

# GLAVNE IDIOPATSKE INTERSTICIJSKE PNEUMONIJE (IDIOPATSKA PLUĆNA FIBROZA)

Damir Omerčević, spec. pulmolog

Sarajevo, 7.12.2024.

## Definicija

Specifičan oblik **hronične, progresivne** fibrozirajuće intersticijske pneumonije nepoznatog uzroka, bolest ograničena na pluća sa histopatološkom i ili radiološkom slikom UIP.

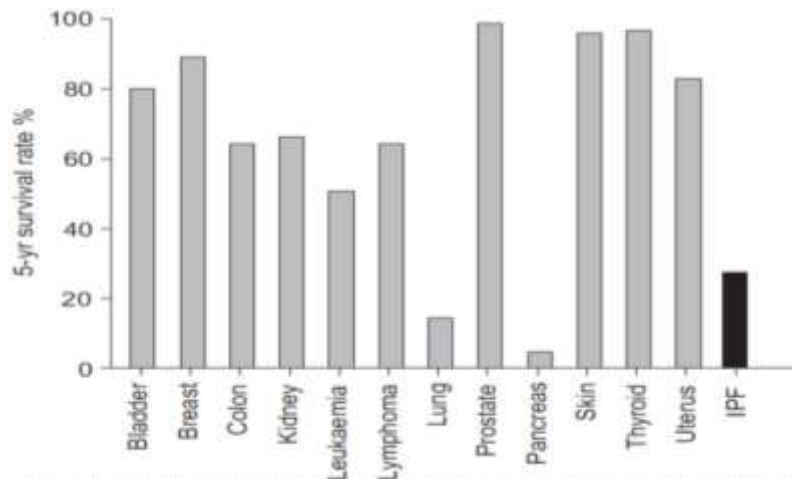
Kategorija	Kliničko-radiološko patološka dijagnoza	Pridruženi radiološki i / ili patološko-morfološki izgled
<u>Hronična fibrozirajuća IP</u>	<u>Idiopatska plućna fibroza</u> <u>Idiopatska nespecifična IP</u>	<u>Uobičajna IP</u> <u>Nespecifična IP</u>
<u>Akutna/subakutna IP</u>	<u>Kriptogena organizirajuća pneumonija</u> <u>Akutna intersticijska pneumonija</u>	<u>Organizirajuća pneumonija</u> <u>Difuzno alvelolarno oštećenje</u>
<u>IP vezano za pušenje</u>	<u>respiratorni bronchiolitis - intersticijska plućna bolest</u> <u>Deskvamativna IP</u>	<u>Respiratorni bronchiolitis</u> <u>Deskvamativna IP</u>

## Epidemiologija

Tačan broj oboljelih u Bosni i Hercegovini **nije poznat**, ne postoji registar bolesti !

Prema dostupnim podacima iz literature IPF je praćena velikim procentom smrtnosti, stopa smrtnosti se može uporediti sa malignim bolestima.

Najčešće zahvata populaciju starosti preko 70 godina, rijetko kod ljudi mlađjih od 50 godina



Reproduced with permission of the © ERS 2019, European Respiratory Journal 35 (3) 1800869; DOI:10.1183/09031936.00077309 Published March 2010

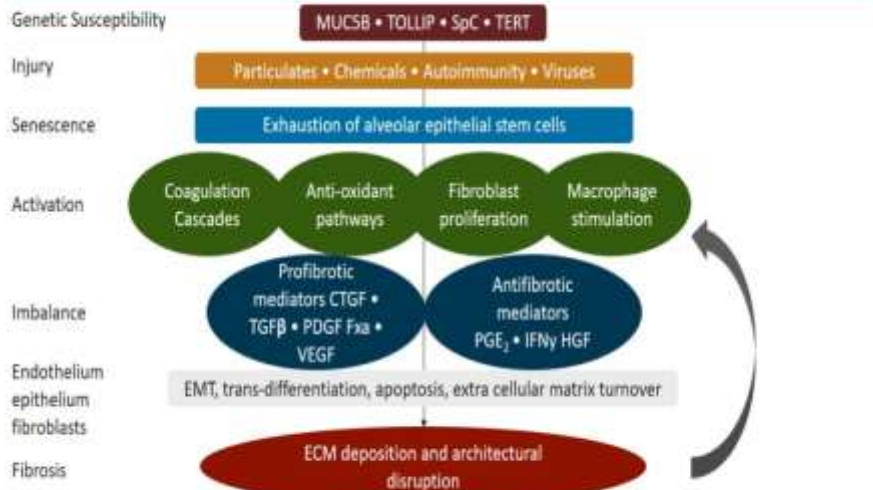
U Velikoj Britaniji, incidencija se povećala na 35% između 2000 i 2008.

U SAD-u, IPF ubije 40.000 pacijenata godišnje – slično kao rak dojke

# Etiologija i patogeneza plućne fibroze

- ▶ Idiopatske i one sa poznatim uzrokom
- ▶ Mehanizam nastanka progresivne fibroze je nedovoljno razjašnjen
- ▶ Multiple povrede aleveolarnog epitela dovode do razvoja inflamatornog procesa uz abnormalnu aktivaciju fibroblastne aktivnosti, endotelnih faktora rasta i trombocitnih faktora rasta što u konačnom ishodu trajno oštećuju strukturu plućnog tkiva dovodeći do fibroze i razvoja plućne hipertenzije.

## Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)



Reprinted from Clin Chest Med, Vol 40, Maher TM, et al, Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment, 69-83, Copyright 2012, with permission from Elsevier

## FAKTORI RIZIKA

- genetska predispozicija
- pušenje
- polutanti okoline
- hronična mikroaspiracija.

# KLINIČKA SLIKA IPF

- ▶ Postepeno progredirajuća dispnea koja traje nekoliko mjeseci, suhi kašalj, stezanje u grudima, gubitak tjelesne mase, makaksalost, osjećaj umora.

RANA FAZA : inspirijumski pukoti, RTG uredan, spirometrija uredna, dispnea, kašalj, maljičasti prsti

KASNA FAZA: razvoj plućne hipertenzije različitog stadijuma, srčana insuficijencija, aritmije a terminalna faza praćena je respiratornom i kardijalnom insuficijencijom.

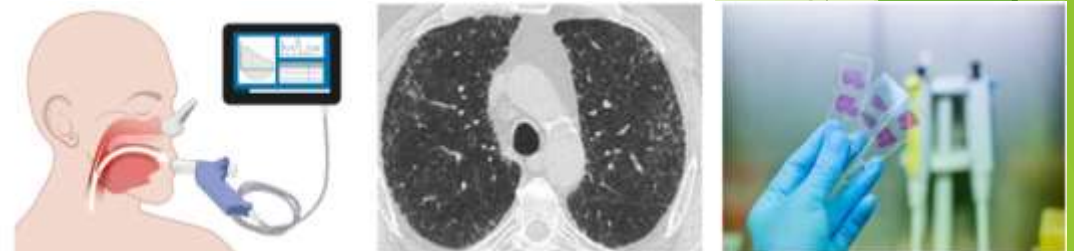
Vanplućne manifestacije nisu karakteristične za ovo oboljenje što je od značaja za diferencijalnu dg.

Diferencijalne dijagnoze:

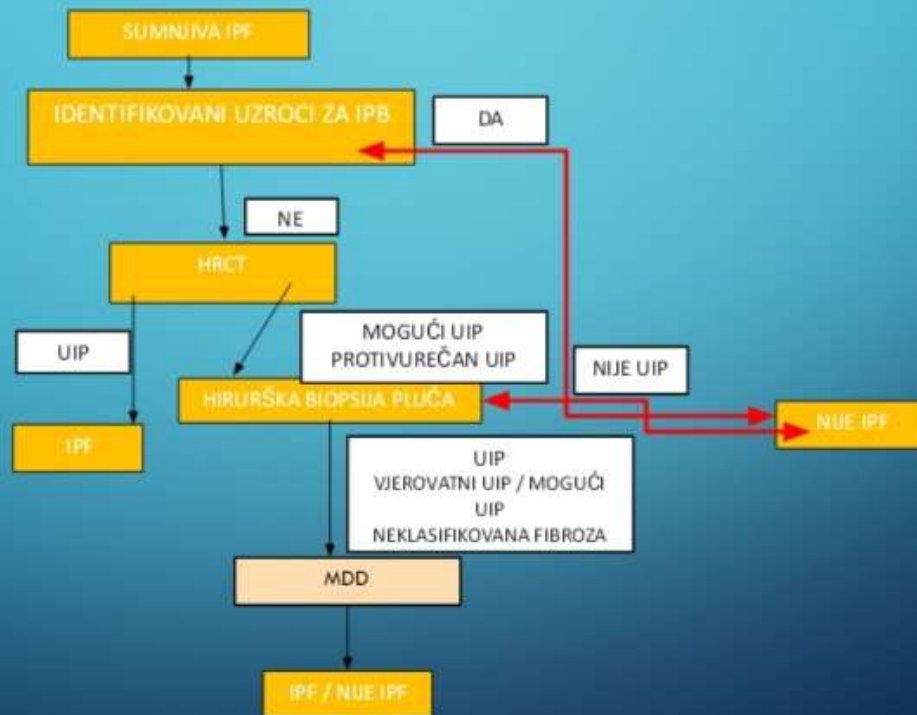
**AZBESTOZA, HIPERSENZITIVNI PNEUMONITIS, KOLAGENO VASKULARNE BOLESTI,  
KARCINOMATOZNI LIMFANGITIS**

# KAKO POSTAVITI DIJAGNOZU PLUĆNE FIBROZE?

1. ANAMNEZA
2. FIZIKALNI PREGLED
3. LAB.PRETRAGE (se povišena, policitemija rijetka, u serumu hipergama/globulinemija, porast CIC, prisustvo ANA ili RF, gasne analize)
4. SPIROMetriJA ,DLCO i parametri 6-minutnog testa hodanja.
5. RTG PLUĆA
6. MSCT PLUĆA (subpleuralne bazalne promjene dominantno. Retikularna zasjenčenja. Sačasta pluća sa ili bez trakcionih bronhiektazija)
7. BRONHOSKOPIJA ( BAL, BIOPSIJA)
8. BIOPSIJA VATS



## DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM ZA IPF



1. Isključenje svih drugih poznatih uzroka
2. Prisustvo promjena UIP na ct toraksu kod pacijenata koji nisu podvrgnuti hirurškoj biopsiji.
3. Kombinacija CT i PH hirurškog bioptata kod onih koji su podvrgnuti hirurškoj biopsiji.

# UZORCI HRCT-a i dijagnoza IPF-a UIP i vjerovatni UIP

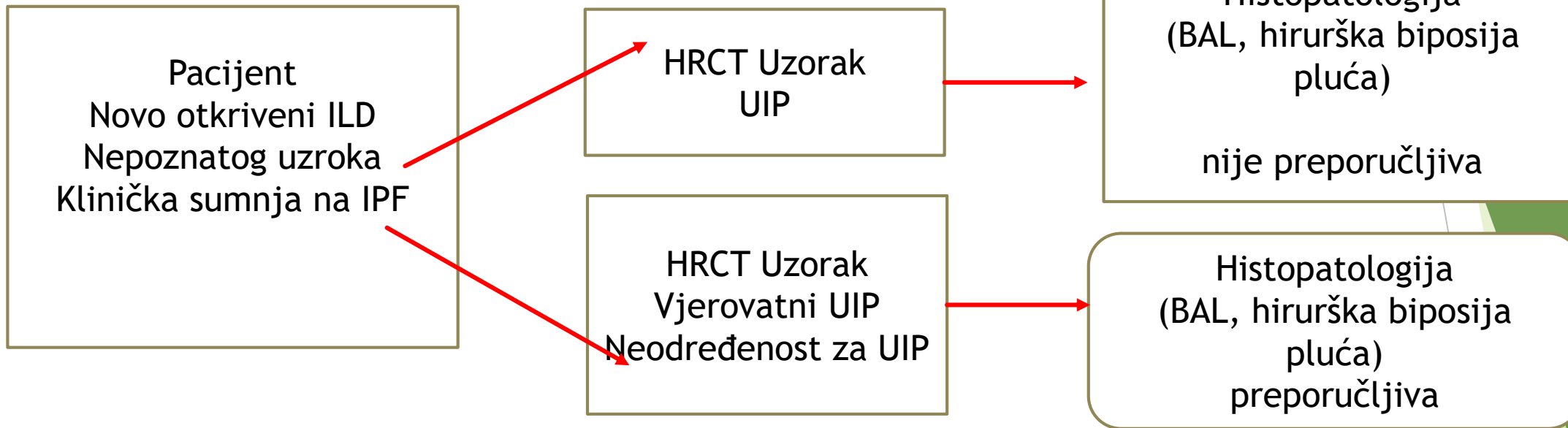
**Ključna razlika u prisustvu ili odsustvu saća**

UIP (a)

Subpleuralna i bazalna predominantna; distribucija je često heterogena. Saće sa ili bez periferalne trakcije Bronhiektaze ili bronhiolektaze

Vjerovatni UIP (a)

Subpleuralna i bazalna distribucija je često heterogena. Retikularni uzrok sa periferalom trakcijom Bronhiektaze ili Bronhiol. Može imati blagi GGO

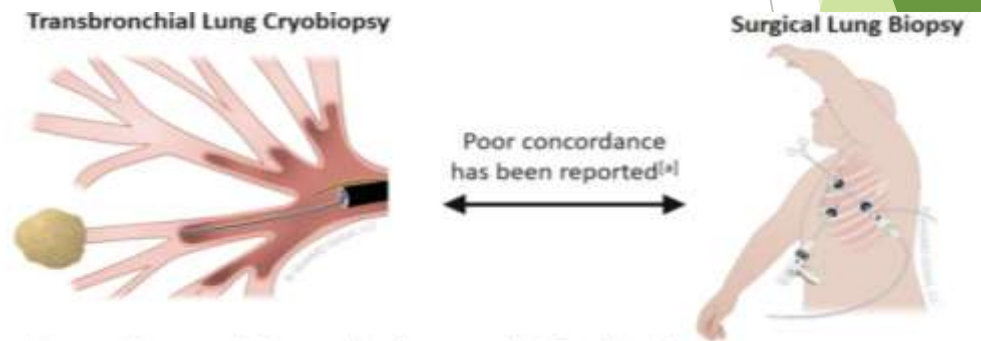


Faktori koji isključuju korištenje hirurške biopsije pluća uključuju:

- poodmakla dob
- slaba funkcija pluća posebno nizak DLCO
- prisustvo komorbiditeta
- napredna bolest

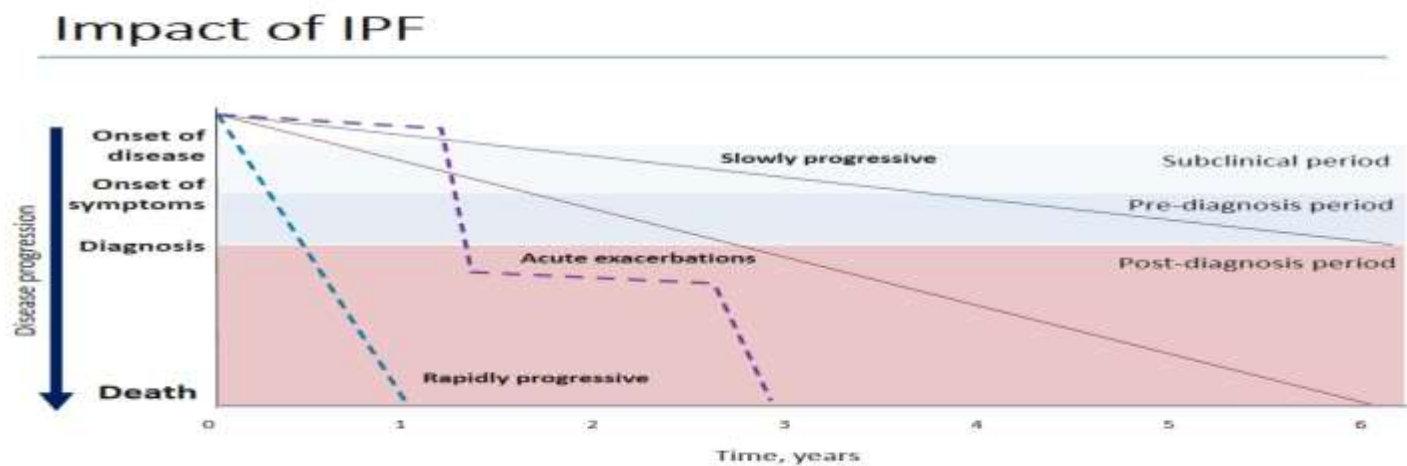
**Za pacijente s novo-otkrivenim ILD nepoznatog uzroka i kliničke sumnje IPF-a, smjernice ne preporučju kriobiopsiju, ako je HRCT uzrok UIP.**

**Nisu napravljene preporuke za pacijente sa vjerovatnim UIP  
Neodređeno za UIP ili Alternativna dijagnoza**



## Klinički tok bolesti

- ▶ 3 do 5 godina od momenta postavljanja dijagnoze
- ▶ Nekoliko kliničkih varijanti toka bolesti ( STABILNA I UBRZANA)
- ▶ AE/IPF
- ▶ Kombinacija IPF i emfizema PLUĆA



Ley B et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:431-440.

# Terapija idiopatske plućne fibroze



Please follow your local copyright law



## Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Roland M. du Bois, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Arata Azuma, M.D., Ph.D., Kevin K. Brown, M.D., Ulrich Costabel, M.D., Vincent Cottin, M.D., Ph.D., Kevin R. Flaherty, M.D., David M. Hansell, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Dong Soon Kim, M.D., Martin Kolb, M.D., Ph.D., Andrew G. Nicholson, D.M., Paul W. Noble, M.D., Moisés Selman, M.D., Hiroyuki Taniguchi, M.D., Ph.D., Michèle Brun, M.Sc., Florence Le Maulf, M.Sc., Mannaig Girard, M.Sc., Susanne Stowasser, M.D., Rozsa Schlenker-Herceg, M.D., Bernd Disse, M.D., Ph.D., and Harold R. Collard, M.D., for the INPULSIS Trial Investigators\*

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Nintedanib (formerly known as BIBF 1120) is an intracellular inhibitor that targets multiple tyrosine kinases. A phase 2 trial suggested that treatment with 150 mg of nintedanib twice daily reduced lung-function decline and acute exacerbations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

#### METHODS

We conducted two replicate 52-week, randomized, double-blind, phase 3 trials (INPULSIS-1 and INPULSIS-2) to evaluate the efficacy and safety of 150 mg of nintedanib twice daily as compared with placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. The primary end point was the annual rate of decline in forced vital capacity (FVC). Key secondary end points were the time to the first acute exacerbation and the change from baseline in the total score on the St. George's Respiratory Questionnaire, both assessed over a 52-week period.

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Richeldi at the National Institute for Health Research, Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, Mailpoint 8E3, LE75 E Level, South Academic Block, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Tremona Rd, Southampton SO16 6YD, United Kingdom, or at l.richeldi@soton.ac.uk.

\*A complete list of investigators in the INPULSIS trials is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on May 18, 2014.



### Practice Guideline

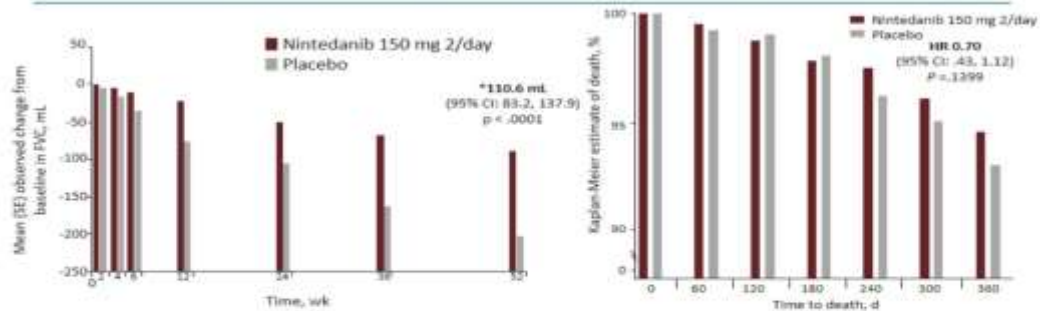
## Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

Ganesh Raghu et al. Am J Respir Crit Care Med. 2022.

# Antifibrozni lijekovi- impulsis studija

Od 2014. FDA odobrio

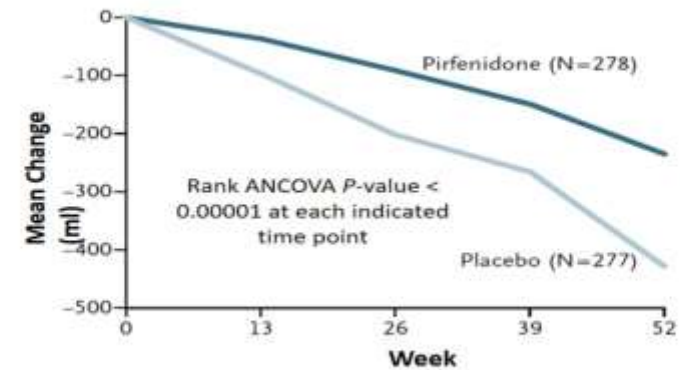
## Nintedanib: Effect on FVC, Mortality and Exacerbations



- Pooled data from the INPULSIS trials showed that nintedanib reduced the decline in FVC compared with placebo<sup>[a]</sup>
- A reduction in time to death was demonstrated, but the trials were not powered to show a difference in mortality<sup>[a]</sup>
- Recent data pooled data on nintedanib have shown an effect on mortality<sup>[b,c]</sup>
- The time to first acute exacerbation was also delayed with nintedanib<sup>[a]</sup>

\*Adjusted mean difference versus placebo at Week 52 based on MMRM  
a. Richeldi L, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:2071-2082. Supplementary appendix; b. Costabel U, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:178-185; c. Lancaster L, et al. *BMJ Open Res.* 2019;6:e000397.

## Pirfenidone: Effect on FVC



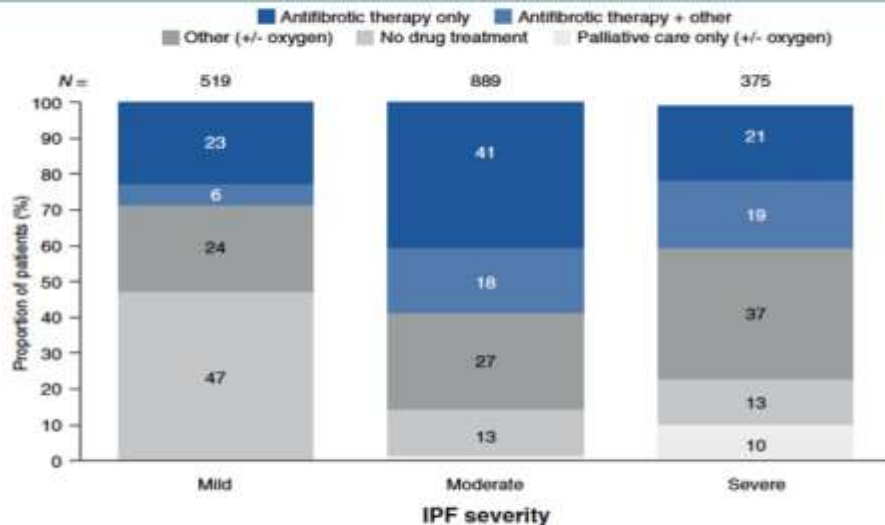
Pirfenidone reduced the loss of FVC

King TE, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:2083-2092.

Nintedanib je inhibitor tirozin kinaze koji se vezuje za receptore faktora rasta, a koji igra važnu ulogu u bolesti. Dve velike randomizovane studije su pokazale da nintedanib usporava sniženje FVC-a kod pacijenata IPF

# Upotreba antifibrotične terapije u odnosu na kliničku sliku i kombinacija do sada korištene terapije

## Many Patients in Europe With IPF Not Being Treated With Antifibrotic Agents



- FVC decline is an independent predictor of mortality<sup>[a]</sup>
- But many patients in Europe are not being treated, especially those with milder disease<sup>[b]</sup>

a. du Bois RM, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:459–466.

b. Maher TM, et al. *BMC Pulmon Med.* 2017;17:124.

Kako se IPF liječi u BiH?



TRANSPLANTACIJA  
PLUĆA ????

## Primjer iz kliničke prakse

Pacijent muškog pola, 1957.

Kašalj unazad 3 mjeseca, prestao da konzumira duvan prije 30 godina , uredan vakcinalni status.

Epidemioloska i porodicna anamneza neupadljiva. Nema pridružene bolesti.

### Klinički pregled

#### Lab

RTG pluća\_inhomogena zasjenjena obostrano  
Spirometrija i KPV rađeni u miru uredni.

Difuzijski kapacitet za CO mjeren metodom jednog udaha registruje blagi stepen sniženja ( TLCO 67 % ).

Kulture sputum: negativne

## MSCT pluća- prepoznatljiv nalaz



Upućen u kliniku za plućne bolesti

Podhrastovi :

- Bronhoskopija-BAL i biopsija
- Serološka obrada
- VATS biopsija

RTG br1. novembar 2023.g.- bolesnik upućen na dalju dijagnostičku obradu sa primarnog nivoa.  
U septembru 2024.godine uspostavljena konačna dijagnoza IPF !



Th. PRONISON 35mg dva mjeseca  
a potom postepeno smanjivanje  
doze

RTG br.2  
Tri mjeseca nakon uvođenja  
kortikosteroidne terapije

# Nespecifična intersticijska upala pluća

Nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP) je jedna klasa idiopatske intersticijske pneumonije (IIP). NSIP je hronična intersticijska pneumonija sa homogenom pojavom intersticijske fibroze i upale. Ona je nespecifična, jer joj nedostaju histopatološke osobine drugih podtipova IIP.

NSIP obično ima bilateralnu uključenost pluća i može imati predispoziciju za donje režnjeve.

- Nespecifična intersticijska pneumonija može biti idiopatska, što znači da joj se ne zna uzrok.
- NSIP može biti povezana sa bolestima vezivnog tkiva, kao što su: sistemska skleroza, polimiozitis/dermatomiozitis, reumatoidni artritis i Sjogrenov sindrom.
- HIV Infekcija: NSIP se može pojaviti kod osoba sa HIV infekcijom.
- Toksini: Izloženost određenim toksinima, kao što su: Amiodaron, metotreksat, nitrofurantoin, hemoterapeutski agensi i statinska terapija, može dovesti do NSIP-a.
- Idiopatski NSIP se javlja uglavnom kod sredovječnih žena koje su nepušačice, dok je NSIP zbog bolesti vezivnog tkiva jednak kod muškaraca i žena.
- Patofiziologija NSIP uključuje epitelne ozljede, nereguliranu popravku, uključivanje imunog sistema baziranog u prisustvu limfocita u alveolarnim pregradama i bronhoalveolarnom ispiranju i abnormalnu funkciju fibroblasta / miofibroblasta što dovodi do viška taloženja kolagena.
- Za dijagnozu difuzne intersticijske plućne bolesti, hirurška biopsija putem VATS-a ili torakotomije je zlatni standard. Može se koristiti i transbronhijalna kriobiopsija.
- Liječenje: PREDNIZON ILI DRUGI KORTIKODTEROIDI, IMUNOSUPRESIVNI I CITOTOKSIČNI LIJEKOVI, LIJEKOVI PROTIV FIBROZE, RITUKSIMAB, PLUĆNA REHABILITACIJA, TERAPIJA KISEONIKOM, TRANSPLANTACIJA PLUĆA.

# Organizirajuća pneumonija: pregled

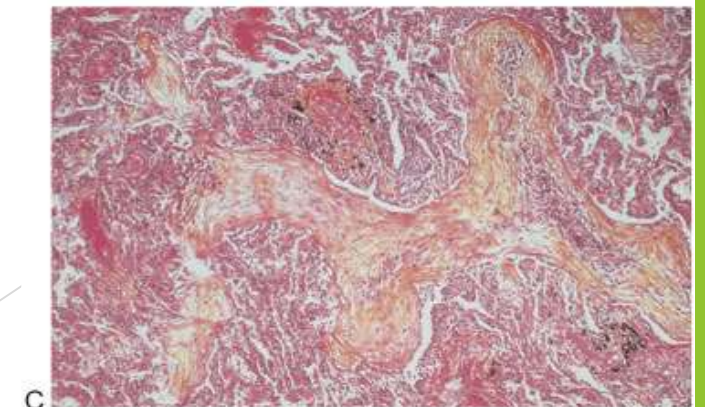
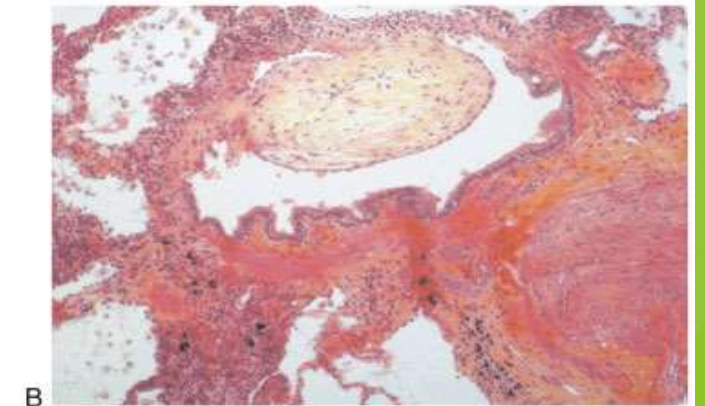
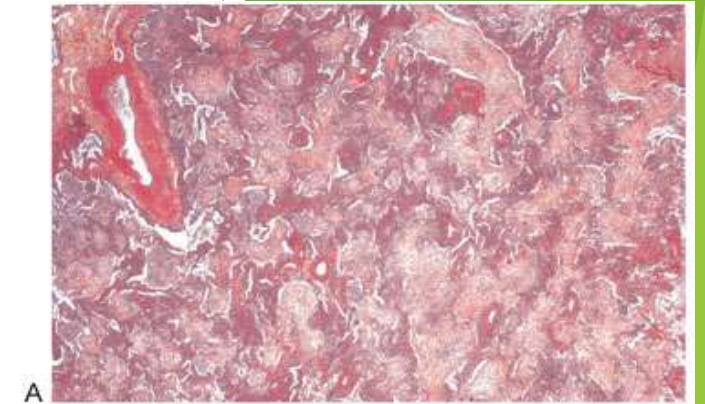
Organizirajuća pneumonija (OP) je definisan patološki obrazac intraalveolarnim pupoljcima granulacionog tkiva. Ovi pupoljci se sastoje od fibroblasta i miofibroblasta pomiješanih sa labavim vezivnim matriksom, posebno s onim koji se sastoji od kolagena. OP se može pojaviti bez jasnog uzroka (kriptogeni OP ili COP) ili kao rezultat poznatog upalnog poremećaja, kao što je bolest vezivnog tkiva (sekundarni OP).

RANA FAZA (faza povrede)

DRUGA FAZA (faza proliferacije)

TREĆA FAZA (zrela faza)

ČETVRTA FAZA (faza razrješenja)



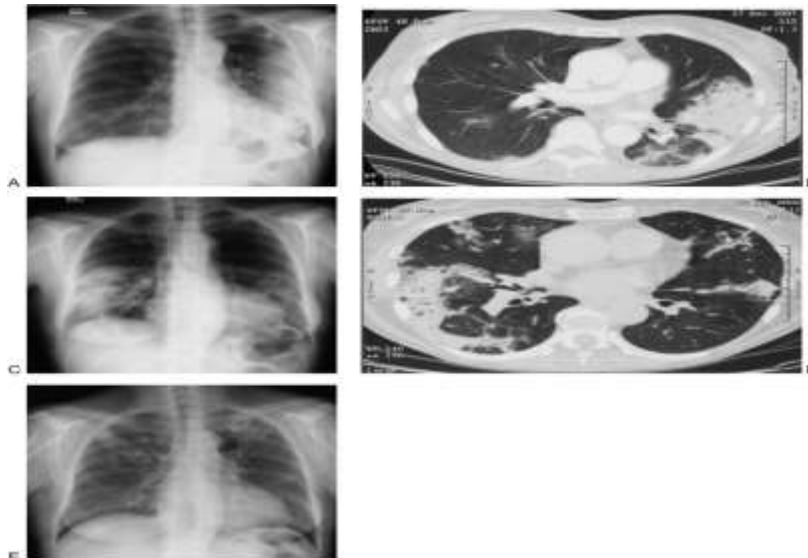
# Kliničke karakteristike organizirajuće pneumonije

## ➤ NESPECIFIČNI SIMPTOMI

Početni simptomi su nespecifični i uključuju progresivnu pojavu blage groznice, kašlja, malaksalosti, anoreksije, gubitka težine i progresivne i obično blage dispneje.

## ➤ DODATNI SIMPTOMI

Dispneja povremeno može biti teška, posebno kod brzo progresivnih oblika bolesti. Hemoptiza,<sup>56</sup> bol u grudima, noćno znojenje i pneumotoraks ili pneumomediastinum su rijetki. Kada su prisutne i izražene, artralgije ili mijalgije bi trebalo da izazovu sumnju na bolest vezivnog tkiva (CTD). OP može biti inauguralna manifestacija CTD



- ✓ LIJEČENJE KORTIKOSTEROIDIMA
- ✓ IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA
- ✓ MAKROLIDI

Organizirajuća pneumonija je složena bolest koja zahtjeva dijagnostiku i liječenje. Razumijevanje patogeneze, kliničkih karakteristika, dijagnostičkih postupaka i opcija liječenja je ključno za pružanje optimalne njege pacijentima sa OP-om. Pravovremena dijagnoza i adekvatna terapija mogu dovesti do značajnog poboljšanja simptoma i poboljšanja kvalitete života pacijenata.

# Diferencijalna dijagnoza, dijagnostika i isključenje mogućih uzroka organizirajuće pneumonije

Višestruki zamišteni alveolarni opaciteti (tipični COP)	Eozinofilna pneumonija (posebno kronična idiopatska)	Adenokarcinom alveolarnih ćelija pneumonskog tipa pluća	Primarni plućni limfom (limfom B ćelija niskog stepena, limfoidno tkivo povezano sa sluznicom)	Aspiraciona pneumonija	Ostalo: infektivna pneumonija; tuberkuloza ili netuberkulozna mikrobakterijska infekcija; granulomatoza s poliangititom; (Wegnerov); difuzna alveolarna hemoragija; višestruki infarkt
Usamljeni fokalni čvor ili masa (fokalni COP)	Karcinom pluća	Okrugla upala pluća ili apsces  Difuzni infiltrativni opaciteti (progresivni/fibrozni COP)	Upalni pseudotumori  Idiopatske intersticijske pneumonije, posebno nespecifične intersticijalne pneumonije i akutna egzacerbacija idiopatske plućne fibroze	Ostalo: svi uzroci oštećenja ili nakupnina na novčićima.  Intersticijske pneumonije koje se preklapaju s organiziranom pneumonijom.	Ostalo: svi uzroci infiltrativnih opaciteta, posebno infektivnog ili neoplastičnog porijekla.

- CT
  - Biopsija pluća
  - TBB
  - Bronhoskopija sa BAL-om
1. Infektivni agensi
  2. Lijekovi
  3. Radioterapija dojke
  4. Aspiraciona pneumonija

# Zaključak

- ▶ Kontinuirana edukacija ljekara je potrebna radi pravovremenog prepoznavanja i liječenja IPF.
- ▶ Takođe koordinacija sa grudnim hirurzima, značaj konzilijuma.
- ▶ Saradnja sa fizijatrima i centrima za plućnu rehabilitaciju .
- ▶ I u budućnosti razvoj transplantacije pluća u BiH

# Hvala vam na pažnji!

Niccolo Machiavelli  
(1469-1527)

"...at the beginning a disease is *easy to cure but difficult to diagnose*; but as time passes, not having been recognized or treated at the outset, *it becomes easy to diagnose but difficult to cure.*"

