

## Idiopaatiline kopsufibroos – tänapäevased arusaamad

Ljudmilla Raudla<sup>1</sup>, Natalia Lapidus<sup>2</sup>, Elina Toim<sup>3</sup> –<sup>1</sup>Ida-Viru Keskhaigla, <sup>2</sup>Põhja-Eesti Regionaalhaigla, <sup>3</sup>Lääne-Tallinna Keskhaigla

idiopaatiline kopsufibroos, diagnoos, morfoloogiline leid, ravi, prognoos

**Idiopaatiline kopsufibroos (IKF)** ehk krüptogeenne fibroseeruv alveoliit (*idiopathic pulmonary fibrosis, cryptogenic fibrosing alveolitis*) on kroonilise kuluga kopsuhaigus, mida iseloomustab kopsu parenhümaalse koe põletik ja fibroos. Haiguse etioloogia ja patogenees ei ole täpselt teada, diagnostilised kriteeriumid on aga täpselt kokku lepitud. Kopsubiopsial iseloomustab IKFi hariliku interstitsiaalse pneumoonia tüüpi morfoloogiline leid. Haiguse anamnees, kliiniline pilt, röntgenoloogiline ja komputertomograafiline leid, bronhoalveolaar-lavaaž ja isegi lahtine kopsubiopsia ei ole haiguse diagnoosimiseks spetsiifilised. IKFi diagnoositakse sageli *per exclusionem*. IKF prognoos on halb ja elulemus madal. Raviefekt on sageli puudulik ja ravi tõhususe hindamine keeruline.

Haiguse kirjeldamiseks on erinevatel aegadel kasutatud erinevaid termineid, näiteks difuusne interstitsiaalne kopsufibroos, difuusne fibroseeriv alveoliit, organiseeruv interstitsiaalne pneumoonia, krooniline interstitsiaalne pneumoniit, idiopaatiline kopsufibroos ja krüptogeenne fibroseeruv alveoliit. Viimased kaks mõistet on kasutusel ka tänapäeval. Kehtiva rahvusvahelise kokkuleppe alusel on haiguse nimetuseks idiopaatiline kopsufibroos (1). Praeguseks on selge, et Hammoni ja Richi poolt esimesena kirjeldatud rapiidse kuluga kiiresti surmaga lõppev sündroom on täiesti teine haigus.

Esinemissagedus on 6–28 juhtu 100 000 inimese kohta. IKF on kõige sagedasem interstitsiaalne kopsuhaigus (2), mida esineb igas eas, sagedamini 50–60aastastel isikutel. Mehed ja naised haigestuvad võrdse sagedusega.

Etioloogia on teadmata. Haigust seostatakse keskkonnateguritega (asbest, räni, metalli- ja puidutolm), ravimitega (bleomütsiin, metotreksaat, tsüklofosfamiid, nitrofurantoiin, antidepressandid). Suitsetamist peetakse potentsiaalseks riskiteguriks. Oletatakse ka seost viiruste, geneetiliste ja immunoloogiliste teguritega (3).

### Diagnoosimine

Kõige sagedasem kaebus on hingeldus, millega võib kaasneda piinav vähese rögaeritusega köha. Samuti esinevad tavaliselt väsimus, palavik, higistamine ja kehakaalu langus. Kaebused on IKF korral mittespetsiifilised ja sarnased paljude teiste kopsuhaiguste puhul esinevatega. Väikesel osal haigetest on haiguse kulgu stabiilne, suuremal osal esineb progresseeruv õhupuuduse süvenemine ja kujuneb välja raske hingamispuudulikkus. Peaaegu kõikidel kaugelarenenud juhtudel on kopsude auskultatsioonil kuulda iseloomulikke krepiteerivaid räginaid inspiiriumis, ca 50% patsientidest kujunevad välja trummipulksõrmed (4, 5).

### Kopsude funktsionaalsed testid

Klassikaliselt esineb restriktiivne ventilatsioonihäire, vähenenud on kopsude totaalkapatsiteet (TLC) ning sellega proportsionaalselt forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht (FEV1) ja forsseeritud ekspiratoorne vitaalkapatsiteet (FVC). FEV1/FVC on normaalne või suurenenud. Süsinikmonooksiidi näitaja (DLCO) on tavaliselt vähenenud juba varem kui TLC (6).

Gaasivahetushäirete mehhanism IKF korral on jäänud vaieldavaks. Ühe hingamise DLCO on IKF korral peaaegu alati vähenenud ja kujutab endast kõige tundlikumat testi hingamisfunktsiooni hindamisel. DLCO suhteline vähenemine on tavaliselt suurem kui kopsumahu vähenemine. Süsinikmonooksiidi ülekande koefitsient KCO ehk CO ülekanne 1 liitri ventileeritud kopsu kohta on tavaliselt samuti alla normi, kuid üksikjuhtudel võib jääda ka normi piresse. Põhiline KCO langust põhjustav tegur on ilmselt fibrootilistest muutustest tingitud kopsude verevarustuse vähenemine. KCO vähenemine korreleerub IKF korral  $paO_2$  vähenemise ja kopsude vaskulaarse resistentsuse suurenemisega koormusel (7).

### Radioloogilised uuringud

Tavalisel kopsude otseülesvõttel on näha eba-korrapäraseid retikulaarseid või retikulonodulaarseid infiltraate, mis haaravad põhiliselt kopsude alavälju. Kaugelearenenud juhtudel võib näha kõrgjaid tsüste kopsude perifeersetes osades. Võib esineda mattklaasi tüüpi varjustust, kopsude maht võib olla vähenenud. Kui mattklaasi tüüpi varjustus on ülekaalus, on tegemist aktiivse põletikuga. Umbes 10% juhtudel on röntgenoloogiline leid normis. Samas esineb sageli röntgenoloogilisi muutusi patsientidel, kel kaebused puuduvad (8).

Kõrglahutuslik kompuutertomograafia (KT) on märksa tundlikum ja täpsem meetod kui tavaröntgen. KT kinnitab diagnoosi enam kui 50% juhtudest. Suurel osal (80–90%) esinevad KT-l ebaregulaarsed lineaarsed varjustused ja kopsukelme-alused kõrgjad tsüstid. Võib esineda mattklaasi tüüpi varjustust. Sel juhul on vastus glükokortikoidravile tõenäoliselt positiivne. Samas ei ole kopsude radioloogiline leid ja kopsufunktsiooni näitajad haiguse aktiivsuse indikaatoriteks. IKF korral on sageli positiivne tulemus kopsude isotoopuuringul gallium-67 abil. Suureks abiks on kopsude KT-uuring enne kirurgilist biopsiat, kuna KT-l on näha ka muutused mediastinaalsetes lümfisõlmedes ja pleuras, kust samuti saab võtta bioptaati (9).

### Bronhoalveolaarne lavaaž (BAL)

Ainult BALi-vedeliku uuringu alusel IKFi diagnoosida ei saa, kuid koos teiste uurimismeetoditega on saadud materjal suureks abiks diagnoosi kinnitamisel. 70–90% juhtudel on BALi-vedelikus polümorfonukleaarsete neutrofiilide arv suurenenud, samuti on suurenenud eosinofiilide arv ja 10–20% juhtudest lümfotsüütide arv. IKF puhul on BALi-vedelikus tüüpiliselt makrofaagide ülekaal. Ka infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia korral, samuti maligniteedi, hüpersensitiivse pneumoniidi, mitte-spetsiifilise interstiitsiaalse pneumoonia (NSIP) ja sarkoidoosi korral on selline leid tüüpiline (10).

### Transbronhiaalne biopsia

Transbronhiaalset biopsiat võib kasutada diagnoosi kinnitamiseks, kuid kuna selle meetodiga saadav bioptaat on mõõtetelt väga väike, on tulemus sageli negatiivne. Kui transbronhiaalse bioptaadi histoloogilise ja mikrobioloogilise uuringu järel on diagnoos endiselt ebaselge, on näidustatud kopsubiopsia kas torakoskoopial või ka lahtine kopsubiopsia.

### Kirurgiline kopsubiopsia (lahtine ja torakoskoopiline kopsubiopsia)

Nende uurimismeetodite osatähtsus on vaieldav. Kuna IKF korral on muutused kopsudes koldelised, tuleb võtta arvukalt bioptaate rohkem kui ühest kopsusagarast, kuid ka see ei taga alati diagnoosimiseks ja haiguse prognoosi hindamiseks vajalikku infot. Carrington jt täheldasid halba prognoosi juhul, kui esines ulatuslik fibroos (11). Travis jt leidsid, et prognoos on halb juhul, kui esinevad kõrgjad tsüstid ja tihke fibroos rohkem kui 60% ulatuses kogu bioptaadist (11). Samas võib sarnane morfoloogiline leid esineda ka teiste haiguste, näiteks kollageenhaiguste, ravimist indutseeritud pneumoniidi, kiirituspneumoniidi ja pneumokonioosi korral. Viimasel ajal on torakoskoopiline kopsubiopsia asendamas lahtist, kuna uuringu diagnostiline väärtus on niisama suur, kuid ta on patsiendile märksa vähem traumeeriv

ja odavam. Sageli ei pea pulmonoloogid vajalikuks suunata haiget kirurgilisele kopsubiopsiale, kuna nende arvates on olemas piisavalt kindlad diagnostilised kriteeriumid (11, 12).

ATS (*American Thoracic Society*) ja ERS (*European Respiratory Society*) konsensuse alusel (1) võib IKFi diagnoosida, kui on täidetud kõik põhikriteeriumid ja vähemalt kolm neljast täiendavast diagnostilisest kriteeriumist (vt tabel 1).

## Mikroskoopiline leid

IKF korral on tüüpiline hariliku interstitsiaalse pneumoonia tüüpi (*UIP pattern*) morfoloogiline leid (vt foto 1 ja 2). Seda iseloomustab kopsude koldeline haaratus fibroosist (geograafiline heterogeensus) ja erinevas arengustadiumis fibrootiliste muutuste esinemine (ajaline ehk temporaalne heterogeensus). Fibroos on rohkem väljendunud pleura ja pleuraalsete septide läheduses, kus on enam ka kärgjaid muutusi. Sügavamad kopsukoe piirkonnad on fibroosist vähem haaratud. Võib esineda kroonilist interstitsiaalset põletikku. Fibroosi ajalist heterogeensusust väljendab nii noortest fibroblastidest koosnevate kui ka vanadest väljakujunenud fibrootilistest muutustest koosnevate kollete koosinemine. Sageli sopsituvad fibroblastide kolded kopsude õhuteede valendikku. Sellised kolded ei ole UIP suhtes

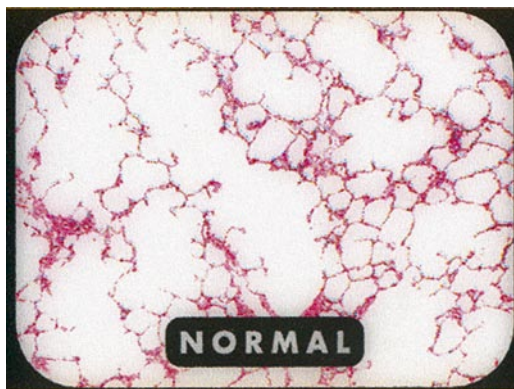


Foto 1. Normaalne kopsukude.

Tabel 1. IKF diagnostilised kriteeriumid

### Põhikriteeriumid:

- teiste teadaolevate interstitsiaalseid kopsukahjustusi põhjustavate haiguste välistamine (nt süsteemsed sidekoehaigused, ravimpneumoniit jmt);
- restriktivset tüüpi kopsufunktsiooni häirete esinemine (vähenenud vitaalkapatsiteet koos tõusnud FEV1/FVC suhtega), muutused veregaaside näitajates (paO<sub>2</sub> ja DLCO vähenemine);
- KT-uringul bibasilaarsed retikulaarsed muutused koos vähesel määral mattklaasi-tüüpi varjustusega;
- transbronhiaalses kopsubiopstaadis või BALi-vedelikus ei esine mõne muu haiguse diagnoosi kinnitavat leidu.

### Lisakriteeriumid:

- vanus üle 50 aasta;
- haiguse kestus vähemalt 3 kuud;
- muude põhjustega seletamatu aeglaselt tekkinud õhupuudustunne;
- bibasilaarsed inspiratoorsed krepiitatsioonid.

patognoomilised, kuid nende esinemine on vajalik kindlaks IKF diagnoosimiseks.

Kahjustusele on iseloomulik lümfotsüütide ja plasmarakkudest koosnev interstitsiaalne põletikuline infiltraat, samuti intraalveolaarne makrofaage ning vähesel arvul neutrofiile ja eosinofiile sisaldav infiltraat. Põletikuline infiltraat on suhteliselt õrn ja seotud bronhiepiteeli läheduses paiknevate tsüstiliste alade (kärgjas fibroos, ingl *honeycombing fibrosis*) tekkega (13).

## Ravi

Tõhusat IKFi ravi pole siiani leitud. On tehtud hulgaliselt ravimiuringuid glükokortikosteroididega või kombineeritud neid erinevate tsütotoksiliste ainetega, kuid nende tõhusust rando-

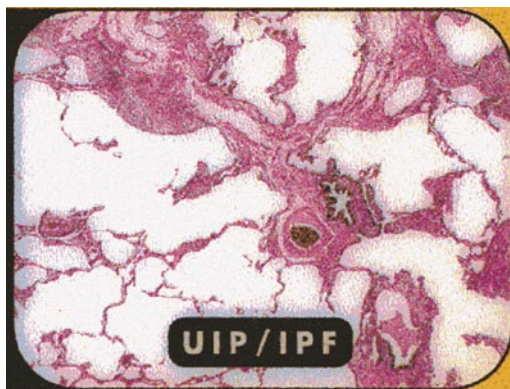


Foto 2. Hariliku interstitsiaalse pneumoonia tüüpi muutused kopsukoes – geograafiline ja ajaline heterogeensus.

miseeritud platseebokontrollitud uuringutes ei ole õnnestunud kinnitada. Praegusaegse ravi ebaefektiivsus ja selle tõsised kõrvaltoimed valmistavad kliinistidele suurt peavalu.

Viimasel ajal saadud näiliselt vastuolulisi ravitulemusi aitavad mõista edusammud haiguse patogeneesi ja patoloogia mõistmisel ning see võimaldab uurijatel jätkata erinevate patsiendirühmade jaoks sobilike ravivõimaluste otsinguid. Lähtudes eeldusest, et krooniline põletik, mida IKF patogeneesis peetakse põhiliseks, tekitab koekahjustust ja fibroosi, on IKF valikravimiks viimase 40 aasta vältel olnud glükokortikosteroidid. Need on võimsad põletikuvastased ained, mis pidurdavad paljude põletikku tekitavate tsütokiinide (millest osa soodustab fibroosi) sünteesi. Glükokortikoidid redutseerivad proteaaside, sealhulgas metalloproteaaside sünteesi. Suured annused põhjustavad lümfootsüütide hukku ja pidurdavad neutrofiilide funktsioneerimist (14).

Samal ajal ei ole ravimiuuringud glükokortikoidide efektiivsust platseeboga võrreldes kinnitanud. Kahes randomiseeritud uuringus ei leitud erinevust IKF ravimisel suurte ja väikeste glükokortikoidiannustega; ühes uuringus leiti, et suures annuses pidurdavad glükokortikoidid märgatavalt neutrofiilset alveoliiti IKF korral. Üldiselt on uurijad järeldanud, et piisavalt veenvaid tõendeid glükokortikoidide tõhususe kohta IKF ravis ei ole (15).

Flaherty jt uurisid suurte glükokortikoidiannuste potentsiaalset kasu ja riski IKF korral. Oma uuringus jõudsid nad järeldusele, et glükokortikoidravi on olulises seoses patsientide suremusega: neil patsientidel, kellel oli glükokortikoidravile positiivne vastus või kellel haigus püsis stabiilne, oli elulemus oluliselt parem võrreldes nendega, kellel vastus glükokortikoidravile puudus (16). Kas see peegeldab glükokortikoidide tõhusust IKF ravis või oli lihtsalt tegemist kergemate haigusjuhtudega, vajab veel edasist uurimist. Viimase sajandi jooksul on glükokortikoidide kasutamine muutnud paljusid meditsiinivaldkondi, kuid nende

tõsiste kõrvaltoimete tõttu on viimasel ajal sageli diskuteeritud nende kasutamise otstarbekuse üle juhtudel, kui nende tõhususe kohta puuduvad veenvad uuringutepõhised tõendid (17).

Vastuolulised tulemused põletikuvastaste ainetega ravimisel on sundinud teadlasi otsima alternatiivseid ravivõimalusi. Jätkuvalt on nii arstidele kui ka patsientidele probleemiks, et siiani pole olemas IKFi uuringutepõhiselt tõestatud efektiivset ravi ning uuringutulemused otsustamaks glükokortikoidravi näidustuste ja raviefektiivsuse üle on siiani ebakindlad.

**Kombineeritud ravi.** Praegu kasutatakse IKF ravis kas ainult glükokortikoide või nende kombinatsioone koos immunosuppressantide ja tsütotoksiliste ainetega. ATSi ravijuhendis soovitatakse esmavalikuna kasutada prednisolooni koos azatiopriini või tsüklofosfamiidiga (1).

Randomiseeritud ravimiuuringus võrreldi 43 IKF-patsiendil suures annuses (60 mg päevas) prednisolooni kombinatsiooniga, kus manustati tsüklofosfamiidi ühel päeval ja prednisolooni 20 mg järgmisel päeval. Elulemus kahe rühma vahel ei olnud statistiliselt erinev. Küsimusi tekitas ka uuringumetoodika: kas uuringusse oli võetud ka süsteemse sidekoehaigusega patsiente ja kas erinevates rühmades polnud haiguse raskusaste mitte liiga erinev, sest hingamise funktsionaalsete näitajate erinevus kahe rühma vahel oli suur. Lisaks esines tsüklofosfamiidi saanud patsientidel tõsiseid kõrvaltoimeid (18).

Edasiste uuringute käigus selgus, et tsüklofosfamiidi kasutamine juhtudel, kui vastus glükokortikoidravile puudub või esineb tõsiseid kõrvaltoimeid glükokortikoidi foonil, on piiratud efektiivsusega. Sageli komplitseerivad tsüklofosfamiidi kasutamist tõsised kõrvaltoimed. Raghu jt tegid 27 äsja diagnoositud IKFiga patsiendi prospektiivse topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrollitud uuringu võrdlemaks prednisolooni (1,5 mg/kg/päevas, kuid mitte üle 100 mg/päevas 2 nädala vältel, edasi annust vähendades kuni 20 mg/päevas) ja azatiopriini

(3 mg/kg/päevas, max 200 mg/päevas) prednisolooni ja platseebo kombinatsiooniga. 9aastase jälgimisperioodi vältel oli trend paremale elulemusele azatiopriini-rühmas. Lisaks osutus azatiopriin ohutuks ja hästi talutavaks. Saadud tulemused lubavad arvata, et prednisolooni kombinatsioon azatiopriiniga võib olla tõhusam kui ainult prednisoloon. Olemasolevad andmed ei toeta tsüklofosfamidi, tsüklosporiini ja muude immunosupressiivsete ravimite kasutamist IKF esmaravis (19).

**Antifibrootiline ravi.** Praegusel ajal otsitakse ravimeid, mis takistaksid või pidurdaksid IKF korral fibroosi teket ja selle arengut kopsukoos. Kolhitsiin takistab fibronektiini vabanemist ja alveolaarsetest makrofaagidest kasvufaktori vabanemist. Ta pidurdab rakkude replikatsiooni, sidudes tubuliini ja tõenäoliselt toimib tsütokiinide vabanemisele polümorfonukleaarsetest rakkudest.

Douglase jt uuringurühmas oli 26 patsienti. Neist 12 said raviks suures annuses prednisolooni (min 60 mg päevas, annust vähendati järk-järgult) ja 14 patsienti kolhitsiini (0,6–1,2 mg päevas). Statistiliselt olulist erinevust kopsufunktsiooni halvenemise ja elulemuse lühenemise suunas ei leitud, ka ei pidurdanud kumbki ravi haiguse progresseerumist. Autorid järeldasid, et kolhitsiiniga ravil ei ole olulist paremust võrreldes ilma ravita jätmisega (20).

IKF korral on uuritud ka antifibrootilist ainet interferoon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). IFN- $\gamma$  reguleerib valkude sünteesi ja proliferatsiooni nii makrofaagides kui

ka fibroblastides. Ziesche jt ravisid haigeid kahes rühmas: prednisoloon 7,5 mg/p + IFN- $\gamma$  (200  $\mu$ g nahaalusi 3x nädalas) *versus* ainult prednisoloon. 12kuulise ravi järel oli oluliselt paranenud nende haigete üldseisund, kes eelnevalt ainult prednisoloonravile ei reageerinud (21). Uuringu teises staadiumis paranes oluliselt IFN- $\gamma$  saanud patsientide kopsufunktsioon. Uuringu kolmandas mitmekeskuselises randomiseeritud topetpimedas platseebokontrollitud faasis hinnati IFN- $\gamma$  1b tõhusust ja ohutust 330 IKF-patsiendil. 48nädalase ravi järel IFN- $\gamma$ 1b-ga oli haigetel vähenenud düspnoe, FVC püsis stabiilsena ja nende elulemus oli parem. Ka oli IFN- $\gamma$  hästi talutatav (22).

Pirfenidoon on uus antifibrootiline aine, mis inhibeerib *in vitro* profibrootiliste tsütokiinide stimuleerivat efekti inimese kopsukoe fibroblastidele. Pirfenidooni katsetati 54 kaugelearenenud IKF juhul. Kopsufunktsiooni näitajad neil haigetel paranesid ja ravim oli hästi talutatav (23).

Kuigi IKF prognoos on jäänud halvaks, tasub haiguse progresseerumise aeglustamiseks siiski kasutada erinevaid vahendeid.

**Prognoos** on IKF korral halb. Keskmine elulemus haiguse diagnoosimisest alates on 2–3 aastat, viie aasta elulemus ainult 50% (4). IKF-le soodsad prognostilised kriteeriumid on haiguse algus nooremas eas, sümptomite lühem kestus, vähesed röntgenoloogilised kopsumuutused, vähem tõsine DLCO muutus. Prognoos on kõige parem, kui haigus allub glükokortikoidravile, kuid kahjuks esineb seda harva.

#### Kirjandus

1. American Thoracic Society. European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;16:646–64.
2. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967–72.
3. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environment exposure to dust. BMJ 1990;301:1015–7.
4. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. Thorax 1980;35:171–80.
5. Raghu G, Mageto Yn, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. Chest 1999;116:1168–74.
6. Keogh BA, Crystal RG. Clinical significance of pulmonary function tests. Chest 1980;78:856–68.

7. Agustí AGD, Roca J, Gea J, et al. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:219–25.
8. Koss M. Pathology of idiopathic interstitial pneumonias. In: Moran C, Mullick FG, Rosai J, eds. *Diagnostic surgical pathology*. Milan: National Cancer Institute; 2001.
9. Padley SP, Hansell DM, Flower CD, Jennings P. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol* 1991;44:227–31.
10. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:169–202.
11. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, duBois RM, Hansell DM, Nichol AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004;125:522–6.
12. Harman DL, Mylet D, Gaither JG, et al. Comparison of thoracoscopic lung biopsy with open lung biopsy in diffuse interstitial lung disorders. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:A750.
13. Thurlbeck WM, Churg AM. *Pathology of the lung*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc. 1995.
14. Selman M, King TE JR, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136–51.
15. Richeldi L, Ferrara G, Davies H, Fabbri LM. Corticosteroids for IPF: a systematic review. *The American Thoracic Society International Conference*; 2001 May 28–23; San Francisco, California. Abstracts book; A25; Poster 307.
16. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110:278–82.
17. Michaelson JE, Aguayo SM, Roman J. Idiopathic pulmonary fibrosis: a practical approach for diagnosis and management. *Chest* 2000;118:788–94.
18. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, et al. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280–8.
19. Raghu G, DePaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:291–6.
20. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:220–5.
21. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999;341:1264–9.
22. Ron M du Bois, Costabel U, Colby TV, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and dilemmas. An evening symposium held during ERS 2003 Annual Congress, September 30, 2003, Vienna, Austria.
23. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1061–9.

## Summary

### Idiopathic pulmonary fibrosis – current concepts

Interstitial lung fibrosis/cryptogenic fibrosing alveolitis is a chronic progressive lung disorder characterized by interstitial inflammation and fibrosis of the lung parenchyma. The etiology and pathogenesis are unknown. The role of occult environmental agents in development of IPF has remained unclear. IPF carries a 50% 5 yr survival rate. The diagnosis of IPF is difficult, being often a diagnosis of exclusion. There are major and minor

diagnostic criteria. Clinical symptoms, X-ray, CT-scan, BAL, and often even open lung biopsy are not specific for the diagnosis. The prognosis of IPF is poor and the survival rate is low. The effect of treatment is often insufficient and assessment of its efficacy is complicated.

lapidusfamily@hotmail.com