

Интерстициални белодробни заболявания

Поглед към тях от леглото
на болния

Снежина Денчева

Случай 1

- ▶ Жена на 45г
- ▶ Презентация на заболяването: Два спонтанни пневмоторакса за едан година.
- ▶ След разгъване на белия дроб и талк плевродеза персистират задух и лесна умора.
- ▶ КАТ с контраст: “Кистично преустройство на белия дроб , лимфаденомегалия, плеврален и перикарден излив”.
- ▶ Липом на десен надбъбрек.

Функционална диагностика

Показател	Резултат (при диагностицирането)
Кислородна сатурация	84% на атмосферен въздух 95% на бл/кислород /мин
FVC	3,01 л (90,3 %)
FEV 1	1,70 л (59,2%)
FEV 1 / FVC	56,36%
DLCO SB	2,79 mmol/min/ kPA (32%)

HRCT



Случай 2

- Жена на 36г
- Презентация: Три спонтанни пневмоторакса за 2 години. Анемия дълги години.
- **FVC – 2,81л (72,8%) , FEV1 – 2,23 л (66,3%),**
- **FEV1 / FVC – 79,1% , DLCO SB – 7,57 mmol/l /kPa (80,85%)**
- КАТ : “Двустранно множество тънкостенни въздушни кисти в белия дроб”
- Ангиомиолипом на ляв бъбрек

HRCT



Предполагаема диагноза?

Диференциална дигноза

Емфизем

Лангерхансова хистиоцитоза

Бронхопулмонална дисплазия

Болест на Горхам (Лимфангиоматоза)

Белодробна ЛАМ (Лимфангиолейомиоматоза) Неизвестна или непозната?

- ▶ ЛАМ е рядко генетично заболяване със злокачествена прогресия, водещо до кистична деструкция на белия дроб.
- ▶ Асоциирани с белодробното засягане : доброкачествени туморни формации на бъбрек, ЦНС; хилозни изливи, лимфаденопатия и др.

Две форми –TSC–LAM (асоциирана със заболяването Туберозна Склероза)

– S–LAM (спорадична)

ЛАМ – патогенеза

- ▶ Генетични мутации в TSC1 и TSC2 гените.
- ▶ В норма те имат контролиращо–супресивен ефект върху т.нар **mTOR -pathway** (каскада , отговорна за клетъчния растеж и пролиферация)
- ▶ Мутациите в тези гени водят до постоянна активация на mTOR веригата и безконтролен растеж на т.нар **ЛАМ** клетки.

ЛАМ клетки

- ▶ Същност : незрели гладкомускулни и периваскуларни епителни клетки.
- ▶ Експресират два лимфангиогенни разтежни фактора : **VEGF – C** и **VEGF –D**.
- ▶ Пролиферация в бронхите – air trapping, були, пневмоторакси;
- ▶ В лимфните възли – Лимфангиолейомиоми, хилоторакси;
- ▶ Във венулите – хемоптоие, хемосидероза и др.

Други вероятни патогенетични фактори

Дисбаланс между Протеази/Антипротеази:

- ▶ Еластаза
- ▶ Алфа 1 – антитрипсин
- ▶ Металпротеинази (MMPs)
- ▶ Тъканни инхибитори на металопроотеаза
(TIMIPs)

Генетични фактори: EPOR, PRLR, ATR1, ATR2, IGF 1R, PRL, Epo, ANG, IGF

Други обсъждани: OPN, CCL2, OPG, Estrogen R, Progesteron R, CD9, CD 63, CD44, CDR4, CX3CR1 и др.

LAM – епидемиология

- ▶ S –LAM: 3–5 души / 1 000 000 население (около 30–50 000 в световен мащаб)
- ▶ Пол– женски
- ▶ Възраст– около 35г (детеродна)
- ▶ Единични случаи на постменопаузални жени (на хормонална естрогенова терапия)
- ▶ 30–40% от жените с Туберозна склероза са с белодробно засягане
- ▶ Еднакво разпределение по раса и националност

ЛАМ – клиника

- ▶ **Формиране на множество разнокалибрени кисти в белия дроб.**
- ▶ **Чести субплеврални були водещи до спонтанен пневмоторакс (нерядко първа проява на заболяването).**
- ▶ **Прогресираща диспнея, налагаща дълга симптоматична терапия преди поставяне на диагнозата.**

Извънбелодробни находки:

- ангиомиолиптоми на бъбреците, липоми, менингиоми в ЦНС , хилозни изливи и др.

ЛАМ– диагноза

- ▶ **HRCT** – множество кисти с размер 2–5 мм (поне 10 за поставяне на диагнозата)
- ▶ **Белодробна биопсия** (кисти и мултифокална нодуларна пролиферация на незрели гладкомускулни и периваскуларни епителоидни ЛАМ клетки)
- ▶ **Генетично изследване на TSC1 / TSC2**
- ▶ **Изследване на VAGF -D** (над 800 pg/ml)
- ▶ **ФИД** (от основно значение за стойностите на FEV1 и DLCO)

LAM – диагноза

Сигурна :

- ▶ HRCT + белодробна биопсия
- ▶ HRCT+ ангиомиолипом на бъбрека /торакална или абдоминална хилозна колекция / лимфангиолейомиома / лимфен възел, засегнат от ЛАМ
- ▶ **Вероятна:** клиника+ HRCT + ангиомиолипом
Възможна: характерен образ на HRCT

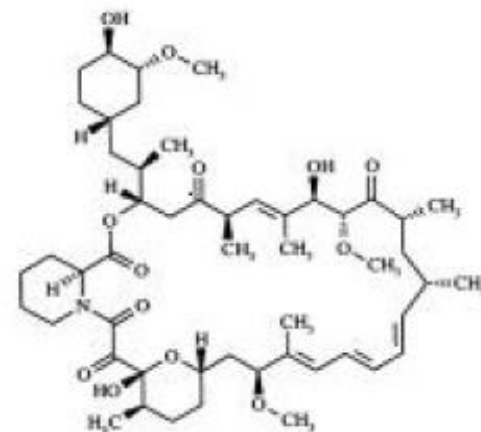
VEGF – D

ЛАМ – лечение

Патогенетично лечение: *mTOR* инхибитори

– Sirolimus (Rapamycin 1 мг)

– Everolimus (Certican 0,1 мг,
Afinitor, Zortress)



*MILES Trial 2011г (The Multicenter
International LAM Efficacy of Sirolimus),
TRAIL trial,*

ЛАМ лечение

- ▶ Хормонално лечение:
 - Оофоректомия, Тамоксифен, Прогестерон (Augestin 5mg), GnRH –аналози
- ▶ Доксикаклин 100 мг – инхибира пролиферацията и активността на металопотеинази
- ▶ Симптоматично лечение:
 - Статини –Atorvastatin 10 мг и в комбинация.
 - Бронходилататори
 - Кислородолечение
- ▶ Трансплантация на бял дроб

ЛАМ– лечение на усложненията

- ▶ Талк плевродеза
- ▶ Артериална елболизация за ангиомиолипом на бъбрека
- ▶ Лечение на остеопения

Препоръки към болни с ЛАМ

- ▶ Избягване на цигарен дим
- ▶ Редовни ваксинации
- ▶ Поддържане на адекватна телесна маса
- ▶ Избягване на прием на мазнини
- ▶ Повишено внимание при желание за бременност

Бъдещето : В България и света тепърва предстои натрупване на клиничен опит с диагностиката, лечението и менажирането на болните с LAM.

Проучвания: Gleevec (Imatinib) ,Celecoxib (COX 2),

Anti – Lymphangiogenesis (anti VEGF –D Pazopanip) ets.

–SOS trial Simvastatin, TRIAC trial – Letrozole, MSTLS – trila – Sirolimus

FDA approval LAM 2015 ets.

Благодаря за вниманието!