

Intersticinių plaučių ligų morfologija

Valdas Šarauskas, Dovilė Baltraitė

LSMU MA Patologinės anatomijos klinika

Reikšminiai žodžiai: intersticinės plaučių ligos, įprastinė intersticinė pneumonija, nespecifinė intersticinė pneumonija, kriptogeninė besiorganizuojanti pneumonija, ūminė intersticinė pneumonija, limfocitinė intersticinė pneumonija, morfologija, diagnostika.

Santrauka. Intersticinės plaučių ligos – tai klinikinėje praktikoje santykinai reta heterologinė grupė ligų. Etiologija dažniausiai tiksliai nežinoma ir gali būti lemiamą daugybės veiksnių. Intersticinės plaučių ligos taip vadinamos dėl joms būdingo uždegimo ląstelių pagausėjimo ir susikaupimo, taip pat dėl jungiamojo audinio išvešėjimo plaučių intersticiniame audinyje. Atskiros intersticinės plaučių ligos dažnai esti tarpusavyje panašios tiek pagal klinikinius, tiek pagal radiologinių tyrimų duomenis. Tiksliai diagnostikai dažniausiai prireikia operacinės medžiagos – biopsinės medžiagos nepakanka. Siekiant tikslios diagnostikos, adekvataus gydymo ir ligoniui palankios prognozės, turi būti užtikrintas įvairių sričių specialistų bendradarbiavimas.

Intersticinės plaučių ligos (IPL) – tai daugialypė grupė plaučių ligų, dar kitaip apibūdinamų „infiltracinėmis ar restrikcinėmis“, kurioms būdinga uždegimo ląstelių pagausėjimas ir susikaupimas, taip pat jungiamojo audinio išvešėjimas plaučių intersticiniame audinyje. Atskiros intersticinės plaučių ligos dažnai esti panašios tiek pagal klinikinius, tiek radiologinius požymius. IPL eiga gali būti ūminė ar lėtinė, jų prognozė labai įvairi.

IPL KLASIFIKACIJA

- Aiškios etiologijos IPL: susijusios su sisteminė jungiamojo audinio liga, žalingais profesiniais veiksniais, vaistų vartojimu, infekcija, dėl pasikartojančios aspiracijos, lėtinių plaučių ligų (bronchektazės, cistinė fibrozė, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, astma).
- Idiopatinė intersticinė pneumonija: idiopatinė plaučių fibrozė, nespecifinė intersticinė pneumonija, kriptogeninė besiorganizuojanti pneumonija ir kt.
- Granuliozinės plaučių ligos: sarkoidozė, egzogeninis alerginis alveolitas ir kt.
- Kitos – eozinofilinė pneumonija, plaučių limfangiolejomiozė, plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė, alveolinė proteinozė ir kt.

SĖKMINGOS MORFOLOGINĖS DIAGNOSTIKOS PRINCIPAI

- Didesnės dalies patologijos diagnostikai nepakanka bronchoskopiškai paimtos medžiagos. Reikia operacinės medžiagos iš informatyvių plaučių vietų, pageidautina bent 1 cm³.
- Daug naudos duoda atidus tyrimas mikroskopu mažai padidinus.
- Tiksliai intersticinio pažeidimo vieta: centrinė acinarinė (peribronchiolinė), perivenozinė, subpleurinė intersticinė, alveolinė, kraujagyslių.
Komandinis darbas ženkliai palengvina morfologinę diferencinę diagnostiką.

ĮPRASTINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA (IIP)

Tai neaiškios kilmės, blogos prognozės lėtinė intersticinė plaučių liga.

Makroskopiškai plaučiai nedaug sumažėję. Fibrozė ryškesnė apatinėse skiltyse, subpleurinėse srityse ir palei tarpškiltines pertvaras. Audiniui randėjant, plautis išoriškai primena cirozės pažeistas kepenis, pjūviuose – fibrozė, korėtumas. Histologinis IIP vaizdas he-

terogeniškas: saiki limfocitinė intersticinė infiltracija ir įvairaus laipsnio intersticinė fibrozė greta išlikusių normalaus plaučių audinio sričių (1 pav.). Būdingas nevienodas laiko atžvilgiu pokyčių progresavimas: fibroblastų proliferacija šalia randinio skaidulingo fibrozinio audinio, intersticinė fibrozė su neryškiu intersticiniu uždegimu, „korėtoji“ fibrozė. Kraujagyslėse galima pastebėti intimos fibrozės, medijos išplonėjimą, kas siejama su plautinės hipertenzijos atsiradimu. IIP nebūdinga CD1a teigiamos histiocitinės ląstelės, granulomos, asbesto kūneliai, kitos neorganinės medžiagos, ryški eozinofilija ar ryški limfocitinė intersticinė infiltracija. Mikroskopinis vaizdas nėra patognominis šiai ligai, IIP reikia atskirti nuo asbestozės, kolageninių kraujagyslių ligų, EAA, spindulinio pneumonito, bronchektazinės ligos, sarkoidozės, toksinio vaistų poveikio sąlygotos patologijos [1, 3].

NESPECIFINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA (NSIP)

Patologija, susijusi su kolageninėmis ligomis, vaistų sukeltu pneumonitu, infekciniais procesais, ŽIV sąlygotu imunodeficitu, egzogeniniu alerginiu alveolitu. Kartais aiškios priežasties nėra (idiopatinė NSIP).

Skiriami du morfologiniai tipai: ląstelinis ir fibrozinis, pastarasis blogesnės prognozės (persidengia su IIP). Histologiniai NSIP požymiai: lengvo ar vidutinio laipsnio lėtinis intersticinis uždegimas, II tipo pneumocitų hiperplazija uždegimo pažeistose srityse; lengvo ar vidutinio laipsnio intersticinė fibrozė, vienodas vaizdas visose srityse, nėra židininio pasiskirstymo; besiorganizuojanti pneumonija neryški, gali būti tik židininis pokyčių, nėra pažeidimų heterogeniškumo, neturėtų būti fibroblastų proliferacijos, eozinofilai tik keli arba jų visai nėra, nėra granulomų, nebūdingi virusiniai intarpai ar mikroorganizmai (patvirtinama dažymo metodais) [1].

KRIPTOGENINĖ BESIORGANIZUOJANTI PNEUMONIJA (KOP)

Pažeidimų etiologija nežinoma. Histologiškai audinys nevienodas dėl besiorganizuojančios fibrozės ir dėl lėtinio uždegimo susidariusios uždegimo ląstelių infiltracijos viršutinėse kvėpavimo takų dalyse. Pažeidimo pobūdis margas, greta išlikę nepažeisto audinių plotų. Spindžiuose besiformuojanti fibrozė užkemša bronchioles, alveolinius latakus ir aplinkines alveoles. Būdingas vienodas laiko atžvilgiu pažeidimo progresavimas. Alveolinės pertvaros tik šiek tiek išplonėja, matyti intersticinis lėtinis uždegimas, švelni II tipo pneumocitų hiperplazija. Vaizdas nėra specifiškas, panašių pokyčių gali būti esant kitos etiopatogeninės plaučių pažeidimo atvejais (infekcijos, infarktai, neoplazmos, abscesai, hemoragijos), todėl diagnozę reikėtų grįžti atsižvelgiant ir į anamnezę, klinikinius ir kitų tyrimų duomenis [2].

ŪMINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA (ŪIP)

Liga yra etiologiškai susijusi su uremija, infekcija, vaistų toksiskumu, toksinėmis inhaliacijomis, sepsiu, šoku, trauma, kolageninėmis ligomis, transfuzijomis.

Morfologinis vaizdas difuzinis, pažeidimas progresuoja vienodai laiko atžvilgiu. I tipo pneumocitai suyra, atsidendžia pamatinės membranos. Būdingos hialininės membranos, susidariusios iš kraujo ir suirusių alveoliocitų citoplazmos bei branduolių liekanų (2 pav.). Ketvirtą penktą parą hialininės membranos matomos geriausiai. Alveolių pertvaros sustorėja. Vėlyvesnėse stadijose būdinga oro tarpų susidarymas, cistinių darinų formavimasis, kai kuriais atvejais plaučių hipertenzija [1, 3, 4].

LIMFOCITINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA (LIP)

Reta patologija, galinti būti idiopatinė ar susijusi su infekcija, kolageninėmis kraujagyslių ligomis, imunodeficito būkle, autoimunine hemolizine anemija, vaistų sukelta patologija ir kt.

LIP būdinga difuzinė intersticinė nemonokloninė limfocitinė infiltracija plaučiuose, pažeidimas alveolių sienoje ne pagal limfagysles (kas labiau būdinga limfomoms), T limfocitų, plazmocitų, makrofagų infiltracija, peribronchinė limfoidinė hiperplazija [4].

DESKVAMACINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA (DIP) IR SU RESPIRACINIŲ BRONCHIOLITU SUSIJUSI INTERSTICINĖ PLAČIŲ LIGA (RBIPL)

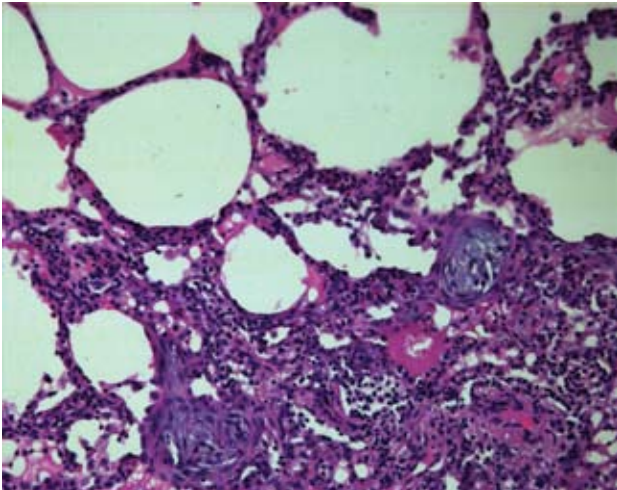
Abiejų šių ligų pagrindinis etiologinis veiksnys yra rūkymas.

Deskvamacinei intersticinei pneumonijai būdingi difuziškai išsidėstę gausūs makrofagai su rudu pigmentu alveolėse (3 pav.), kvėpuojamosios bronchiolės neinfiltuotos, alveolių pertvaros kiek sustorėjusios. Tai restriktinis pažeidimas, obstrukcijos nėra [4].

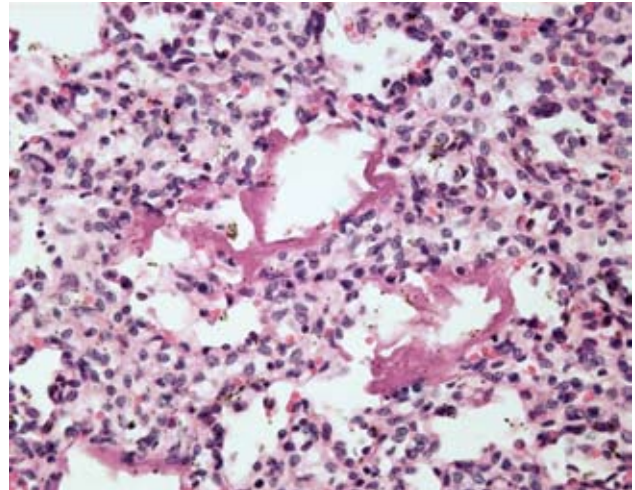
Respiraciniam bronchiolitui būdingas audinio margumas, centrinis išsidėstymas kvėpuojamosiose bronchiolėse, alveolių latakėliuose gausios sankaupos rudų makrofagų, fagocitavusių rūkalų šalutinius produktus. Kliniškai RBIPL pasireiškia obstrukcija ir restrikcija. Vėlyvesnėse stadijose progresuoja peribronchiolinė fibrozė, plaučių audinio destrukcija, emfizema. Ligos prognozė – itin palanki nustojus rūkyti, nes susidarę pokyčiai per tam tikrą laiką regresuoja [4].

EGZOGENINIS ALERGINIS ALVEOLITAS (EAA)

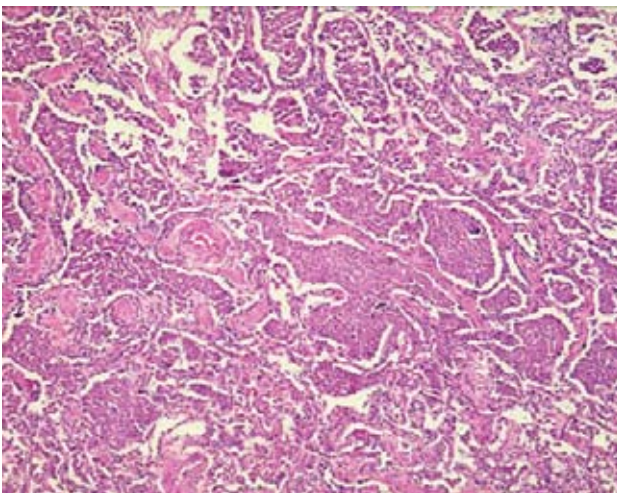
Liga prasideda kaip imuninis organizmo atsakas (III, IV tipo hipererginė reakcija) į išorinius antigenus, kurių patenka į organizmą kvėpuojant. Yra daugybė medžiagų, galinčių sukelti organizme panašias reakcijas, tačiau dažnai ligos priežastis vis dėlto lieka ne-



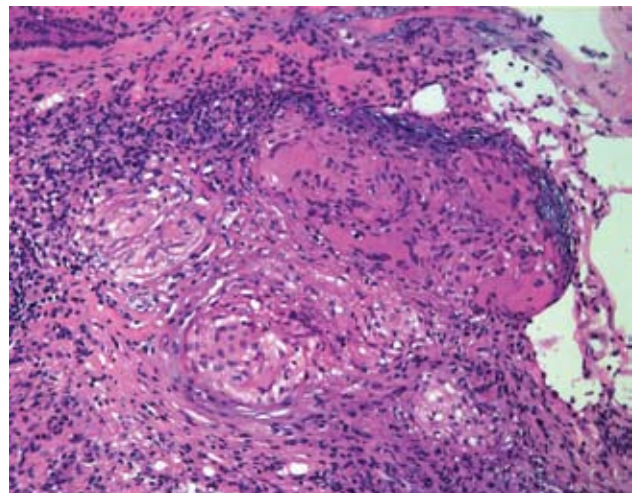
1 pav. Šalia normalios struktūros plaučių audinio matomi jaunų fibroblastų telkiniai



2 pav. Hialininės membranos alveolių spindžiuose bei atsilupę alveoliocitai



3 pav. Gausūs intraalveoliniai siderofagai



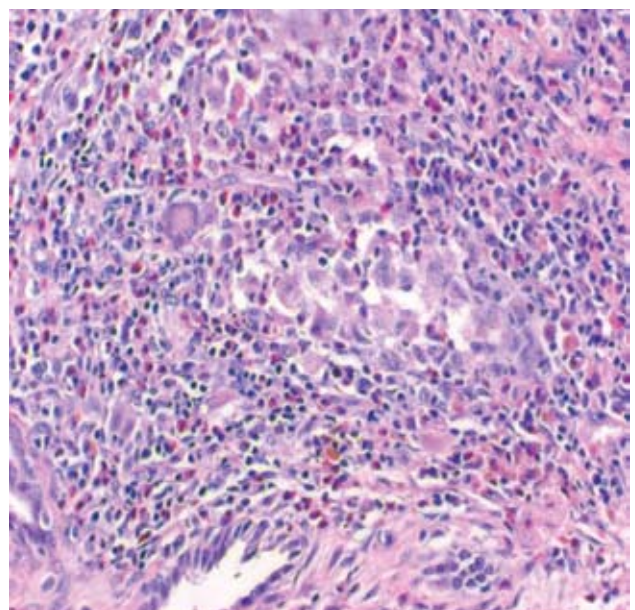
4 pav. Nenekrozinės granulomos, sudarytos iš epitelioidinių, daugiabranduolių ląstelių ir pavienių limfocitų

aiški. Kai kurie antigenai aptinkami tam tikroje, tik jiems būdingoje aplinkoje, todėl praktikoje gali būti vartojami specifiniai ligų pavadinimai, pvz., „fermerio plaučiai“ ir kt.

Morfologiškai ūminiam alerginiam alveolitui būdinga neutrofilų infiltracija alveolėse ir kvėpuojamosiose bronchiolėse. Lėtinės eigos EAA būdinga įvairaus laipsnio limfocitų, makrofagų, negausių plazmocitų, eozinofilinių granulocitų infiltracija į intersticinį audinį ir nenekrozinės granulomos plaučių periferinėse dalyse, formuojamos citotoksinių T limfocitų, epitelioidinių bei daugiabranduolių ląstelių. Vėlyvesnėse ligos stadijose infiltracija mažėja, vietoje jos atsiranda nespecifinė intersticinė fibrozė. Histologiškai EAA piešinys nėra specifinis, diagnostikai itin svarbi paciento anamnezė [1, 2, 3].

SARKOIDOZĖ

Neaiškios etiologijos sisteminė liga, kuriai būdingas granulomų formavimasis įvairiuose organuose. Dia-



5 pav. Dentritinės Langerhanso ląstelės ir gausūs eozinofiliniai granulocitai tarp jų

gnozuojama dažniausiai tada, kai plaučių pažeidimai būna jau labai pažengę. Prognozė palanki, miršta mažiau nei 3 proc. ligonių.

Histologiniu tyrimu bioplate nustatoma granulio-
mų, sudarytų iš epiteloidinių ir gigantinių daugia-
branduolių ląstelių, be kazeozinės nekrozės (smulkių
nekrozės plotų gali būti) (4 pav.). Bronchų ir alveolių
nuoplovose vyrauja limfocitai. Būdinga granulio-
mų išsidėstymas išilgai limfinių takų, granulio-
minis vaskulitas. Pirmiausia pažeidžiama pleura, jungiamojo
audinio pertvaros ir intersticinis audinys apie krau-
jagysles ir bronchus. Granulio-
mos mažos, pavienės
arba formuojančios konglomeratus, sudarytos iš epi-
teloidinių histiocitų ir daugiabranduolių gigantinių
ląstelių. Histiocitai išsidėstę labai glaudžiai ir aiškiai
atskirti nuo aplinkinio audinio. Aplink išsidėstę ko-
lageno sluoksniai, dėl kurių bendras vaizdas primena
svogūno sluoksnis. Granulio-
mos viduje dažnai būna
keli limfocitai, vyrauja CD4 ląstelės, o aplink jas – pa-
vieniai CD8, B limfocitai [1, 4].

VEGENERIO GRANULIOMATOZĖ

Uždegimo kilmės viršutinių kvėpavimo takų ir plaučių
bei inkstų pažeidimas. Histologiškai nustatoma gra-
nuliomatozė ir vaskulitas. Viduje granulio-
mų susidaro kolikvacinė (fibrininė) nekrozė (rožinės spalvos befor-
mė masė, branduolių liekanos, uždegimo ląstelės), o
aplink ją telkiasi histiocitai su gigantiškais ląstelė-
mis. Uždegimo substratą sudaro limfocitai, plazmoci-
tai, daugiabranduoliai leukocitai ir nedaug eozinofilų.
Granulio-
mos kampuotos formos. Matyti vaskulitas –
kraujagyslių sienelės edemiškos, infiltruotos uždegi-
mo ląstelių. Fibrinoidinė nekrozė kraujagyslėse yra
patognominis Vegenerio granuliomatozės simptomas
[1, 3, 4].

LANGERHANSO LĄSTELIŲ HISTIOCITOZĖ (LH)

Skiriami du tipai: mazginis ir difuzinis. Difuzinės LH
išsivystymo priežastis yra rūkymas.

LH būdinga emfizeminiai plaučių audinio pokyčiai,
dentritinės kilmės Langerhanso ląstelių san-
kaupos apie vidutinius bei smulkiuosius kvėpavimo takus, iš
Langerhanso ląstelių, makrofa-
gų ir eozinofilinių gra-
nuliocitų susidarę mazgeliai, bronchiolių destrukcija
bei progresavimas į fibrozę be Langerhanso ląstelių.
Langerhanso ląstelių skiriamieji bruožai: citoplazminės

Birbecko granulės (nustatomos elektroninės mikrosko-
pijos metodu), C3, IgG-Fc receptoriai, teigiamos reak-
cijos su imuniniais žymenimis S100, CD1a (reakcija su
CD68 neigiama) [1, 4].

LIMFANGIOLEJOMIOMATOZĖ (LAM)

Retai pasitaikanti liga. Serga jaunos, reprodukcinio am-
žiaus moterys. Patologija dažniausiai susijusi su inks-
tų angiomiolipoma, šviesiųjų ląstelių plaučių navikais,
odos, širdies navikais. Kilmė nežinoma. Būdinga pneu-
mochilioraksai ir kraujo atkosėjimas. Ligos eiga gali
būti greitai arba lėtai progresuojanti. Tinkamiausias
gydymo metodas – plaučių transplantacija.

Neįmanoma ligos diagnozuoti atliekant citologinį
tyrimą. Mikroskopiškai vaizdas abipus difuzinis su
cistiniais pokyčiais, primenančiais emfizemą. His-
tologiškai nustatoma išplitusi nebrandžių ovalios ar
verpstės formos lygiųjų raumenų ląstelių proliferaci-
ja intersticiume, plaučių limfmazgiuose, stambiuose
limfiniuose latakuose tarpuplaučyje. Susidaro daugybė
cistinių tarpų šalia nenormalių lygiųjų raumenų pluoš-
tų. Kraujagyslių sienos taip pat gali būti infiltruotos,
dėl to susidaro mikroskopinės hemoragijos, alveolėse
susikaupia hemosiderofagai. Lygiųjų raumenų ląstelės
teigiamai reaguoja su HMB-45, lygiųjų raumenų akti-
nu, desminu. Kartais LAM ląstelėse gali būti estrogenų
ar progesterinų receptorių [1, 4].

MORPHOLOGY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES

VALDAS ŠARAUSKAS, DOVILĖ BALTRAITĖ
DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL ANATOMY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: interstitial lung diseases, usual interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, acute interstitial pneumonia, lymphocytic interstitial pneumonia, morphology, diagnosis.

Summary: A large number of pulmonary disorders grouped as interstitial are relatively rare. An etiology usually unknown. They have no specific symptoms and are characterized by inflammatory infiltrates in the interstitial space and have similar clinical and radiological presentations. For this reason biopsy often is not enough, accurate diagnosis require examination of operating materials. Difficult diagnosis of these disorders leads to multidisciplinary team work, which can ensure effective treatment and favorable prognosis.

LITERATŪRA

- Rubin E, Farber JL, editors. Pathology. Third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Eighth edition. Philadelphia: Elsevier; 2010.
- Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA, editors. Diagnostic surgical pathology. Third edition. Volume 1. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999.
- Popper HH, course director. Lung, pleural and mediastinal diseases. Handout part I-II Graz; 2010.