

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ CU REACȚII ADVERSE SEVERE LA CORTICOTERAPIE- PREZENTARE DE CAZ

șef lucr. dr. *Milena Adina Man*¹, asist. dr. *Dana Alexandrescu*²

¹UMF Iuliu Hațieganu din Cluj-Napoca

²Universitatea Transilvania din Brașov, Facultatea de Medicină

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) remains the most common of the idiopathic interstitial pneumonias and portends a poor prognosis. The number of deaths related to IPF is nearly 14 times greater than those from asbestosis. The disease course in IPF is variable, with many patients remaining stable for long periods of time while a significant proportion experience exacerbations leading to respiratory failure and death. Traditional IPF pharmacotherapy has emphasized immunosuppression, but corticotherapy can have severe side effects.

Key-words: idiopathic pulmonary fibrosis, IPF, cortisone myopathy.

Introducere

Fibroza pulmonară reprezintă, modificarea ireversibilă a parenchimului pulmonar, care se deteriorează prin producerea excesivă de țesut conjunctiv. Este stadiul terminal a peste 200 de patologii pulmonare (afecțiunile pulmonare primare cât și deficiențele multiorganice, cu implicare pulmonară). Termenul de fibroză pulmonară idiopatică este rezervat doar cauzelor necunoscute, când se dezvoltă spontan și nu se evidențiază altă afecțiune.

Vom prezenta în continuare, cazul unui pacient de 53 de ani, BI, căsătorit, pensionar, cunoscut cu: cardiopatie ischemică nedureroasă, insuficiență cardiacă NYHA II, fibrilație atrială, bloc de ramură drept minor, HTA std. II clasa de risc C, diabet zaharat tip II, care se prezintă pentru: tuse seacă, dispnee progresivă cu scăderea toleranței la efort, astenie marcată. Simptomele au debutat insidios de aprox. 1 lună, cu accentuarea lor în ultima săptămână. Pacientul descrie prezența unei erupții eritematoase la nivelul gambelor, care însă nu poate fi obiectivată în momentul internării. La examenul obiectiv general se constată obezitate de grad II, TA 150/100 mm Hg, AV 85 băt/min, afebril, iar la examenul aparatului respirator se obiectivează prezența toracelui emfizematos, murmur vezicular cu expir prelungit, raluri crepitante bazal bilateral.

Biologic: ușor sindrom inflamator, limfopenie ușoară, hipertrigliceridemie, proteinemie, creșterea enzimelor hepatice (ASAT, ALAT moderat crescute).

Radiografia toracică evidențiază multiple opacități nodulare și lineare diseminate pe

ambele câmpuri pulmonare, în unele zone cu aspect de sticlă mată. Imaginea radiologică impune diagnosticul diferențial cu: pneumonii atipice (administrarea de antibiotice nu a ameliorat simptomatologia), pneumonii de hipersensibilitate (absența expunerii), infecțiile virale (absența simptomelor), sarcoidoză std. III, silicoză, expunere la citostatice (lipsa expunerii). (11) Aspectul CT pledează pentru fibroză pulmonară cu alveolită diseminată pe ambele câmpuri pulmonare. Se pune problema unei afecțiuni pulmonare idiopatice sau a unei boli de sistem. Se efectuează fibrobronhoscopia, care nu evidențiază semne de proces proliferativ. Biopsia bronșică evidențiază aspect de bronșită catarală (nespecifică), iar lavajul bronșioalveolar arată predominanța marcată a limfocitelor 52,9% (VN sub 13%). Alveolita limfocitară poate apărea în sarcoidoză (stadiul III, fără afectare mediastinală), în alveolita alergică extrinsecă (absența expunerii), tuberculoză (BAAR negativ), carcinomatoză (exclusă prin fibrobronhoscopie sau evidențierea tumorii primare), pneumoconioze (fără expunere profesională), colagenoză (pentru care s-au recoltat probe imunologice, cu rezultat normal).

Probele funcționale respiratorii evidențiază disfuncție ventilatorie restrictivă ușoară, VEMS scăzut cu 25%, fiind în discordanță cu dispneea marcată a pacientului și toleranța la efort. Factorul de transfer prin membrana alveolo-capilară, sever alterat, prin modificarea raportului ventilație/perfuzie (TLCO 33,1 %).

Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine este necesară biopsia pulmonară prin toracotomie (biopsia transbronșică având rezul-

tate neconcludente). Pacientul refuză toracotomia exploratorie pentru diagnosticul de certitudine. Având în vedere evoluția nefavorabilă se decide inițierea pulsterapieii cortizonice, 500 mg Metilprednisolon 3 zile, urmată de Prednison 1 mg/kgcorp/zi. Evoluția este favorabilă cu îmbunătățirea stării generale și netă ameliorare a dispneei. La o lună de tratament simptomele respiratorii s-au remis, dar pacientul acuză: mialgii, artralгии, scăderea forței musculare, mai ales la membrele inferioare, dificultăți de mers, cu debut insidios apărute după inițierea terapiei cortizonice. Radiografia de control evidențiază netă ameliorare a imaginilor radiologice, factorul de transfer mult ameliorat (TLCO 62,5%). Simptomele nou apărute, impun evaluare neurologică, care nu poate preciza etiologia, miopatie postcortizonică sau modificări în cadrul unei vasculite, având în vedere prezența în antecedente a leziunilor cutanate. Pentru elucidarea diagnosticului se decide efectuarea elastografiei și a biopsiei musculare. Diagnosticul pus a fost de polineuropatie senzitivă demielinizantă. La nivelul mușchiului vastus lateralis stâng nu se decelează activitate spontană patologică, potențialele de unitate motorie și traseul interferențial în limite normale (EMG normală). În concluzie consultul neurologic nu identifică modificări specifice de vasculită. În acest context considerăm miopatia, secundară terapiei cortizonice.

Reumatologul recomandă repetarea investigațiilor imunologie pentru susținerea diagnosticului unei vasculite sistemice (ANCA, Atc anti-MBG, Atc anti Jo1, Atc anti-Sclero 70) și asocierea Ciclofosfamidei cu reducerea treptată a dozelor de cortizon.

Statusul psihologic labil și patologia cardiacă asociată, determină solicitarea ambulanței. Pacientul este dus de urgență într-un serviciu de Medicină Internă. Prezența miopatiei și a sindromului Cushingoid iatrogen, secundar terapiei cortizonice (1 mg/kg corp) determină internistul să reducă brusc dozele de Prednison și să-l înlocuiască cu Medrol, cu ameliorarea simptomatologiei secundare (miopatie, scăderea forței musculare, dificultăți de mers). La revenirea în Serviciul de Pneumologie pentru continuarea terapiei cu Ciclofosfamidă, reevaluarea radiologică surprinde reapariția fibrozei pulmonare. În acest context, cu riscul apariției reacțiilor adverse, se impune reintroducerea

terapiei cortizonice (0,5 mg/kgcorp/zi) asociat terapiei cu Ciclofosfamidă. Evoluția clinică, radiologică și funcțională la 3 luni este favorabilă.

Discuții

Cauzele fibrozei pulmonare idiopatice rămân necunoscute. Afecțiunea se caracterizează prin dezvoltarea anormală de țesut conjunctiv în interstițiul pulmonar, asociat cu inflamația. Frecvent a fost asociată cu: fumatul, boala de reflux gastro-esofagian, afecțiuni autoimune, expuneri profesionale, infecții, mutații genetice, dar asocierea acestor patologii nu a fost întâlnită la toți pacienții.

Prevalența și incidența sunt estimate la 10-20 cazuri, respectiv 7-10 cazuri la 100.000 de persoane [4]. Această patologie este întâlnită mai frecvent la bărbații peste 50 de ani, albi, fără diferențe semnificative urban-rural [3, 6]. Cel mai precoce simptom este dispneea, persistentă peste 3 luni, cu debut insidios, agravată treptat. Examenul radiologic ridică suspiciunea de fibroză pulmonară. Diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică este unul de excludere (în lipsa evidenței altor patologii) chiar în prezența examenului histopatologic. Lavajul bronșiolo-alveolar identifică eozinofile și neutrofile, iar limfocitele sunt prezente doar în 10-20% din cazuri (răspunsul la corticoterapie este considerat mai bun în cazurile cu limfocitoză). Ac antinucleari ANA pot fi pozitivi, în 10-20% din cazuri (rar într-un titru ridicat peste 1/160). ANA pozitiv poate sugera și afectarea tisulară în cadrul unei boli de sistem, înfirmând diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică [11]. Pentru stabilirea unei terapii optime s-au făcut studii care compară loturi de pacienți tratați cu cortizon cu loturi martor. S-a observat după 3 luni de terapie cortizonică o îmbunătățire semnificativă. Cei care răspund la această terapie, pot rămâne în tratament cronic, pe Prednison, dar în doze progresiv scăzute.

Trebuie precizat că boala nu poate fi vindecată complet prin corticoterapie, dar speranța de viață poate fi prelungită până la 1-2 ani cu terapie de întreținere [12]. La pacienții ce asociază: diabet zaharat dezechilibrat, HTA, osteoporoză, ulcer peptic și la persoanele peste 70 de ani trebuie analizate în detaliu beneficiile și riscurile corticoterapiei [9].

Efectele adverse ale corticoterapiei ar putea fi diminuate, respectând câteva principii generale: inițierea terapiei să fie absolut necesară, timpul de administrare cât mai scurt, asocierea altor medicamente (anti-inflamatorii sau imunosupresoare), utilizarea dozelor minime eficiente, respectând sensibilitatea pacientului la glucocorticoizi. Experiența clinică a dovedit variații mari ale acestei sensibilități [7]. Unii pacienți dezvoltă efecte nedorite, chiar la doze standard și într-un timp foarte scurt (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, esofagită, gastrită, ulcer peptic, hemoragie digestivă, hipertensiune intracraniană, depresie, glaucom, cataractă, osteoporoză, necroza capului femural, miopatie, tulburări endocrine, falsă obezitate, erupții tegumentare, vasculită). Reacțiile adverse întâlnite în cazul nostru, miopatia, osteoporoza și Sindromul Cushing, au debutat consecutiv terapiei standard cu Prednison 1mg/kgcorp/zi în scurt timp de la inițierea ei (aproximativ 2 luni).

Osteoporoza, ca efect advers, se instalează mai frecvent la pacienții peste 65 ani, la consumatorii de alcool, sedentari, la cei cu patologie endocrină (afecțiuni ale tiroidei), hipocalcemie [10]. În acest caz, trebuie asociate preparate de calciu, minerale și o dietă echilibrată. Miopatia postcortizonică are un debut treptat, sub forma unei slăbiciuni musculare, mai intensă la nivelul membrelor inferioare și este asociată cu atrofia de fibre musculare (mai intensă la nivelul cvadricep-sului). După oprirea tratamentului se obține recuperarea forței musculare, dar necesită timp prelungit [5]. Prezența reacțiilor adverse la dozele mari de corticoterapie trebuie corect evaluată. La pacienții cu evoluție favorabilă a fibrozei este necesară continuarea terapiei cu un management adecvat al complicațiilor postterapeutice.

La cei la care nu se observă ameliorări, menținerea terapiei nu aduce beneficii. Noile concepții privind etiopatogenia fibrozelor pulmonare susțin rolul minim al inflamației cronice în progresia bolii. În această situație trebuie să evaluăm riscurile și beneficiile terapiei antiinflamatorii și obținerea celor mai bune rezultate pentru pacient.

La pacienții care nu răspund la Prednison, se poate adăuga Azatioprină/ Ciclofosfamidă. S-a dovedit în numeroase studii că terapia

unică cu Ciclofosfamidă nu este eficientă. Există și alte perspective de tratament, dar încă insuficient testate (inhibitori de citokine, proteine, antioxidanți, factor de creștere a fibroblastelor, inhibitori de leucocite, antibiotice, dietă) [12].

Evoluția favorabilă și supraviețuirea de lungă durată este mai probabilă la persoanele sub 50 de ani, la femei, simptome cu durată sub 1 lună, limfocite în lavaj, aspectul de sticlă mată identificat radiologic, răspunsul la corticoterapie după 3-6 luni [9]. Factorii de risc nefavorabili sunt: vârsta înaintată (peste 70 ani), funcția pulmonară deteriorată la prezentare, fibroză avansată [2].

Exacerbările fibrozei pulmonare reprezintă principala cauză de deces. Au fost raportate mai frecvent iarna [1,8]. Mortalitatea este în creștere [12], iar principala cauză de deces rămâne insuficiența respiratorie și apariția complicațiilor (afecțiuni cardiace și arteriale, infecții). Indiferent de prezența sau absența complicațiilor, media de supraviețuire după stabilirea diagnosticului de fibroză pulmonară idiopatică, este de 3 ani [2]. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 20-40% [4].

Concluzii

1. Efectele adverse ale corticoterapiei pot fi diminuate dacă se utilizează doze minime eficiente, pe o perioadă cât mai scurtă.

2. Unii pacienți dezvoltă efecte nedorite, chiar la doze standard și într-un timp foarte scurt, miopatia, osteoporoza și Sindromul Cushing, pot debuta la terapia standard cu Prednison 1mg/kgcorp/zi în scurt timp de la inițierea ei (aproximativ 2 luni).

3. În cadrul miopatiei postcortizonice se poate recupera în timp forța musculară prin oprirea tratamentului cortizonic.

4. Prezența reacțiilor adverse la dozele mari de corticoterapie trebuie corect evaluată pentru a putea avea beneficii reale în controlul fibrozelor interstițiale difuze.

Bibliografie:

1. Daniels C.E., Yi E.S., Ryu J.H. - Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2008, 32: 170-174.
2. Diaz J.I., Ouellette D.R. - Pulmonary Fibrosis, Idiopathic, 2009 Jun 30.

3. Evans R., Pérez F., Daniels C.E., Schroeder D.R., St. Sauver J., Thomas E. Hartman, Brian J. Bartholmai, Eunhee S. Yi, Jay H. Ryu. - Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*, 2010 Jan, 137(1): 129-37.
4. Gross Th.J., Hunninghake G.W. - Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <http://content.nejm.org/cgi/content/short/345/7/517>
5. Gayan-Ramirez G., Decramer M. - The effect of corticotherapy on respiratory. *Rev Mal Respir*, 1998 Feb 15, (1): 33-41.
6. Han M.K., Murray S., Fell C.D., Flaherty K.R., Toews G.B., Myers J., Colby T.V., Travis W.D., Kazerooni E.A., Gross B.H., Martinez F.J. - Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2008, 31: 1183-1188.
7. Longui C.A. - Glucocorticoids, side effects, sensitivity, receptor. *Pediatr. (Rio J)*, 2007, vol.83, n.5 07, 83(5Suppl): S163-171.
8. Olson A.L., Swigris J.J., Raghu G., Brown K.K. - Seasonal variation: mortality from pulmonary fibrosis is greatest in the winter *Chest*, 2010 Feb, 137(2): 495-6.
9. Olson A.L., Swigris J.J., Lezotte D.C., Norris J.M., Wilson C.G. and Brown K.K. - Mortality from Pulmonary Fibrosis Increased in the United States from 1992 to 2003, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, 176: 277-284.
10. Tresca A.J. - About.com Guide Steroid-Induced Osteoporosis Long-term use of prednisone could cost you the health of your bones. Updated May 21, 2005.
11. Talmadge E., King, J.R., Costabel U., Cordier J.-F., Dopico G.A., Du Bois R.M., Lynch D., Lynch J.P. III, Myers J., Panos R., Raghu G., David Schwartz D., Smith C.M. - Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, February 2000, Number 2, 161: 646-664.
12. Zisman D.A., Lynch J.P.III, Toews G.B, Kazerooni E.A., Flint A., Martinez F.J. - Cyclophosphamide in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis-A Prospective Study in Patients Who Failed To Respond to Corticosteroids *CHEST*, June 2000, vol. 117, no. 6: 1619-1626