

# INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA:

## bronchoalveolinio lavažo skysčio tyrimas arba plaučių audinio biopsija?

*Ernesta Bagurskienė*

*VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras*

**Įvadas.** Intersticinės plaučių ligos (IPL) yra santykinai retos, dar rečiau įtariamoms ir atpažįstamos. Simptomai nespecifiniai gali imituoti obstrukcinės plaučių ligos arba širdies nepakankamumo simptomus. Radiologiniai vaizdai, aptinkami krūtinės ląstos kompiuterinėje tomogramoje, daugumai IPL taip pat nėra specifiniai. Diagnozė gali būti patvirtinama esant tipiniam radiologiniam vaizdui (pvz., idiopatinės plaučių fibrozės), tam tikroms IPL reikalinga histologinė verifikacija, kitos gali būti diagnozuojamos ir ištyrus bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystį. Tad kaip pasirinkti, kurį metodą rinktis, nuo ko pradėti?

Tiriant pacientą dėl galimos IPL, reikalingas multidisciplininis požiūris bei įvairių specialistų įsitraukimas. Atliekama krūtinės ląstos KT, išplėstinis plaučių funkcijos tyrimas (spirometrija, dujų difuzija, plaučių tūrių ir talpos įvertinimas), klinikinis kraujo tyrimas, dažnai biocheminis arba imuninis kraujo tyrimas, bendrasis šlapimo tyrimas. Galiausiai tenka spręsti, ar atlikti BAL skysčio tyrimą, ar plaučių audinio biopsiją? Jei biopsiją, tuomet kokią – bronchoskopiinę plaučių audinio biopsiją (transbronchinę žnyplelinę ar kriobiopsiją)? O, galbūt chirurginę?

**Bronchoalveolinis lavažas (BAL)** Minimaliai invazyvus diagnostinis tyrimas – tai smulkiųjų bronchų ir alveolių plovimas steriliu izotoniniu natrio chlorido tirpalu. Tyrimas

atliekamas fibrobronchoskopo distaliniu galu užkimšus segmentinį arba subsegmentinį bronchą (atsižvelgiant į pažeidimo vietą). Atsižvelgiant į klinikinę situaciją, atliekamas citologinis, mikrobiologinis, imunologinis, molekulinis, biocheminis BAL skysčio tyrimas. Pagal padidėjusį tam tikrų ląstelių kiekį galima įvertinti alveolito tipą (pvz., CD4 ląstelių, CD8, neutrofilinis, eozinofilinis ir t.t.), gali būti padidėjęs nebūdingų ląstelių skaičius (pvz., sergant Langerhanso ląstelių histiocitoze – CD1a) arba aptinkama makrofagų, navikinių ląstelių, neorganinių medžiagų (sergant silikoze, asbestoze), riebalų, tuberkuliozės ir ne tuberkuliozės mikobakterijų, bakterijų, pneumocistų. BAL aspiruoto skysčio išvaizda taip pat gali padėti padidinti klinikinį budrumą, pvz., kraujingas (dėl difuzinio kraujavimo į alveoles), balsvas, panašus į pieno konsistenciją (alveolinė proteinozė) ir pan. (1 lentelė)

Krūtinės ląstos KT padeda pasirinkti vietą, iš kurios turėtų būti atliktas BAL skysčio tyrimas. Rekomenduojama atlikti tyrimą ne vėliau nei per šešias savaites nuo krūtinės ląstos KT atlikimo. (2 lentelė)

BAL skysčio tyrimo vertė įvairioms IPL skirtinga, dažnai vien tik BAL skysčio tyrimo diagnozei patvirtinti neužtenka. Tyrimas informatyvus paneigiant kitas ligas (ypač infekcines) arba pagrįsti specifinį pažeidimo tipą tam tikram klinikiniam ir radiologiniam kontekste.

**1 lentelė.** BAL skysčio imunokompetentinių ląstelių normos.

Ląstelė	Norma
Makrofagai	>80 proc.
Limfocitai	5–15 proc.
Neutrofilai	2–3 proc.
Eozinofilai	<1 proc.

**2 lentelė.** BAL skysčio tyrimų nauda.

Radinys	Liga
Kraujingas, rausvas skystis Hemosiderinas makrofaguose	Difuzinis kraujavimas į alveoles
Pieno konsistencijos skystis Teigiamas PAS ( <i>Periodic ACID-Schiff</i> ) dažymas, cholesterolis ir surfaktantas	Plaučių alveolinė proteinozė
Makrofaugų padidėjimas rūkantiesiems	Su rūkymu susijusi IPL (deskvamacinė intersticinė pneumonija, respiracinis bronchiolitas su IPL, plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė)
Limfocitozė (>25 proc.)	Granuliominės ligos (sarkoidozė, hipersensityvus pneumonitas)
Neutrofilija (>50 proc.)	Ūminis plaučių pažeidimas, aspiracinė pneumonija, pūlinga infekcija
Eozinofilija (>25 proc.)	Ūminė, lėtinė eozinofilinė pneumonija
>1 proc. plazminų ląstelių, >50 proc. limfocitų, >3 proc. neutrofilų	Ūminis hipersensityvus pneumonitas
CD4/CD8 > 3,5	Sarkoidozė
CD1a > 5 proc.	Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė

**BAL skysčio tyrimas įtariant IPL**

*Limfocitinis pažeidimo tipas (limfocitų >15 proc.).* Būdingas hipersensityviam pneumonitui (60–80 proc. atvejų, CD4/CD8 < 1) ir sarkoidozei, kuomet CD4/CD8 >3,5 (ankstyvojoje/ūmiojoje ligos fazėje). CD4/CD8 santykis gali būti padidėjęs su beriliu susijusiai IPL, limfoproliferaciniam sutrikimui, limfocitinei intersticinei pneumonijai ir ankstyvai plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozei.

*Eozinofilinis pažeidimo tipas (>1 proc.).* ~25proc. būdingas ūmiajai eozinofilinei pneumonijai, lėtinei eozinofilinei pneumonijai (>40 proc.), eozinofilinei granuliomatozei

su poliangiitu, alerginei bronchopulmoninei aspergiliozei, taip pat būdingas grybelinėms plaučių infekcijoms.

*Neutrofilinis pažeidimo tipas (>3 proc.).* Būdingas bakterinėms pūlinėms infekcijoms, aspiracinei pneumonijai, ŪRDS, ūminei intersticinei pneumonijai, neorganinių medžiagų sukeltoms IPL (silikozei, asbestozei), sarkoidozei (esant pažengusiai ligai), ūminiam hipersensityviam pneumonitui.

*Mišrus pažeidimo tipas.* Gali būti nustatomas nespecifinei intersticinei pneumonijai (NIP), idiopatinei organizuojančiai pneumonijai, jungiamojo audinio ligoms, vaistų sukeltam

plaučių pažeidimui. BAL skysčio tyrimas neturi aiškios diagnostinės vertės diagnozuojant NIP, dažnai, bet ne visada, būna padidėjęs limfocitų kiekis. Įtariant IPF paūmėjimą, diagnostinė vertė neaiški – dažniau BAL skysčio tyrimas atliekamas diferenciniu tikslu atmesti infekcinio pobūdžio pažeidimą. Pacientams, sergantiems respiraciniu bronchiolitu su IPL ar deskvamacine intesticine pneumonija, BAL skysčio tyrime nustatomas didelis kiekis pigmentuotų makrofagų (tai būdinga ir sveikiems rūkantiems pacientams). Remiantis radiologiniais vaizdais, diferencijuojant tarp hipersensitivityvaus pneumonito ir respiracinio bronchiolito susijusio su rūkymu, pastarajam nebūdinga limfocitozė.

BAL skysčio sudėtis gali labai varijuoti sergantiems su jungiamojo audinio liga susijusioms IPL ir beveik neturi diagnostinės vertės. Atvirkščiai, įtariant vaistų sukeltą IPL, BAL skysčio sudėtis koreliuoja su pažeidimo tipu bei sukėlusiu vaistu, bet taip pat gali būti aptinkama skirtingų ląstelių.

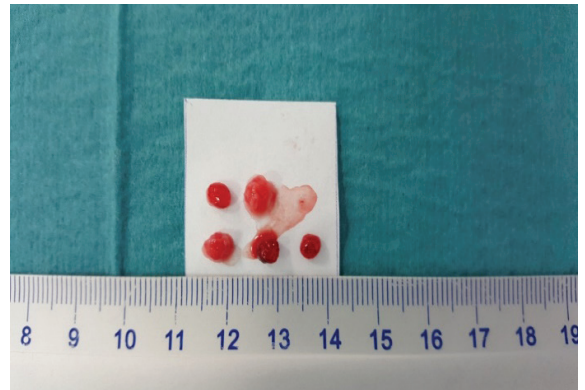
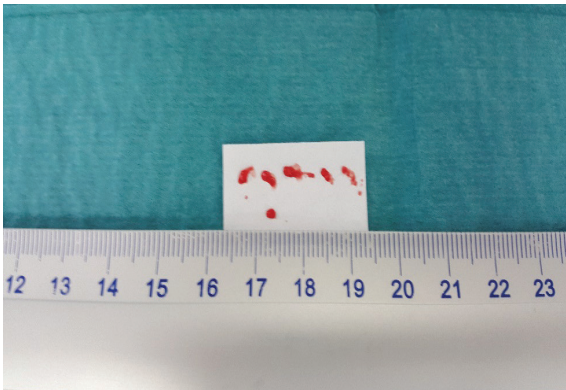
Ligos prognozei arba gydymo veiksmingumui įvertinti BAL skysčio tyrimo vertė ribota. Tyrimo kartojimas IPL sergantiems pacientams ar ligos eigos stebėsenai klinikinės vertės neturi. BAL skysčio tyrimas dažniau kartojamas diferenciniu tikslu, siekiant atmesti infekcinius procesus. Keletoje studijų aprašoma, kad alveolito tipas koreliavo su ligos stadija (pvz., pacientams, sergantiems IPF, BAL skystyje limfocitų padidėjimas koreliavo su geresne ligos prognoze). Taigi, plaučių audinio biopsija yra svarbi, kuomet BAL skysčio analizė neleidžia patvirtinti arba paneigti diagnozės.

### **Bronchoskopinė plaučių audinio biopsija (transbronchinė žnyplelinė arba kriobiopsija)**

Transbronchinė žnyplelinė plaučių audinio biopsija – fibrobronchoskopijos metu per endoskopo kanalą žnyplelėmis rentgeno kontrolėje (stebint tyrimo eigą, biopsinių žnyplių padėtį) paimami plaučių audinio gabalėliai (1–3 mm dydžio) pasirenkant labiausiai pa-

žeistą sritį. Atsižvelgiant į įtariamą IPL, paimama 6–20 plaučių audinio gabalėlių. Komplikacijų dažnis: pneumotoraksas 2–5 proc., kraujavimo rizika iki ~4 proc., mirties tikimybė 0,1–0,7 proc. Procedūra paprastai gerai toleruojama, atliekama vietinės anestezijos sąlygomis su premedikacija (opioidais, atropinu). Tam tikrais atvejais, galima ambulatorinėje grandyje. Diagnostinė vertė diagnozuojant IPL 50–60 proc., dažni sutraiškymo artefaktai. IPL, kurioms būdingas centrilo-bulinis plaučių pažeidimas, gali būti diagnozuojama atliekant transbronchinę žnyplelinę plaučių audinio biopsiją (užtenka mažesnių biopstatų). Diagnostinė vertė didelė diagnozuojant plaučių sarkoidozę, organizuojančią pneumoniją, silikozę. Transbronchinės žnyplelinės plaučių audinio biopsijos vertė maža arba diagnostika neįmanoma, įtariant limfangiolejomiomatozę, amiloidozę, vaskulitą, IPF arba esant plaučių pažeidimui, susijusiam su jungiamojo audinio ligomis.

Transbronchinė plaučių audinio kriobiopsija – tai per fibrobronchoskopo biopsinį kanalą įstumiamas kriozondas. Kriozondas atšaldomas, plaučio fragmentas prišąla prie distalinio kriozondo galo ir yra ištraukiamas. Procedūra atliekama bendrosios anestezijos sąlygomis. Biopstatai 6–60 mm dydžio, todėl jų diagnostinė vertė didesnė, apie 80 proc. Tačiau komplikacijų rizika taip pat didesnė: pneumotorakso rizika ~9–20 proc., kraujavimas iš plaučių – 4–6 proc. (iš jų gausus, gyvybei grėsmingas kraujavimas iki 18 proc. ), mirties rizika <0,1 proc. Komplikacijų dažnis labai priklauso nuo šaldymo ekspozicijos laiko, biopstatų kiekio, bendros paciento būklės, centro patirties, taip pat nuo atliekančio gydytojo patirties ( diagnostinis tikslumas didėja atlikus daugiau nei 50 procedūrų). Procedūra pastaraisiais metais tapo labiau standartizuota (naudojant profilaktines broncho obturacijos priemones, mažinant šaldymo ekspozicijos laiką iki 3–4 sek., imant 3–5 biopsinius gabalėlius), todėl komplikacijų dažnis didžiuosiuose centruose mažėjantis.



**1 pav.** VUL Santaros klinikos Pulmonologijos ir alergologijos centro archyvas. Plaučių audinio biopsijos: A – bronchoskopinės žnyplelinės biopsijos, B – bronchoskopinės kriobiopsijos.

Istoriškai auksinis standartas buvo chirurginė plaučių audinio biopsija. Pastaraisiais metais mažėja atvirų operacijų, dažniau renkama torakoskopinė plaučių audinio biopsija. Mirties tikimybė perioperaciniame laikotarpyje IPL sergantiems ligoniams – 2–20 proc. (~2,5 proc. Atliekant, torakoskopinę biopsiją), hospitalizacijos trukmė – 5–6 dienos. Nustatyti mirtingumo rizikos veiksniai: vyriškoji lytis, vyresnis amžius (> 69 metų amžiaus), gretutinės ligos (Charlson gretutinių ligų skalės indeksas >1). Pacientams, sergantiems IPF, chirurginė plaučių audinio biopsija yra atskiras IPF paūmėjimo veiksnys, todėl nerekomenduotina. Remiantis naujausia 2022 m. Europos Respiratologų asociacijos (*European Respiratory society*) rekomendacija, įtariant IPL, pirmojo pasirinkimo metodas turėtų būti mažiau invazyvi bronchoskopinė plaučių audinio biopsija (krio arba žnyplelinė).

Įvertinus atvejį multidiscipliniame aptarime, plaučių audinio biopsija atliekama, kai:

1. Liga potencialiai gydoma (pvz., diferencijuojant tarp hipersensityvaus pneumonito ir idiopatinės plaučių fibrozės).
2. Patvirtinti arba paneigti infekcinės ar neoplastinės kilmės priežastis – dauguma ligų gali imituoti IPL.

3. Nustatyti ir atpažinti specifines diagnozes, prieš skiriant specifinį gydymą.
4. Įvertinti tikėtiną atsaką į gydymą, turintį sunkių šalutinių poveikių.
5. Esant nepaaiškinamai hipoksemijai, kuomet plaučių funkcijos tyrimų rezultatai neprieštaruoja IPL, nesant plaučių kraujagyslių pažeidimo arba būdingų pokyčių krūtinės ląstos KT.

Reliatyvios kontraindikacijos:

1. Išplitusi difuzinė plaučių liga be jokių radiologinių mažesnio ligos aktyvumo zonų.
2. Išplitęs pleuros pažeidimas arba emfizema, bulos.
3. Sunki lėtinė plaučių liga (LOPL, BA) ir sutrikusi plaučių funkcija – sunkus dujų difuzijos sutrikimas (<35 proc.), ryškus FEV<sub>1</sub> sumažėjimas, hipoksemija, kvėpavimo nepakankamumas.
4. Sunki kardiovaskulinė liga.
5. Vyresnis amžius (rizika didėja >65 metų.).
6. Krešumo sutrikimai, koaguliacijos defektai, antikoagulantų arba antiagregantų vartojimas.
7. Rizikos veiksniai operacijai arba bendrajai anestezijai.

**3 lentelė.** Diagnostinio metodo pasirinkimas.

BAL, kai įtariama:	Bronchoskopinė plaučių audinio biopsija, kai įtariama:
Sarkoidozė	Organizuojanti pneumonija
Hipersensityvusis pneumonitas	Silikožė
Eozinofilinė pneumonija	Granulomatozė su poliangiitu
Tuberkuliozė	Sarkoidozė (esant pažengusiai ligai)
Pneumocistinė pneumonija	IPF (išimtiniais atvejais, kriobiopsija)
Aspergiliozė	Su jungiamojo audinio ligomis susijusi IPL (išimtiniais atvejais)
Difuzinis kraujavimas į alveoles	Neinfekcinis bronchiolitas (išimtiniais atvejais, kriobiopsija)
Plaučių adenocarcinoma	
Plaučių alveolinė proteinozė	
Pneumokoniozė (išskyrus silikožę)	
Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė	
Amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas	

**Procedūros pasirinkimas.** *Primum non nocere.*

Rekomenduojamas individualus požiūris esant konkrečiai situacijai, įvertinant ligonio būklę, plaučių funkcijos sutrikimo laipsnį, gretutines ligas bei įtariamą IPL pobūdį. Vertinti tikėtinos naudos ir žalos santykį – ar histologinis tyrimas turės klinikinės reikšmės, t.y. ar liga gydoma, ar tyrimas nepablogins paciento esamos būklės. Jei yra reikiamų kontraindikacijų, pirmiausia reikėtų rinktis mažiau invazyvius metodus.

**Literatūra**

1. Chugh K, Jatwani S. Transbronchial biopsy vs. bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2022; 28(1): 3–8.
2. Korevaar DA, Colella S, Fally M et al. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal.* 2022, 2200425.
3. Danila E, Zablockis R et al. Intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos (ant-rasis papildytas leidimas). 2020.
4. Herth FJ, Mayer M, Thiboutot J et al. Safety and Performance of Transbronchial Cryobiopsy for Parenchymal Lung Lesions. *Chest.* 2021; 160(4): 1512–1519.
5. Kheir F, Uribe Becerra JP, Bissell B et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Patients with Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc.* 2022; 19(7): 1193–1202.
6. Almeida LM, Lima B, Mota PC et al. Learning curve for transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung disease. *Pulmonology.* 2018; 24(1): 23–31.
7. Samhoury BF, Kanj AN, Chehab O et al. Outcomes for Elective Open and Thoracoscopic Surgical Lung Biopsies in the United States and Temporal Trends. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2022; 6(2): 87–97.
8. She S, Steinfors DP, Ing AJ et al. Transbronchial Cryobiopsy in Interstitial Lung Disease: Safety of a Standardized Procedure. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2020; 27(1): 36–41.
9. Strumilienė E, Gruslys V. Complications - based learning curve of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases. 2020; 56(S64): 1191.