

INTERSTICIJSKA BOLEST PLUĆA KOD DJECE

PREDRAG MINIĆ*

Intersticijske bolesti pluća u djece su skupina heterogenih rijetkih respiratornih poremećaja koje karakterizira poremećaj građe alveolarne stijenke uzrokovane izostankom popravka površine alveola nakon oštećenja. Intersticijske bolesti pluća, svaka ponaosob su rijetke bolesti ali kao grupa bolesti imaju značajan udio u morbiditetu ali i mortalitetu. Saznanja o dijagnostici i liječenju djece s intersticijskim bolestima pluća su u zadnje vrijeme sve veća, a osobito u prepoznavanju patoloških procesa koji su povezani s razvojem bolesti i njenom progresijom. To bi trebalo pomoći u određivanju novih terapijskih strategija koja su za sada ograničena zbog nedostatnih kliničkih ispitivanja. Nove terapijske mogućnosti su osobito obećavajuće u djece, koji imaju mogućnost regeneracije alveolarne strukture.

Deskriptori: INTERSTICIJSKA BOLEST PLUĆA, ALVEOLARNA STIJENKA, DJECA

U grupu intersticijskih bolesti pluća (IBP) kod djece spadaju heterogeni poremećaji respiratornog sustava koje karakterizira postojanje difuznih infiltrata na radiografiji pluća, poremećaji razmjene respiracijskih plinova, restrikcijski poremećaj plućne funkcije i histološke abnormalnosti (1, 2). Pošto patološki procesi u bolestima iz ove grupe često zahvaćaju i strukture izvan plućnog intersticija, termin "difuzna bolest pluća" (DBP) čini se da je točniji. Pojedinačni poremećaji iz grupe DBP su rijetki, ali gledano u grupi i imajući u vidu prepoznavanje novih oblika DBP, njihov klinički značaj postaje sve veći (3).

Glavne patološke promjene u DBP se dešavaju u zidovima alveola pluća. Difuzna bolest pluća se razvija poslije oštećenja alveolarnog epitela koje aktivira imuno-upalne stanice i dovodi do njihove akumulacije, poslije koje slije-

di migracija i proliferacija fibroblasta i nakupljanje sastojaka ekstracelularnog matriksa.

Na osnovu do sada provedenih brojnih kliničkih ispitivanja postalo je jasno da su klinička slika i prognoza DBP kod djece i odraslih različiti, što ukazuje na to da procesi vezani za rast i razvoj pluća imaju ključnu ulogu u nastanku bolesti kod djece. Na primjer, prava idiopatska plućna fibroza (IPF) koja se viđa kod odraslih i karakterizira se fokalnom akumulacijom fibroblasta nije opisana kod djece. Isto tako, koncept postojanja kontinuuma između deskvamativne intersticijske pneumonije (DIP) i "uobičajene intersticijske pneumonije (UIP)", forme DBP koja se viđa kod odraslih, nije više održiv, jer se danas zna da je DIP kod veće djece manifestacija urođene greške u metabolizmu surfaktanta (4).

Poremećaji koji dovode do DBP kod novorođenčadi i dojenčadi razlikuju se od onih kod djece starijeg uzrasta. Tako, bolesti koje se javljaju u uzrastu novorođenčeta i dojenčeta - alveolarna simplifikacija, urođene greške metabolizma surfaktanta, neuroendokrina displazija, plućna intersticijska glikogenoza i alveolarna kapilarna displazija s dislokacijom plućnih vena, se ne viđaju kod djece sta-

rijeg uzrasta. Poremećaji kod starije djece, iako ne u potpunosti, slični su onima koji se viđaju kod odraslih (3, 5).

POREMEĆAJ REPARACIJE ALVEOLARNOG EPITELA U DIFUZNIM BOLESTIMA PLUĆA

Alveolarni epitel se sastoji od epitelnih stanica tipa I (AES I) i alveolarnih epitelnih stanica tipa II (AES II). Najveći dio alveolarne površine pokrivaju malobrojnije, AES I. Veće, kuboidne, AES II su smještene u uglovima alveola. One imaju sposobnost dijeljenja i služe kao progenitorske stanice za alveolarni epitel, jer imaju kapacitet i za samoobnavljanje i obnavljanje AES I kroz proces transdiferencijacije (6, 7).

Proces normalne regeneracije oštećenog epitela je složen i obuhvaća širenje i migraciju AES II iz najbližeg susjedstva, njihovu proliferaciju i diferencijaciju. U brojnim bolestima pluća moguće je potpuno obnavljanje i poslije težih oštećenja, jer se morfogeneza pluća tijekom fetalnog razvoja može, bar dijelom, ponoviti i u postnatalnom životu. Poremećaj regeneracije može biti u osnovi nastanka fibroze pluća u kojoj se često nalazi povećana proliferacija i smanjena diferencijacija stanica (8).

*Medicinski fakultet u Beogradu i Institut za zdravstvenu zaštitu majke i djeteta Srbije
"Dr. Vukan Čupić"

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. Predrag Minić
Medicinski fakultet u Beogradu i Institut za
zdravstvenu zaštitu majke i djeteta Srbije
"Dr. Vukan Čupić"
11070 Novi Beograd, Radoja Dakića 8, Srbija
E-mail: pbminic@EUnet.rs

Glavni poremećaji u patogenezi DBP su oštećenje integriteta alveolarnog epitela i poremećaj u njegovoj reparaciji (9). Jedna od osobitosti patoloških procesa u DBP je poremećaj komunikacije između epitelnih i mezenhimskih komponenti pluća. Produžena ogoljenost bazalne membrane epitela koja nastaje poslije ozljede, dovodi do poremećaja interakcije između AES i stanica mezenhima. Populacija fibroblasta i miofibroblasta se naglo uvećava dijelom zbog djelovanja mitogenih faktora, a dijelom zbog smanjene apoptoze. Poremećaj remodeliranja koji nastaje, karakterizira se dezorganizacijom ekstracelularnog matriksa i nagomilavanjem fibrilarnog kolagena, elastičnih vlakana, fibronektina i proteoglikana. Ovo je praćeno i stvaranjem novih krvnih žila pod djelovanjem angiogenih molekula koji stimuliraju migraciju endotelnih stanica i neovaskularizaciju (10).

Miofibroblasti mogu nastati i iz AES u procesu epitelno-mezenhimske tranzicije (EMT). Epitelne stanice gube svoj polaritet i epitelne markere. Promjene na molekularnom nivou obuhvaćaju nestajanje veza između epitelnih stanica, reorganizaciju aktinskog citoskeleta, gubitak apikalno-bazalne polariziranosti, indukciju ekspresije gena za mezenhim i pojavu sposobnosti migracije kroz bazalnu membranu i tkiva (11).

Nedavno je utvrđeno da u AES poslije izlaganja djelovanja transformirajućeg faktora rasta- β (TGF- β) dolazi do povećanja ekspresije mezenhimskih markera (aktina glatkih mišića, kolagena tipa I, N-kadherina i vimentina) i smanjenja ekspresije epitelnih markera (E-kadherina i citijekeratina). Iz ovoga se može zaključiti da je uloga TGF- β ključna u indukciji EMT. TGF- β je pleotropni faktor rasta kojeg stvaraju brojne vrste stanica i glavni pokretač procesa fibroze u mnogim tkivima. TGF- β 1 povećava stvaranje kolagena, fibronektina i proteoglikana u miofibroblastima. Veliki značaj TGF- β u procesima fibroze vidi se i u tome što se poslije oštećenja tkiva prvo javlja porast TGF- β , a tek potom stvaranje komponenata ekstracelularnog matriksa. Isto tako, blokada receptora za vezivanje TGF- β može smanjiti ili zaustaviti proces fibroze (12, 13).

DISFUNKCIJA SURFAKTANTA KAO UZROK DIFUZNE BOLESTI PLUĆA

Nedostatak plućnog surfaktanta je glavni uzrok respiratornog distres sindroma (RDS) kod prijevremeno rođene djece. Međutim, i respiratorni distres rezistentan na terapiju kod terminskog novorođenčeta može nastati kao posljedica mutacija u genima koji kodiraju sintezu proteina važnih za sintezu i metabolizam surfaktanta. Među genima odgovornim za disfunkciju surfaktanta nalaze se i oni kandidati geni koji se mogu povezati s nastankom češćih bolesti pluća kao što su plućne bolesti vezane za starenje i inzulte iz okoline. Iako rijetke, ove bolesti se najčešće javljaju kao DBP i vezane su za značajan morbiditet i mortalitet (14). Zato će ova grupa bolesti biti razmatrana posebno.

Plućni surfaktant je složena mješavina lipida i proteina koja snižava površinsku napetost na barijeri između zraka i u plućima i sprječava nastanak atelektaza. Surfactant se sastoji od 90% lipida i 10% proteina. Postoje četiri surfaktantska proteina (SP) čiji je značaj istražen. Dva strukturno srodna *hidrofilna* proteina SP-A i SP-D su dio obitelji kolektina i geni za njihovu sintezu se nalaze na kromosomu 10 (dva gena za SP-A i jedan za SP-D), a uključeni su u lokalni imunološki odgovor. Druga dva proteina, SP-B i SP-C, su izrazito *hidrofobni*, reguliraju površinsku napetost, a geni za njihovu sintezu nalaze se na različitim kromosomima (za SP-B na kromosomu 2, a za SP-C na kromosomu 8) (15).

Surfactant se sintetizira u plućima u APS II i skladišti u organelama koje su nazvane *lamelarna tjelešca*. Na membranama lamelarnih tjelešaca nalazi se membranski transporter, član 3 iz kasete adenosin-trifosfat vezujućih proteina (ABCA3). Ovaj protein ima važnu ulogu za transport fosfolipida važnih za sintezu surfaktanta u lamelarna tjelešca. Iskorišteni surfaktant se jednim dijelom vraća u AES II, a dijelom ga preuzimaju alveolarni makrofagi u kojima se surfaktant katabolizira (14, 15).

Kliničke manifestacije bolesti vezanih za poremećaj surfaktanta

Nedostatak SP-B je prvi prepoznati genetski poremećaj vezan za disfunkciju surfaktanta. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno tako da na oba alela postoji mutacija u genu za sintezu SP-B (SFTPB) vezana za gubitak funkcije. Poremećaj se tipično javlja kod terminskog novorođenčeta s DBP koja radiološki podsjeća na respiratorni distres sindrom (RDS) prijevremeno rođene djece, u odsustvu drugih faktora rizika vezanih za RDS. Plućna bolest je rezistentna na medikamentoznu terapiju i najčešće se završava smrtnim ishodom u prva tri mjeseca života. Transplantacija pluća kod djece sa deficitom SP-B je za sada jedina terapijska mogućnost i daje slične rezultate kao i transplantacija učinjena zbog drugih bolesti pluća kod djece sličnog uzrasta (16).

Mutacije u genu za ABCA3 također mogu dovesti do teške neonatalne bolesti pluća. Ovaj protein je važan za razvoj lamelarnih tjelešaca i završne korake u sintezi SP-B i SP-C, pa smanjeno prisustvo ovih SP može doprinijeti težini bolesti. Kod oboljele novorođenčadi i dojenčadi razvija se klinička slika slična onoj kod deficita SP-B. Starija djeca i mladi odrasli s mutacijom za ABCA3 na bar jednom alelu imaju "blažu" mutaciju koja omogućuje izvjesnu funkciju ABCA3 (17).

Nedostatak surfaktanta može dovesti do ponavljanih atelektaza, poremećaja ventilacijsko-perfuzijskog odnosa i hiperinflacije preostalih alveola. Deficit komponenata surfaktanta koje su uključene u lokalni imunološki odgovor povećava sklonost ovih bolesnika lakšem nastajanju infekcija.

Mutacije u genu za SP-C (SFTPC) obično su uzrok plućnoj bolesti kod starije djece i odraslih s kliničkom slikom sličnoj onoj koja se viđa kod bolesnika sa deficitom ABCA3. Za razliku od deficita SP-B i ABCA3, bolest pluća koja se javlja u mutacijama za SFTPC se nasljeđuje autosomno dominantno (ili kao posljedica de novo mutacije). Uzrast u kome bolest može početi je različit. Kod nekih bolesnika se bolest može javiti tek

u petom ili šestom desetljeću i tada se ona manifestira znacima i simptomima plućne fibroze (18). U nedavno publiciranoj studiji utvrđeno je da je 25% bolesnika s obiteljskom pojavom plućne fibroze imalo mutacije u SFTPC (19).

Dijagnoza prirodnih poremećaja sinteze i metabolizma surfaktanta

Ispitivanje disfunkcije surfaktanta treba razmatrati kod novorođenčadi s DBP i hipoksijskom respiratornom insuficijencijom. Pošto se RDS kod terminske novorođenčadi ne javlja često kao posljedica disfunkcije surfaktanta, odluku o ovom ispitivanju je nekad razumno odložiti - na primjer, kada postoje uobičajeni faktori rizika za RDS kao što su gestacijska starost manja od 37 tjedana, operativno završen porođaj, muški spol i ako se stanje djeteta tijekom vremena poboljšava. U bolesti koja se održava i poslije prvog tjedna života, a izrazito je teška, treba ranije ispitati disfunkciju surfaktanta. Kada bolest počne u uzrastu novorođenčeta treba prvo ispitati mogućnost mutacija ABCA3 i SFTPB. Ako postoji i pridruženi hipotiroidizam, potrebno je ispitati i deficit transkripcijskog faktora NKX2.1 koji je važan i za sintezu surfaktanta, ali i za razvoj tiroidnog tkiva. Ako je ispitivanje za ove mutacije negativno, a plućna bolest se ne povlači ili postoji pozitivna obiteljska anamneza o dominantno nasljednoj bolesti pluća, treba uraditi analizu mutacija za SFTPC (20).

Tijek, liječenje i prognoza prirodnih poremećaja sinteze i metabolizma surfaktanta

Deficit SP-B je bolest s letalnim završetkom i transplantacijom pluća kao jedinom terapijskom opcijom. Tijek i prognoza ostalih prirodnih poremećaja sinteze i metabolizma surfaktanta su varijabilni. Djeca s deficitom ABCA3 mogu imati tešku neonatalnu bolest pluća kao u deficitu SP-B, ali kod neke od njih se znaci bolesti tijekom vremena mogu djelomično ili potpuno povući. Tijek plućne bolesti vezane za mutacije u SFTPC je, također, vrlo varijabilan - od letalnog ishoda u neonatalnom periodu do pojave prvih simptoma tek u

doba odraslog. Isto tako, kod dojenčadi s teškom plućnom bolesti može tijekom života doći do značajnog poboljšanja i stabilizacije funkcija pluća (20).

Specifična terapija za bolesti pluća izazvane disfunkcijom surfaktanta ne postoji. Pulsevi kortikosteroida su korišteni u cilju povećanja sinteze ABCA3 kod deficita ovog proteina. Postoje i pojedinačna priopćenja o uspješnosti primjeni hidroksiklorokina i azitromicina (21). Transplantacija pluća je s uspjehom rađena u terminalnoj plućnoj bolesti izazvanoj deficitom SP-B, SP-C i ABCA3. Nema sumnje da su za liječenje ovih bolesti potrebni novi lijekovi - genska terapija, tvari koje poboljšavaju transport loše uvijenih proteina ili pojačivači funkcije postojećih ili alternativnih metaboličkih putova (22).

KLASIFIKACIJA PEDIJATRIJSKIH DIFUZNIH BOLESTI PLUĆA

Klasifikacije intersticijskih bolesti pluća i kod odraslih i kod djece pretrpjele su značajne promjene u posljednjim godinama, prateći razvoj u razumijevanju biologije novih entiteta i prognostičkog značaja određenih histoloških obrazaca (23). Na osnovu klasifikacije DBP kod djece iz 2007. godine biti će prikazani najznačajniji entiteti iz ove grupe bolesti (24).

1. Poremećaji kod novorođenčadi i dojenčadi

Acinusna displazija

Ovaj poremećaj se karakterizira difuznim obostranim zastojem u razvoju plućnih acinusa, što podsjeća na zastoj u pseudoglandularnoj fazi razvoja pluća. Sakularni i alveolarni prostori neophodni za razmjenu plinova ne postoje, pa novorođenčad s ovim poremećajem umiru u prvih nekoliko sati po rođenju. Specifična etiologija za sada ostaje nepoznata, iako je neki od genskih poremećaja koji imaju utjecaja na rani razvoj pluća vjerovatan (25).

Kongenitalna alveolarna displazija

Kongenitalna alveolarna displazija se može smatrati teškom formom primarne plućne hipoplazije, a promjene podsjećaju na zastoj u sakularnoj fazi razvoja pluća. I pored toga što se rađaju u terminu, novorođenčad s ovim poremećajem imaju pluća s nekompletnom alveolarizacijom, uvećanim intersticijem ispunjenim rastresitim mezenhimom (26).

Alveolarna kapilarna displazija s poremećajem rasporeda plućnih vena

Ovaj rijetki razvojni poremećaj ide sa teškom plućnom hipertenzijom novorođenčeta u prvim danima života. Histološki nalaz kod ove bolesti karakterizira se poremećajem lobularne arhitekture i plućne vaskularne mreže. Male grane plućne arterije imaju zadebljanu mediju i izraženu muskularizaciju intralobularnih arteriola. Male dilatirane plućne vene su abnormalno postavljene neposredno uz arterijske grane. Kod trećine ove djece nalaze se i plućne limfangiektazije (27).

Abnormalnosti alveolarnog rasta

Ovaj termin se odnosi na česti histološki obrazac koji se viđa u kroničnoj plućnoj bolesti novorođenčeta, vezan je za nepotpuni alveolarni rast i razvoj, s uvećanjem i simplifikacijom zračnih prostora (nepotpunom sekundarnom alveolnom septacijom). Najčešća abnormalnost alveolarnog rasta (AAR) je posljedica nepotpunog prenatalnog razvoja (plućna hipoplazija) ili postnatalne kronične plućne bolesti novorođenčeta ("nova bronhopulmonalna displazija"). Ostali faktori koji mogu dovesti do loše alveolarizacije su prirodene srčane greške, kromosopatije (Downov sindrom) ili respiratorna bolest u prvim mjesecima života kada je alveolarizacija najintenzivnija (28). Bez obzira na etiologiju, poremećaji s AAR su praćeni i sekundarnim promjenama na plućnim arterijama zbog povećanja plućne vaskularne rezistencije koja nastaje zbog redukcije plućne kapilarne mreže.

Plućna intersticijska glikogenoza	2. Difuzna plućna bolest kod prethodno zdravog domaćina
Plućna intersticijska glikogenoza (PIG), za koju se može naći i naziv infantilna stanična intersticijska pneumonija karakterizira se širenjem intersticija uslijed povećanja mezenhimske celularnosti. U citoplazmi intersticijskih stanica nalazi se povećana količina glikogena koji se boji PAS-pozitivno. Ove stanice nisu upalne (leukociti ili histiociti), već više slične na fibroblaste. Dojenčad s PIG se oporavljaju tijekom vremena i uz terapiju kortikosteroidima. Prognoza PIG je dobra i uglavnom ovisi o pridruženoj bolesti dišnih putova (AAR, aspiracija mekonija i plućne arteriopatije) (29).	Obliterirajući bronhiolitis
Hiperplazija neuroendokrinih stanica	Hipersenzitivni pneumonitis
Hiperplazija neuroendokrinih stanica (engl. <i>neuroendocrine cell hyperplasia of infancy</i> - NEHI) je novi entitet koji je opisan kao patološki korelat kliničkog sindroma perzistentne tahipneje novorođenčadi. Kod ove djece javlja se tahipneja, hipoksija i retrakcije mekih tkiva pri disanju. Na standardnoj radiografiji pluća se vidi hiperinflacija, a na CT-snimci mrljasta zasjenjenja tipa "mliječnog stakla" naročito u projekciji srednjeg reznja i lingule. Simptomi bolesti mogu trajati do uzrasta dojenčeta, pa čak i starijeg djeteta.	Hipersenzitivni pneumonitis (HP) se kod djece javlja poslije izlaganja antigenima iz vanjske sredine, obično porijeklom od ptica ili gljivica, a ne profesionalnim alergenima kao što je to slučaj kod odraslih. Histološka obilježja HP su slična kod odraslih i djece: limfocitni bronhiolitis, limfocitna infiltracija intersticija (obrazac nespecifičnog intersticijskog pneumonitisa). Kronični HP može dovesti i do intersticijske fibroze i cističnog remodeliranja pluća (32).
Biopsijski uzorci pluća mogu izgledati potpuno normalno na HE bojenju, a za histološku potvrdu NEHI je potrebno da se bar 10% epitelnih stanica oboji standardnim antitijelom za dokazivanje neuroendokrinih stanica-bombezinom. Nepostojanje pridružene bolesti važan je kriterij za postavljanje dijagnoze s obzirom da NEHI može postojati udruženo s bronhopulmonalnom displazijom, cističnom fibrozom, hipoplazijom pluća, akutnim oštećenjem pluća (ALI) i poslije udisanja toksičnih para (30).	3. Difuzna plućna bolest udružena sa sistemskim bolestima
Autoimune i reumatološke bolesti	
U ovoj grupi bolesti mogu biti zahvaćene gotovo sve strukture pluća: alveole, intersticij, dišni putovi, krvne žile i pleura. Tipični histološki nalaz u reumatološkim bolestima obuhvaća folikularni bronhiolitis (FB) i druge oblike limfoidne hiperplazije, intersticijsku fibrozu, kroničnu plućnu angiopatiju, pleuritis i pleuralnu fibrozu (33).	
Difuzna plućna bolest kod imunokompromitiranih bolesnika	
Kod djece s nedovoljnom funkcijom imunološkog sustava mogu se vidjeti brojne infekcije koje daju sliku DBP, ali pored infekcija, kod djece s primarnom	

ili stečenom imunodeficijencijom viđa se kronična bolest plućnog intersticija ili dišnih putova. Plućna limfoidna hiperplazija je česta manifestacija u plućima kod djece s imunodeficijencijama. U HIV infekcijama i kod djece i kod odraslih često se nalazi folikularna limfoidna hiperplazija. Kod bolesnika s imunodeficijencijom s raznolikim početkom (engl. Commom variable immunodeficiency - CVID) tipičan nalaz je FB (34).

DIJAGNOZA DIFUZNE BOLESTI PLUĆA KOD DJECE
Anamneza i fizikalni nalaz

Dobro uzeta anamneza je korisna za postavljanje dijagnoze primarnog poremećaja ili bolesti koja je u osnovi nastalog oboljenja pluća. Tako, na primjer, teška plućna bolest kod terminskog novorođenčeta koja se ne poboljšava poslije standardne terapije, ukazuje na postojanje prirođenih grešaka metabolizma surfaktanta i to najčešće mutacija u genu za SP-B (SFTPB), SP-C (SFTPC) ili ABCA3. Podaci o prijevremenom rođenju, prirođenoj srčanoj mani ili Downovom sindromu pobuđuju sumnju na alveolnu simplifikaciju ili poremećaje rasta i razvoja pluća. Izlaganje alergenima iz okruženja kod bolesnika s DBP viđa se u hipersenzitivnom pneumonitisu. Upotreba mineralnih ulja za opstipaciju kod djeteta koje je razvilo DBP može biti povezana s lipoidnom pneumonijom uslijed aspiracije ulja. Ako se kod jednog bolesnika istovremeno jave hemoptize i bolest bubrega treba misliti na pulmonalno-renalni sindrom. Postojanje podataka o ponavljanim ili neobičnim infekcijama koja daju sliku DBP, najvjerojatnije je u vezi s imunodeficijencijama.

Hipoksija, zastoj u rastu, tahipneja, retrakcije mekih tkiva pri disanju, naglašeni drugi srčani ton i batičasti prsti su znaci uznapredovale bolesti.

Radiološko ispitivanje
Standardna snimka pluća je zbog svoje pristupačnosti i malog izlaganja djeteta zračenju najčešće korištena radiološki metoda u ispitivanju djece sa DBP. Ipak, njena dijagnostička specifičnost u

ovoj grupi bolesti je niska, pa je visokorezolutivna kompjuterizirana tomografija (HRCT) danas postala radiološka tehnika izbora u dijagnozi pedijatrijske DBP (35).

Kada postoje klasična radiološka obilježja, HRCT može biti od velike pomoći u dijagnozi NEHI (promjene u vidu "mliječnog stakla" u srednjem reznju i linguli uz hiperinflaciju ostalih dijelova pluća), BO (mozaična perfuzija, centralne bronhiektazije), plućne alveolarne mikolitijaze (difuzne mikrokalcifikacije), disfunkcije surfaktanta (difuzne promjene tipa "mliječnog stakla" i zadebljanje intersticija) i alveolarne hemoragije (difuzne promjene u vidu "mliječnog stakla" i konsolidacije parenhima) (36).

Ispitivanje funkcije pluća

Restriksijski poremećaj ventilacije koji može biti udružen sa zarobljavanjem zraka, ali se javlja i bez njega, je poremećaj funkcije pluća koji se najčešće sreće kod djece sa DBP. Difuzija respiracijskih plinova kroz alveolokapilarnu membranu je uglavnom snižena, osim kod akutnog alveolarnog krvarenja kada difuzijski kapacitet za ugljični monoksid može biti povećan zbog prisutnosti velikog broja eritrocita u dišnim putovima i alveolama (3).

Bronhoalveolarna lavaža

Iako korist od bronhoalveolarne lavaže (BAL) u dijagnozi dječje DBP u cjelini nije velika, ova metoda je nezaobilazna u razrješenju prirode nekih specifičnih poremećaja: infekcija, aspiracije želučanog sadržaja (postojanje alveolarnih makrofaga sa česticama egzogene masti), histiocitoze pluća (CD-1a pozitivne stanice u lavatu), lizosomnih bolesti nakupljanja (Gaucherove ili Niemann-Pickove stanice u uzorku) i alveolarne proteinoze (PAS pozitivni materijal) (3).

Biopsija pluća

Transtorakalna biopsija pluća se tradicionalno smatra zlatnim standardom za dijagnozu DBP kod djece. Video-asistirana torakoskopska biopsija zahvalju-

jući manjem morbiditetu, u velikoj mjeri je zamijenila konvencionalnu torakotomiju u prikupljanju uzoraka plućnog tkiva (37, 38).

LIJEČENJE DIFUZNE PLUĆNE BOLESTI KOD DJECE
Potporna terapija

S obzirom na to da je veliki broj DBP kod djece neizlječiv, potporna terapija je značajna za optimizaciju zdravlja oboljele djece. To znači da ovim bolesnicima treba omogućiti dobru prehranu, čak i preko gastrostome ako nema napretka u tjelesnoj masi i pored agresivne konvencionalne terapije. Oksigenoterapija preko noći ili kontinuirano mora se primjenjivati kada je to potrebno. Sva djeca trebaju biti redovno cijepljenja, uključivši i godišnje cijepljenje protiv gripe. Razumije se, osnovna bolest (imunodeficiencija ili kardiovaskularna bolest) se mora optimalno kontrolirati.

Medikamentozna terapija

Do danas nisu učinjene randomizirane, kontrolirane studije djelovanja lijekova u dječjoj DBP, zbog toga što su ove bolesti rijetke i heterogene. Na osnovu "dokaza" zasnovanih na iskustvu, može se zaključiti da su kortikosteroidi učinkoviti u velikom broju DBP (PIG, disfunkciji surfaktanta, limfocitnoj intersticijskoj pneumoniji (LIP), hipersenzitivnom pneumonitisu i brojnim bolestima veziva u kojima su zahvaćena pluća). Kao osnovna terapija ili kao lijek koji umanjuje potrebu za kortikosteroidima, hidroksiklorokin je pokazao učinkovitost u terapiji PIG, LIP, idiopatskoj hemosiderozi, sarkoidozi i bolestima veziva u kojima su zahvaćena pluća (39). I drugi imunomodulatori, kao što su metotreksat, azatioprin, ciklofosfamid, takrolimus, mikofenolat mofetil i imunomodulatorne doze intravenskih imunoglobulina su primjenjivani kod manjeg broja bolesnika (38).

Transplantacija pluća

Najteži oblici DBP kod djece završavaju se fibrozom pluća i ireverzibilnom respiratornom insuficijencijom koju više nije moguće konvencionalno liječiti. U

takvim slučajevima jedina preostala terapijska mogućnost je transplantacija pluća. Njen ishod kod djece s DBP je sličan kao kod bolesnika transplantiranih zbog cistične fibroze ili primarne plućne hipertenzije (40).

ZAKLJUČAK

Difuzne bolesti pluća kod djece pripadaju grupi rijetkih, heterogenih bolesti koja nastaju zbog poremećaja u reparaciji oštećenog alveolarnog epitela. U posljednjih nekoliko godina došlo je značajnog porasta saznanja o mehanizmima oštećenja i o poremećajima mehanizama reparacije. To je za rezultat imalo kako poboljšanje dijagnoze tako i razvoj efikasnijih strategija u liječenju ovih bolesti. Postavljanje dijagnoze DBP zahtjeva precizno uzimanje podataka iz povijesti bolesti, detaljan klinički pregled, radiološko ispitivanje, mjerenje funkcija pluća, usmjereno laboratorijsko ispitivanje, bronhoalveolnu lavažu i vrlo često, otvorenu biopsiju pluća. Liječenje ovih bolesti i dalje ostaje teško i sastoji se od potporne terapije i primjene različitih protuupalnih lijekova, ali zbog nedostatka kontroliranih kliničkih studija standardizirani terapijski protokoli nedostaju. Multinacionalna i multidisciplinarna istraživanja pedijatrijskih DBP koja su u tijeku, trebala bi otkloniti ovaj nedostatak.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.
Author declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Clement A, committee members. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. Eur Respir J 2004; 24: 686-97.
- Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. Eur Respir J 2008; 31: 658-66.
- Vece TJ, Fan LL. Diagnosis and management of diffuse lung disease in children. Paediatr Respir Rev 2011; 12: 238-42.
- Fan LL, Langston C. Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1466-7.
- Langston C, Dishop MK. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. Pediatr Dev Pathol 2009; 12: 421-37.

6. Corvol H, Flamein F, Epaud R, Clement A, Guillot L. Lung alveolar epithelium and interstitial lung disease. Int J Biochem Cell Biol 2009; 41: 1643-51.

7. Uhal BD. Cell cycle kinetics in the alveolar epithelium. Am J Physiol 1997; 272: 1031-45.

8. Kuwano K. Involvement of epithelial cell apoptosis in interstitial lung diseases. Intern Med 2008; 47: 345-53.

9. Sisson TH, Mendez M, Choi K i sur.Targeted injury of type II alveolar epithelial cells induces pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 254-63.

10. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ i sur.Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 13180-5.

11. Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2010; 298: 715-31.

12. Willis BC, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 293: 525-34.

13. Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K i sur. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Pathol 2005; 166: 1321-32.

14. Wert SE, Whitsett JA, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. Pediatr Dev Pathol 2009; 12: 253-74.

15. Gower WA, Noguee LM. Surfactant Dysfunction. Paediatr Respir Rev 2011; 12: 223-9.

16. Noguee LM, Wert SE, Proffitt SA, Hull WM, Whitsett JA. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 973-81.

17. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, Noguee LM, Langston C, Mallory GB i sur. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. Thorax 2008; 63: 366-73.

18. Henderson LB, Melton K, Wert S i sur. Large ABCA3 and SFTPC deletions resulting in lung disease. Ann Am Thorac Soc 2013; 10: 602-7.

19. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE i sur. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. J Pediatr 2005; 146: 370-5.

20. Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. J Perinatol 2005; 25: 251-7.

21. Rosen DM, Waltz DA. Hydroxychloroquine and surfactant protein C deficiency. N Engl J Med 2005; 352: 207-8.

22. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 369-78.

23. Rice A, Tran-Dang M, Bush A, Nicholson AG. Diffuse lung disease in infancy and childhood: expanding the chILD classification. Histopathology 2013; 63: 743-55.

24. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL i sur. Diffuse lung disease in young children: Application of a novel classification scheme. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1120-8.

25. Rutledge JC, Jensen P. Acinar dysplasia: a new form of pulmonary maldevelopment. Hum Pathol 1986; 17: 1290-3.

26. Dishop MK. Paediatric interstitial lung disease: classification and definitions. Paediatr Respir Rev 2011; 12: 230-7.

27. Boggs S, Harris MC, Hoffman DJ. Misalignment of pulmonary veins with alveolar capillary dysplasia: affected siblings and variable phenotypic expression. J Pediatr 1994; 124: 125-8.

28. Greenough A. Factors adversely affecting lung growth. Paediatr Respir Rev 2000; 1: 314-20.

29. Canakis AM, Cutz E, Manson D, O'Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1557-65.

30. Cazzato S, di Palmo E, Ragazzo V, Ghione S. Interstitial lung disease in children. Early Hum Dev 2013; 3: 39-43.

31. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. Curr Opin Pediatr 2008; 20: 272-8.

32. Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. Curr Opin Pediatr 2002; 14: 323-6.

33. Vece T, Fan LL. Interstitial lung disease in children older than 2 years. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2010; 23: 33-41.

34. Kinane BT, Mansell AL, Zwerdling RG, Lapey A, Shannon DC. Follicular bronchitis in the pediatric population. Chest 1993; 104: 1183-6.

35. Brody AS. Imaging considerations: interstitial lung disease in children. Radiol Clin North Am 2005; 43: 391-403.

36. Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease (ChILD). Pediatric Allergy Immunol Pulmonol 2010; 23: 43-68.

37. Dishop MK. Diagnostic Pathology of Diffuse Lung Disease in Children. Pediatric Allergy. Immunology and Pulmonology 2010; 23: 69-85.

38. Kurkland G, Detering R, Hagood S i sur.An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation and management of childhood interstitial lung disease in infancy. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 376-94.

39. Lenney W, Boner AL, Bont L. Medicines used in respiratory diseases only seen in children. Eur Respir J 2009; 34: 531-51.

40. Rama JA, Fan LL, Faro A i sur. Lung transplantation for childhood interstitial lung disease. Chest 2009; 136: 65.

Summary

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN CHILDREN

P. Minić

Interstitial lung diseases (ILDs) in children comprises a group of heterogeneous, rare respiratory disorders characterized by derangements of the alveolar walls caused by altered repair of the alveolar surface after injury. Despite the rarity of these diseases they are as a group associated with high morbidity and mortality. Recently it has been a considerable increase in knowledge ,of diagnosis and management of ILD in children, especially in the identification of the pathological processes associated with ILD development and progression. This should help defining new therapeutic strategies now limited by the lack of controlled clinical trials. These new therapeutic interventions may be particularly promising in children, who have potential of significant regeneration of the alveolar structure.

Descriptors: INTERSTITIAL LUNG DISEASES, ALVEOLAR WALLS, CHILDREN

Primljeno/Received: 13. 3. 2014.
Prihvaćeno/Accepted: 26. 3. 2014.