză și neutrofilie), boli cu afectare intestinală (limfocitoză), fibroză pulmonară (neutrofilie).

Biopsia pulmonară

Biopsia pulmonară este o investigație invazivă. Ea devine necesară în unele cazuri, dar când HRCT și tabloul clinic sunt tipice, biopsia nu este recomandată. În prezent, biopsia nu mai este considerată „suverană” pentru diagnostic (Athol Wells, 2007), deoarece i s-au recunoscut anumite limite: erorile datorate segmentului prelevat, subiectivismului examinatorului, aspectelor nespecifice, stadiului avansat al bolii și raportului risc/beneficiu. Biopsia pulmonară poate fi realizată în diferite moduri: biopsie pulmonară deschisă, biopsie prin toracoscopie video-asistată, biopsie pulmonară percutană pe ac, biopsie pulmonară transbronșică. Cele din urmă furnizează doar un fragment foarte mic de țesut pulmonar, de aceea, biopsia pulmonară deschisă și biopsia prin toracoscopie video-asistată sunt considerate de elecție.

Aspecte histopatologice

Studiul histopatologic al țesutului obținut prin biopsie pulmonară este cea mai sigură cale către diagnostic, în condițiile în care acesta nu a putut fi stabilit prin metode neinvazive. Nu există în prezent o clasificare histopatologică sistematizată aILD

valabilă la copil și, în consecință, se poate afirma că „un *pattern* histopatologic nu poate fi considerat diagnostic de boală” (Thomas Colby, 2007). Cele mai importante entități vor fi prezentate pe scurt, în continuare (modificat după Dishop M, și Langston C., 2007).

CPI (îngroșare septală alveolară, hiperplazia celulelor tip II, inflamație interstițială ușoară, prezența de material proteinaceu intraalveolar, cu numeroase macrofage. Mutația proteinei C a surfactantului determină, în mod caracteristic, un tip de pneumonie cronică a sugarului. În unele cazuri se constată prezența din abundență de macrofage spumoase similare celor întâlnite înDIP la adulți, deși, patogenia este în mod clar diferită la sugari. Caracteristice pentru diagnostic sunt prezența macrofagelor spumoase și a colesterolului cu o dispoziție de remodelare lobulară; materialul de proteinoză este relativ sărac, spre deosebire SP-B și ABCA3).

DIP (aspect de pneumonie interstițială omogenă, diferit de aspectul întâlnit în UIP, cu predominanța macrofagelor alveolare, despre care s-a crezut inițial că ar fi derivate din celulele epiteliale alveolare descuamate, de unde și denumirea bolii).

NSIP (pneumonia interstițială omogenă, fără o anumită trăsătură dominantă, cu sau fără fibroză).

FB-LIP (infiltrat interstițial limfoid și prezența de foliculi limfoizi în pereții bronhiolilor).

PIG/pneumonia interstițială celulară infantilă (proliferare interstițială a celulelor fusiforme histiocitare cu nucleu ovoidal și citoplasma neevidențiată în colorația HE, glicogen citoplasmatic PAS-pozitiv abundent, cu minim (sau fără) infiltrat inflamator; analiza imunohistochimică pentru *vimentină*, o proteină de citoschelet, este pozitivă în celulele interstițiale, confirmând diferențierea mezenchimală a acestora).

PAP (îngroșare interstițială, cu hiperplazia difuză și uniformă a celulelor alveolare de tip II, care reprezintă o caracteristică a anomaliilor metabolismului surfactantului; colorația PAS evidențiază prezența materialului eozinofilic PAS-pozitiv în spațiul alveolar; imunohistochimic absența SP-B; mutația proteinei B a surfactantului realizează în colorația HE un aspect caracteristic de proteinoză alveolară, cu prezența intraalveolară a materialului de proteinoză, abundent, fin sau granular, cu prezența în asocieri de macrofage spumoase, dispersate; studiul de microscopie electronică evidențiază prezența în celulele epiteliale de tip II a unor corpusculi lamelari anormali, tipici, incluzând corpusculi multiveziculari și multilamelari).

ABCA 3 (mutația ABCA 3 a surfactantului este adesea responsabilă pentru un tip de proteinoză alveolară întâlnită la sugari, similară cu mutația SP-B).

NEHI (modificări minime și nespecifice incluzând hiperplazia musculaturii netede respiratorii, abundența de macrofage alveolare, abundența de celule neuroendocrine în anumite căi respiratorii, dar și un număr crescut de corpusculi neuroepiteliali, cu afinitate mare pentru bombesină și serotonină).

10. DIAGNOSTIC

Demersul diagnostic începe cu istoricul, examenul clinic, radiografia pulmonară și testele funcționale respiratorii. Pe baza informațiilor obținute, pacienții sunt încadrați în două grupuri: cazuri la care s-au identificat cauzele (recunoașterea unor condiții asociate sau expunerea la anumiți factori) și cazuri aparținând grupului ILD idiopatice. Pacienții cu ILD idiopatice trebuie să efectueze HRCT, deși mulți dintre ei efectuează direct biopsia pulmonară. Unii fac biopsie transbronșică (în special pacienții adulți) sau lavaj bronho-alveolar. Dacă aceste investigații nu elucidează diagnosticul, este necesară biopsia pulmonară. Când HRCT și tabloul clinic sunt tipice, biopsia, în general, nu este necesară, deoarece „în studiile efectuate, biopsia nu a schimbat diagnosticul” (Wells A., 2007). Mulți autori, mai demult, au crezut că biopsia pulmonară este „suverană” pentru diagnosticul ILD, dar această axiomă nu este valabilă din următoarele motive: erorile datorate segmentului prelevat, subiectivitatea examinatorului, aspectele nespecifice, stadiul avansat al bolii și raportul risc/beneficiu. În plus, în peste 50% dintre cazurile de pacienți adulți suspectate a fi IPF/UIP (fibroză pulmonară idiopatică/pneumonie interstițială comună), prezența trăsăturilor clinice și HRCT tipice pentru UIP este suficientă și elimină necesitatea biopsiei pulmonare chirurgicale. Criteriile ATS/ERS de diagnostic ale IPF/UIP în absența biopsiei pulmonare chirurgicale sunt majore și minore. Criteriile majore sunt: excluderea altor cauze de ILD, modificări ale testelor funcționale respiratorii (evidențierea insuficienței respiratorii restrictive), modificări la HRCT caracterizate prin prezența de anomalii reticulare bazale, bilaterale, minime opacități „în geam mat”, iar biopsia transbronșică sau lavajul bronho-alveolar nu evidențiază modificări care să susțină alt diagnostic. Criteriile minore includ: vârsta > 50 de ani, instalarea insidioasă a dispneei sau efortului respirator, durata de >3 luni a bolii, raluri crepitante bazale bilaterale.

11. TRATAMENT

În unele cazuri, tratamentul poate fi specific, cum ar fi, agenții antivirali în infecțiile cu CMV și

EBV, terapia antiretrovirală în asociere cu prednisolon în LIP asociată cu SIDA, tratament chirurgical în limfangiomatoză, lavaj bronho-alveolar terapeutic în PAP și intervenția Nissen în aspirația cronică din refluxul gastro-esofagian. *Infliximab* (anti-TNF- α) în combinație cu *Metotrexat* (MTX (10 mg/m²/săpt.) pare a fi util în sarcoidoză și în ILD asociată cu artrita reumatoidă. Administrarea GM-CSF a dat rezultate bune în PAP la adulți (GM-CSF reglează homeostazia surfactantului via receptorul CD36 peroxizomal (PPAR- γ : „peroxisome proliferator-activated receptor”). Pneumoniile de hipersensibilizare la copii în special, dar și NSIP, DIP, LIP, pneumoniile eozinofilice, sarcoidoza, hemo-sideroza pulmonară și ILD asociate cu bolile țesutului conjunctiv răspund bine la cortizon, combinat în unele cazuri cu hidroxiclorochină (ex. hemo-sideroza pulmonară).

În «pneumonia cronică» de origine necunoscută, prednisolonul și un agent anti-fibrinogen, precum hidroxiclorochina (*Plaquenil*) reprezintă tratamentul de elecție (Bush A., 2005). Este recomandată puls-terapia cu metilprednisolon 500 mg/m²/zi, 5-7 zile, urmată de prednisolon 2 mg/Kg/zi (cu scăderea dozei după obținerea răspunsului prin trecerea la regimul alternativ), combinată cu hidroxiclorochină 6-10 mg/Kg/zi.

Oxigenoterapia poate fi necesară. Alte terapii experimentale au inclus ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, metotrexatul, penicilamina, antagonistul endotelinei (*Bosentan*) sau micofenolat mofetil (*CellCept*). Există câteva rapoarte care pledează în favoarea terapiei de modulare a citokinelor: antagoniștii receptorilor IFN- γ -1b, IL-1,6,12, 15, anticorpi TGF- β .

Transplantul cord-pulmon poate fi o opțiune în stadiile finale ale bolii. Dintre toți pacienții care au efectuat transplant de cord-pulmon pentru ILD, numai 5% au avut vârsta mai mică de 18 ani. Supraviețuirea după transplant pulmonar la copii este de 77% în primul an, dar scade de la 63% la 54% la 3, respectiv, la 5 ani. În cazul unor boli, cum ar fi, deficitul de SP-B și ABCA 3, transplantul rămâne singurul tratament eficient.

12. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

În ILD, modificările histologice și răspunsul la tratament nu sunt strâns legate. Prognosticul este imprevizibil la fiecare caz în parte. La copii, mortalitatea pentru toate tipurile de ILD este de 11% și pentru cele de cauză necunoscută este de 43% (Zach M. S., 2003).

BIBLIOGRAFIE

1. Allam S. J., Limper A. – Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; **12(5)**: 312- 316.
2. Alalawi R., Whelan T., Bajwa R. – Lung transplantation in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; **11(5)**:461- 466.
3. Brody A. – Imaging considerations: interstitial lung disease in children. *Radiol. Clin. North Am.* 2005; **43(2)**: 391- 403.
4. Bullard J., Wert S., Whitsett J. et al. – ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 Jun. 23;[Medline].
5. Bush A. – Pediatric interstitial lung disease. *Breathe*, September 2005; vol 2 no. 1: 17-29.
6. Canakis A., Lutz E., Manson D. et al. – Pulmonary interstitial glycyogenesis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; **165**: 1557- 1565.
7. Charron M. – Application of PET/CT in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2006; **7(suppl.)**: S41- S43.
8. Churg A., Muller N., Flint J. et al. – Chronic hypersensitivity pneumonitis and its differential diagnosis. *Eur. Respir. Monograph.* 2007; **39**: 189-198.
9. Clement A., Alen J., Corrin B. et al. – ERS Task Force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur. Respir. J.* 2004; **24**: 686- 697.
10. Colby T. – Histopathological assessment and classification. Postgraduate course(PG8): Interstitial lung disease, idiopathic interstitial pneumonias. *ERS Munich Congress.* Sept. 2-6, 2006.
11. Colby T., Camus P. – Pathology of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *Eur. Respir. Monograph.* 2007; **39**:199-207.
12. Costabel U. – Diagnostic fibroscopic technique and their application. ERS school course on clinical application of pathology & imaging in respiratory disease. London UK, 2007. [www.ersnet.org].
13. De Blic J., Midula F., Barbato A. et al. – ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *Eur. Respir. J.* 2000; **15**:217-231.
14. Deterding R., Fan L., Morton R. et al. – Persistent tachypnoea of infancy(PTI)- a new entity. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; **Suppl.23**: 72-73.
15. Deterding R., Pye C., Fan L. – Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; **40(2)**: 157-165.
16. Dishop M., Langston C. – Progress in the pathology of diffuse lung disease in infancy: changing concepts and diagnostic challenges. *Eur. Respir. Monograph.* 2007; **39**: 21-36
17. Dinwiddie R. – Treatment of interstitial lung disease in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2004; **5(2)**: 108-115
18. Dinwiddie R., Sharief N., Crawford O. – Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; **34**: 23-29.
19. Fan L., Deterding R., Langston C. – Pediatric interstitial lung disease revised. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; **38(5)**: 369-378.
20. Garcia C., Raghu G. – Inherited interstitial lung disease. *Clin. Chest Med.* 2004; **25(3)**: 421-433.
21. Grutters J., Du Bois R. – Genetics of fibrosing lung disease. *Eur. Respir. J.* 2005; **25(5)**: 915-927.
22. Grutters J., Wells A., Wuyts W. – Evaluation and treatment of interstitial lung involvement in connective tissue diseases: a clinical update. *Eur. Respir. Monograph.* 2006; **34**: 27-49
23. Hagood J. – Children's interstitial lung disease(ChILD) http://www.emedicine.com/ped/topic_1950.htm Last updated, April 26, 2006.
24. Hansell D. – Interactive course on "Clinical applications of pathology & images in respiratory disease". London, UK.Feb. 14-16, 2007.
25. Harari O., Hasleton P. – Idiopathic interstitial pneumonia and connective tissue disorder-related interstitial lung disease. *Eur. Respir. Monograph.* 2007; **39**: 170- 188
26. Harti D., Griese M. – Interstitial lung disease in children, genetic background and associated phenotypes. *Respir. Res.* 2005; **6(1)**:32[Medline].
27. Highland K., Heffner J. – Pleural effusion in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; **10(5)**: 390-396
28. Hilman B., Amaro-Galvez R. – Diagnosis of interstitial lung disease in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2004; **5(2)**: 101-107.
29. Kong P., Pinheiro L., Kaw G. et al. – Erdheim – Chester disease: a rare cause of interstitial lung disease. <http://www.medscape.com/medline/abstract/17304381>, last updated 12.04.2007
30. Kurland G., Michelson P. – Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; **39(3)**: 193-208.
31. Maffessanti M. – HRCT evaluation. Postgraduate course PG8 (Interstitial lung disease: idiopathic interstitial pneumonias), ERS Congress, Munich, 2006 [www.ersnet.org]
32. Midula F., De Blic J., Barbato A. et al. – Flexible endoscopy of Paediatric airways. *Eur. Respir. J.* 2003; **22**: 698-708
33. Nicholson A. – ERS interactive course on clinical applications of pathology & imaging in respiratory disease. London, UK Feb.14- 16, 2007.[www.ersnet.org]
34. Nogee L., Dunbar A., Wert S., et al. – Mutation of the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest* 2002; **121**: 20S-21S.
35. Owens C. – Pearls and pitfalls in HRCT in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2006; **7(suppl.)**: S44-S49.
36. Rosen M., Waltz D. – Hydroxychloroquine and surfactant protein C deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2005; **352(2)**: 207-208.
37. Selman M. – Concepts on pathogenesis. PG8 ERS course on interstitial lung disease: idiopathic interstitial pneumonias. ERS, Munich 2006 Congress [www.ersnet.org].
38. Selman M., Pardo A., Barrera L. et al. – Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; **173**: 188-198.
39. Serio R. – Infliximab treatment of sarcoidosis. *Ann. Pharmacother.* 2003; **37**: 577- 581.
40. Shulenin S., Nogee L., Annilo T. et al. – ABCA3 gene mutation in newborn with fatal surfactant deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2004; **350(13)**: 1296-1303.
41. Thomas A., Lane K., Phillips J. et al. – Heterozygosity for surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; **165**: 1322-1328.
42. Travis W., King Jr. T., Bateman E. et al. – ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2002; **165**:277-304
43. Verschakelen J. – HRCT of the lung, value and limitations. ERS school course on clinical application of pathology & imaging in respiratory disease. London UK, 2007 [www.ersnet.org].
44. Wells A. – Idiopathic interstitial pneumonias: clinical view. ERS school course on clinical application of pathology & imaging in respiratory disease. London UK, 2007 [www.ersnet.org].
45. Westhovens R., De Keyser F., Van Den Hoogen F. et al. – The clinical spectrum and pathogenesis of pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Eur. Respir. Monograph.* 2006; **34**:1-26.
46. Zach M. – Interstitial lung disease in children. ERS Interactive Course on Advanced Paediatric Respiratory Medicine, Barcelona, Nov. 20-23, 2003 [www.ersnet.org].