

## Histološke karakteristike nespecifične intersticijske pneumonije

Zdravko Kosjerina<sup>1</sup>, Vesna Kosjerina Oštrić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Centar za patologiju

<sup>2</sup>Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Opšta pulmologija

### Apstrakt

Nespecifična intersticijska pneumonija je jedan od tipova idiopatskih intersticijskih pneumonija. Po definiciji, slučajevi sa nespecifičnom intersticijskom pneumonijom su oni koji ne mogu biti klasifikovani u bilo koji drugi tip intersticijskih pneumonija. Materijal za ispitivanje predstavlja 12 transbronhijalnih biopsija pluća. Količina, sastav i distribucija pojedinih ćelijskih elemenata su određivani semikvantitativno pri čemu su razlikovana 3 stepena intenziteta promena: oskudan, umeren i obilan.

Međualveolarne pregrade su bile najčešće umereno zadebljale (50% slučajeva) zbog prisustva inflamatornih ćelija i umnoženog veziva. Od upalnih ćelija najučestaliji i najobilniji su limfociti (4 puta obilni, 5 puta srednje obilni i 3 puta oskudni), slede plazma ćelije i makrofagi. Vezivo je u septama umnoženo 2 puta umereno, a 4 puta lako. U lumenu alveola su prisutni limfociti i makrofagi, a peribronhiolarno i perivaskularno najčešće oskudni infiltrati limfocita. Međualveolarne pregrade su najčešće umereno zadebljale usled prisustva hroničnih upalnih ćelija, među kojima dominiraju limfociti, kao i zbog lako do umereno umnoženog veziva. Limfociti uglavnom difuzno prožimaju septa. Nalaz na bronhiolama i krvnim sudovima je nespecifičan.

**Ključne reči:** intersticijska pneumonija, histologija, morfologija

### Uvod

Intersticijska pneumonija se javlja u više različitih oblika, pri čemu je bitno razlikovati oblike sa poznatim uzrokom od oblika koji spadaju u grupu idiopatskih intersticijskih pneumonija<sup>1</sup>. Najčešća klasifikacija intersticijskih pneumonija obuhvata sledeće entitete: uobičajena intersticijska pneumonija, nespecifična intersticijska pneumonija, respiratorni bronhiolitis, deskvamativna intersticijska pneumonija, organizirajuća pneumonija i akutna intersticijska pneumonija<sup>2</sup>. Anna Katzenstein je navedenoj klasifikaciji dodala novi oblik pneumonije: nespifičnu intersticijsku pneumoniju-NSIP<sup>3</sup>.

## Histological features of nonspecific interstitial pneumonia

Zdravko Kosjerina<sup>1</sup>, Vesna Kosjerina Oštrić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Lung Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Center for Pathology

<sup>2</sup>Institute for Lung Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Department of General Pulmonology

### Abstract

Nonspecific interstitial pneumonia is a type of idiopathic interstitial pneumonia. By definition, the cases of nonspecific interstitial pneumonia are those which cannot be classified as any other type of interstitial pneumonia. The Material of the investigation included 12 transbronchial biopsy lung samples. The quantity, structure and distribution of specific cellular elements were determined semiquantitatively, recognizing three levels of the lesions' intensity: mild/poor, moderate, and intense/abundant.

The interalveolar septa were most frequently moderately thickened (50% of the cases) due to the presence of inflammatory cells and multiplied connective. Of the inflammatory cells, lymphocytes were most common and greatest in quantity (abundant, moderate and poor in 4, 5, and 3 cases respectively), followed by plasma cells and macrophages. The septal connective was moderately and mildly multiplied in 2 and 4 cases respectively. The lumen of the alveoli was infiltrated by lymphocytes and macrophages, while poor peribronchial and perivascular lymphocyte infiltrates were most commonly found. The interalveolar septa were most frequently moderately thickened due to the presence of chronic inflammatory cells, predominantly lymphocytes, as well as to mildly-to-moderately multiplied connective. The lymphocytes usually permeated the septa diffusely. Bronchiolar and blood vessel findings were nonspecific.

**Key words:** interstitial pneumonia, histology, morphology

Kliničari često poistovećuju sve histološke oblike idiopatske intersticijalne pneumonije i dijagnostikuju ih kao idiopatsku uobičajenu intersticijsku pneumoniju – UIP<sup>1</sup>. UIP dovodi do progresivne plućne fibroze i u roku od 3 do 5 godina što rezultira smrću pacijenta. U cilju uspostavljanja pravilne dijagnoze patolog, pored histoloških karakteristika, treba da poznaje i kliničku sliku da bi sa sigurnošću mogao da razdvoji UIP od NSIP-a. Bitna odlika nespifične intersticijalne pneumonije je da u odnosu na UIP ima znatno bolju prognozu, sa odličnim stepenom preživljavanja i dobrim odgovorom na terapiju.

Najčešći klinički simptomi su kašalj, plitko disanje i dispnea. Simptomi nastaju postepeno i često se javljaju praćeni umorom i gubitkom težine.

Na nativnom rentgenološkom snimku promene su lokalizovane u donjim plućnim poljima i pretežno su simetrične i bilateralne. Česta su alveolarna zasenčenja uz zadebljanje intersticijuma.

Histološki nalaz kod nespifične intersticijalne pneumonije je vremenski uniforman, za razliku od nalaza kod UIP-a gde postoji vremenska heterogenost: stara fibroza, fibroblastični fokusi i normalno pluće<sup>4</sup>. Promene kod nespifične intersticijske pneumonije obuhvataju difuzne monomorfne upalne infiltrate lokalizovane u međualveolarnim pregradama. U pojedinim biopsijama promene su lokalizovane pretežno peribronhiolarno, dok je u drugim prisutan pleuritis. Ukoliko je prisutna, fibroza je blago izražena, a struktura pluća je očuvana.

Oblici nespifične intersticijske pneumonije sa manjim brojem inflamatornih ćelija u septama uglavnom imaju dobru prognozu. Pojava fibroze u septama pogoršava prognozu.

Cilj rada je detaljna analiza patološko-histoloških promena kod nespecifične intersticijske pneumonije u biopsijskom materijalu. U tom smislu osnovu rada čini analiza međualveolarnih pregrada i infiltrata u međualveolarnim pregradama, alveolarnog epitela i sadržaja u lumenu alveola, analiza bronhiola i sadržaja u njihovom lumenu, kao i analiza krvnih sudova.

### Materijal i metode

Materijal za ispitivanje predstavljaju transbronhijalne biopsije pluća uzete od 12 bolesnika, 11 (91.7%) muškaraca i jedne (8.3%) žene, starosti od 28 do 70 godina, prosečno 50.8 godina. Svi pacijenti su bili hospitalizovani na Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u periodu od 2006. do 2012. godine.

Uzeti materijal je profundovan 10% neutralnim formalinom. Iz fiksiranog materijala uzeti isecci tkiva su ukalupljeni u parafin, a parafinski rezovi bojani metodama HE i Mallory. Morfološka istraživanja su rađena svetlosnim mikroskopom tipa Olympus.

Količina, sastav i distribucija pojedinih ćelijskih elemenata su određivani semikvantitativno. U odnosu na količinu ćelijskih, odnosno vezivnih elemenata razlikovali smo tri stepena:

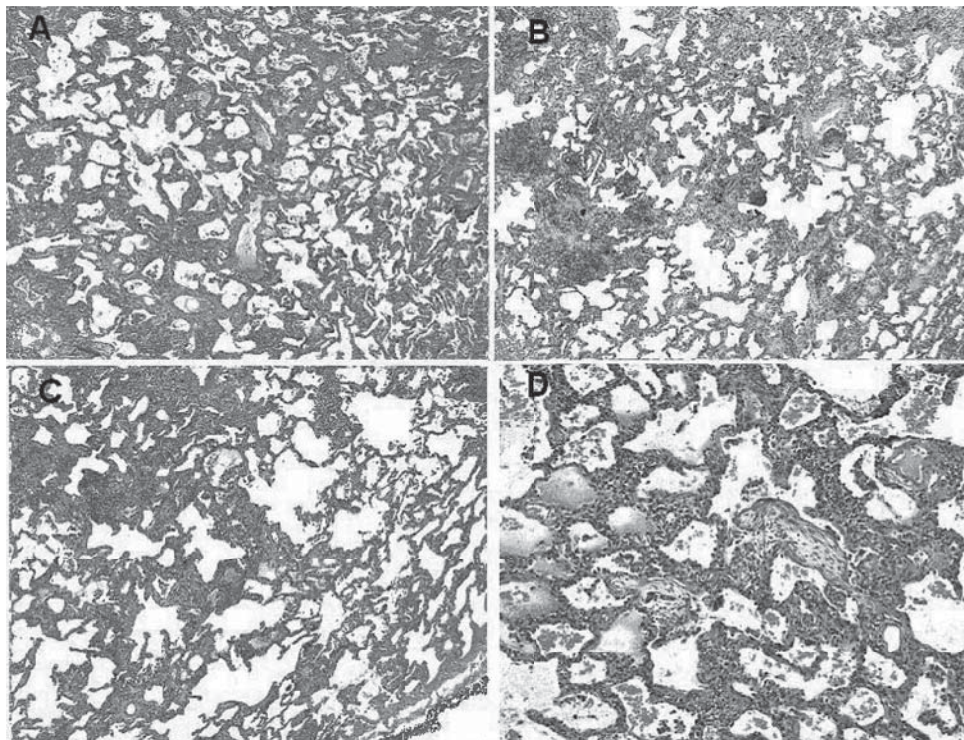
Oskudan (malo, lako)- kada su ćelijski i vezivni elementi umnoženi manje od 1/3 u odnosu na normalan nalaz.

Srednje obilan (umeren) nalaz- kada su ćelijski i vezivni elementi umnoženi više od 1/3, a manje od 1/2 u odnosu na normalan nalaz; i

Obilan (puno, jako)- kada su ćelijski i vezivni elementi umnoženi više od 1/2 u odnosu na normalan nalaz.

### Rezultati

Međualveolarne pregrade su u svim pregledanim biopsijama bile zadebljane: 2 (16.7%) puta u jakoj meri, 6 (50.0%) puta u srednjoj i 4 (33.3%) puta u lakoj meri (Slika 1A).



**Slika 1.** Histološke karakteristike nespecifične intersticijske pneumonije

(A: zadebljanje interalveolarnih septi, B: infiltrati u septama, C: fokalno prominentne alveolarne ćelije, D: vezivni pupoljak u lumenu alveola)

Infiltrati inflamatornih ćelija u međualveolarnim pregradama su u 3 (25.0%) slučajeva bili obilni, u 6 (50.0%) srednje obilni i 3 (25.0%) puta oskudni (Slika 1B).

Od inflamatornih ćelija u septama su najobilniji i najčešći limfociti. Ostali ćelijski i vezivni elementi lokalizovani u međualveolarnim septama su prikazani u Tabeli 1.:

	Obilan		Srednje obilan		Oskudan	
	No	%	No	%	No	%
Limfociti	4	33,3	5	41.7	3	25
Plazma ćelije	0	0	1	8.3	10	83.3
Makrofagi	0	0	1	8.3	11	91.7
Džinovske ćelije	0	0	0	0	1	8.3
Fibroblasti	0	0	0	0	10	83.3
Fibroцити	0	0	0	0	9	75
Vezivna vlakna	0	0	2	16.7	6	50
Atrakotični pigment	0	0	0	0	2	16.7

**Tabela 1.** Sastav inflamatornog infiltrata i vezivnih elemenata u septama

Alveolarne ćelije su u 9 (75%) pregledanih biopsija prominentne i kuboidalne i to fokalno, u 5 (41,7%) biopsija kuboidalne alveolarne ćelije oblažu alveolarne pregrade sa najgušćim upalnim infiltratima, a u 4 (33,3%) slučajeva izmenjene alveolarne ćelije oblažu alveolarne pregrade u kojima upalni infiltrati nisu prominentni (Slika 1C).

U lumenu alveola su nađeni brojni ćelijski elementi. U 8 (66,7%) biopsija ovi elementi su bili oskudni, a u 4 (33,3%) biopsije srednje obilni (Tabela 2.):

	Obilan		Srednje obilan		Oskudan	
	No	%	No	%	No	%
Limfociti	0	0	0	0	5	41.7
Plazma ćelije	0	0	0	0	1	8.3
Makrofagi	0	0	0	0	8	66.7
Odljuštene alveolarne ćelije	0	0	1	8.3	5	41.7
Fibrin	0	0	0	0	1	8.3
Hemosiderofagi	0	0	1	8.3	0	0
Pigmentofagi	0	0	0	0	3	25
Višejedarni makrofagi	0	0	0	0	1	8.3

**Tabela 2.** Sadržaj u lumenu alveola

U lumenu alveola u jednom (8,3%) slučaju je nađen pupoljak od mladog nespecifičnog granulacionog tkiva. Pupoljak se sastojao od oskudnih fibrocita, krvnih kapilara, limfocita, plazma ćelija i makrofaga, kao i od srednje obilanih fibroblasta i obilnog veziva (Slika 1D).

U lumenu bronhiola su nađeni nešto ređi ćelijski elementi. U 8 (67%) biopsija sadržaj je oskudan, u jednoj je obilan (8%), a u 3 (25%) biopsije nije bilo sadržaja u bronhiolama. Od ćelijskih elemenata u lumenu bronhiola nađeni su samo makrofagi. U svim pregledanim biopsijama širina lumena bronhiola je bila neizmenjena.

U Tabeli 3. su prikazani ćelijski i vezivni elementi u zidu bronhiola i peribronhiolarno:

	Puno		Umereno		Lako	
	No	%	No	%	No	%
Umnožen glatki mišić	0	0	0	0	1	8.3
Umnoženo vezivo	0	0	1	8.3	4	33.3
Upalni infiltrati	0	0	2	16.7	6	50
Limfociti	1	8.3	1	8.3	6	50
Plazma ćelije	0	0	0	0	1	8.3
Makrofagi	0	0	0	0	2	16.7

**Tabela 3.** Ćelijski i vezivni elementi u zidu bronhiola i peribronhiolarno

Kapilari lokalizovani u interalveolarnim septama su u tri (25%) biopsije imali lako proširen lumen i prominentne endotelne ćelije. U jednoj (8,3%) biopsiji u lumenu kapilara su nađeni megakariociti, a u 2 (16,7%) slučaja kapilari su bili prepunjeni eritrocitima. U 9 (75%) slučajeva broj kapilara u intralveolarnim septama je lako redukovano.

Zadebljanje zida i suženje lumena arteriola u alveolarnom tkivu pluća je nađeno u 3 biopsije, 2 (16,7%) puta u lakoj i jedanput (8,3%) u umerenom stepenu. U Tabeli 4. su prikazani ćelijski i vezivni elementi lokalizovani perivaskularno:

	Obilno		Umereno		Oskudno	
	No	%	No	%	No	%
Umnoženo vezivo	0	0	1	8.3	4	25
Inflamatorni infiltrati	0	0	1	8.3	10	83.3
Limfociti	0	0	1	8.3	1	8.3
Makrofagi	0	0	0	0	1	8.3

**Tabela 4.** Ćelijski i vezivni elementi lokalizovani perivaskularno



## Diskusija

Međualveolarne pregrade su u našem materijalu zadebljale u svim bipsijama i to najčešće u srednjoj meri. Zadebljanje je uslovljeno pojačanim inflamatornim infiltratima i umnoženim vezivom. Colby<sup>2</sup> analizira biopsiju pacijenata sa NSIP-om i nalazi difuzno zadebljanje intersticijuma sa lakom fibrozom pri čemu ne naglašava stepen zadebljanja septi.

U međualveolarnim pregradama smo najčešće našli srednje obilne upalne infiltrate. Travis<sup>4</sup> analizira 39 biopsija uzetih od pacijenata sa NSIP-om i nalazi laku do umerenu hroničnu inflamaciju u intersticijumu što je u skladu sa našim nalazima.

Od inflamatornih ćelija u našem materijalu najčešće su bili zastupljeni limfociti i to 3 puta oskudni, 5 puta srednje obilni i 4 puta obilni, slede makrofagi, a zatim plazma ćelije. Travis<sup>4</sup> u navedenim biopsijama najčešće nalazi limfocite i malo plazma ćelija. On ne spominje makrofage kao deo infiltrata u međualveolarnim pregradama. Katzenstein<sup>3</sup> analizira 31 biopsiju NSIP-a i nalazi upalne infiltrate u septama čiji se intenzitet kreće od lakog do umerenog kod 10 slučajeva i umerenog do jakog kod 21 slučaja. Infiltrat se sastoji od malih limfocita i malo plazma ćelija. Ovi nalazi su u skladu sa našim nalazima.

Pored inflamatornih ćelija u interalveolarnim pregradama su nađeni fibroblasti i fibrociti i to uvek oskudni, kao i vezivna vlakna (6 puta oskudno i 2 puta umereno umnožena). Colby<sup>2</sup> nalazi laku fibrozu bez razvijenih saćastih pluća, a Kim<sup>5</sup> analizira 8 slučajeva NSIP-a i u 2 slučaja nalazi jaku intersticijsku fibrozu. Travis<sup>4</sup> nalazi manje fokuse fibroze u jednom slučaju, a Katzenstein<sup>3</sup> u 16% slučajeva nalazi laku fibrozu u septama, dok Cottin<sup>6</sup> od 12 analiziranih biopsija kod dve nalazi značajnu fibrozu. Naši nalazi su u skladu sa nalazima Colbyja, Travisa i Katzenstein, dok nisu u skladu sa nalazima Cottina i Kima koji imaju znatno intenzivniji stepen intersticijske fibroze. U našem materijalu smo u septama našli antrakotični pigment (2 puta) i džinovske ćelije (jedanput) što navedeni autori ne opisuju.

U 2/3 naših biopsija, alveolarne ćelije pokazuju kuboidizaciju fokalnog karaktera nešto češće oblažući septa sa intenzivnijim upalnim infiltratima. Katzenstein<sup>3</sup> u 13% slučajeva nalazi znatnu hiperplaziju alveolarnog epitela dok ostali citirani autori ne opisuju ovakvu promenu. Naš nalaz nije u skladu sa nalazom Katzenstein jer mi imamo znatno veći broj slučajeva sa prominentnim alveolarnim ćelijama.

U lumenu alveola su u 2/3 slučajeva nađeni oskudni ćelijski elementi od kojih su najbrojniji makrofagi uključujući retke višejedarne makrofage, pigmentofage i siderofage, zatim odljuštene alveolarne ćelije, limfocite i retke plazma ćelije. Pored ćelijskih elemenata, u jednoj biopsiji je u lumenu alveola nađen fibrin, a jednu biopsiju karakteriše prisustvo vezivnog pupoljka koji u vidu odlivka ispunjava alveolu. Katzenstein<sup>3</sup> u 29% slučajeva nalazi prominenetnu fokalnu akumulaciju makrofaga u lumenu alveola. U nekim biopsijama, pored makrofaga, ona u alveolama opisuje retke limfocite i proteinski materijal, dok u 39% slučajeva nalazi vezivne pupoljke koje naziva fokalnom bronhiolitis obliterans organizirajućom pneumonijom (BOOP). Travis<sup>4</sup> u 58% biopsija nalazi vezivne pupoljke u alveolama od čega su u 29% slučajeva pupoljci prominentni. Colby<sup>2</sup> nalazi retke i neprominentne pupoljke u alveolama što naziva organizacijom u vazdušnim prostorima. Leslie<sup>1</sup> takođe opisuje organizaciju u alveolama ali ona nije promientna kao u infektivnim pneumonijama. Naši nalazi su u korelaciji sa nalazima Ane Katzenstein s tim da mi imamo više različitih elemenata u lumenu alveola, a ona ima brojnije makrofage. Travis, Colby i Lesli opisuju samo vezivne pupoljke u alveolama što smo i mi našli. U našem materijalu pupoljci su neprominenti kao što to opisuju Colby, Leslie i Katzenstein.

U lumenu bronhiola smo u 3/4 slučajeva našli oskudne ćelijske elemente i to isključivo makrofage. U zidu bronhiola je u jednoj biopsiji nađen umnožen glatki mišić, u 5 slučajeva peribronhiolarno umnoženo vezivo, dok su peribronhiolarni infiltrati limfocita nađeni u 8 biopsija, makrofagi u 2, a plazma ćelije u jednoj biopsiji. Katzenstein [3] u 45% biopsija nalazi naglašen upalni infiltrat lokalizovan oko bronhiola a građen od limfocita i nešto plazma ćelija. U 10% biopsija ona opisuje akutni bronhiolitis sa masom neutrofila u lumenu alveola. Travis<sup>4</sup> nalazi oskudne upalne peribronhiolarne infiltrate u retkim biopsijama. Ovi nalazi su u skladu sa našim nalazima s tim da mi imamo raznovrsnije ćelijske i vezivne elemente oko bronhiola. Akutni bronhiolitis nije karakteristika NSIP-a nego komplikacija koju u našem materijalu nismo imali.

Kapilari lokalizovani u interalveolarnim pregradama imaju lako proširen lumen u 3 biopsije. Endotelne ćelije su prominentne takođe u tri biopsije, dok su megakariociti u lumenu kapilara nađeni samo jedanput.

---

Perivaskularno su skoro u svim biopsijama nađeni umnoženi limfociti, a u 5 slučajeva i umnoženo vezivo. Katzenstein<sup>3</sup> u 6,5 % slučajeva nalazi plućnu hipertenziju, odnosno zadebljanje zida i suženje lumena kapilara. Mi smo samo u jednom slučaju (8,3%) imali ovakav nalaz. Ostali autori ne opisuju bilo kakve promene na kapilarima i arteriolama.

### **Zaključak**

Međualveolarne pregrade su kod NSIP-a uvek zadebljale, najčešće u srednjoj meri. Zadebljanje je uslovljeno pojačanim inflamatornim infiltratima i umnoženim vezivom. Upalni infiltrati su nađeni u međualveolarnim pregradama u svim biopsijama. Infiltrati su uglavnom difuzni, a najbrojniji su limfociti koji su najčešće srednje obilni i obilni. U lumenu alveola su oskudni ćelijski elementi među kojima dominiraju makrofagi. Peribronhiolarno i perivaskularno se nalaze oskudni upalni infiltrati sa dominacijom limfocita.

### **Literatura**

1. Leslie KO. Pathology of interstitial lung disease. Clin Chest Med, 2004; (25):657 – 703
2. Colby TV, Leslie KO. Interstitial lung disease and bronchiolitis. International congress of interantional academy of pathology, Nice, France, 1998.
3. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific Interstitial Pneumonia/Fibrosis. Am J Surg Pathol. 1994; 18(2):136-47.
4. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. Am J Surg Pathol. 2000;24(1):19-33.
5. Kim DS, Yoo B, Lee S, Kim EK, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Colby TV, Kitaichi M. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2002 19(2):121-7.
6. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in series of 12 patients. Ani J Respir Crit Care Med. 1998; 158(4): 1286-93

Autor za korespondenciju:  
Prof. dr Zdravko Kosjerina, patolog,  
Institut za plućne bolesti Vojvodine,  
Sremska Kamenica, Centar za patologiju