

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY "VICTOR  
BABEȘ" TIMIȘOARA  
UNIVERSITY OF MEDICINE  
Department XIII**

**TĂȚAR (MANOLESCU) DIANA LUMINIȚA**



**PHD THESIS SUMMARY  
THE CONTRIBUTION OF IMAGISTICS TO THE DIAGNOSIS  
OF THE INTERSTITIAL LUNG DISEASE**

Scientific leader  
**PROF. UNIV. DR. TUDORACHE VOICU**

**Timișoara**

**2019**

**Keywords:** interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, lung ultrasound, high resolution computed tomography, scoring system.

## **INTRODUCTION**

Interstitial lung diseases are a particularly complex problem generated by the diversity of the pathological entities that make up this group. Although individual these entities have a low prevalence being considered rare diseases, together they represent a significant component of pulmonary medical practice. Over 200 pathological conditions can affect the pulmonary interstitium, often with similar manifestations, generate diagnostic and treatment difficulties that frequently require a multidisciplinary approach to the cases.

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common form of idiopathic interstitial lung diseases and has the worse prognosis, with an average survive of 3-5 years. Significant progress has been made in understanding the pathogenic mechanisms, defining diagnostic criteria and developing effective medication for IPF treatment over the last decade.

Personal motivation in choosing interstitial lung disease, focusing on idiopathic pulmonary fibrosis, as a research topic resulted from the need to study the contribution of the radiologist in the evaluation and monitoring of this pathology, given the central role of the imaging assessment. Moreover, I wanted to investigate the possibility of imaging monitoring of these patients by non-irradiating methods, such as lung ultrasound, as an integrative part of the radiological evaluation.

## **MAIN SCIENTIFIC OBJECTIVES OF THE STUDY**

1. Quantifying the radiological degree of severity of IPF by introducing a semi-quantitative HRCT visual score "6 lobes".
2. Mapping the presence and extent of fibrotic interstitial syndrome, as an expression of IPF, using a non-irradiating method – lung ultrasound (LUS).
3. Correlating the extent and severity of IPF between the two imaging methods: HRCT and LUS, in order to assess the reliability and accuracy of the non-irradiating ultrasound method, as a method of monitoring the patient with IPF.

## **SECONDARY SCIENTIFIC OBJECTIVES**

Through the secondary objectives the purpose was to achieve a complex clinical-radiological integration. These objectives were intended as a continuation of the main objectives and created the prerequisites for studying their use in current clinical practice, in order to provide a better management of the patient with IPF. I summarize here:

- integrating HRCT and LUS imaging score with functional respiratory parameters, with the GAP clinical score of severity and mortality prediction and with the mMRC dyspnea score
- correlation of imagistic mapping of fibrotic extension with pulmonary auscultation, as an essential part in the clinical evaluation of the patient with IPF.

## **MATERIALS AND METHODS**

The current study is longitudinal, observational, conducted between May 2016 - January 2018, carried out in the Clinical Hospital of Infectious Diseases and Pulmonology "Dr. Victor Babes", Timișoara. It describes a consecutive group of patients with a presumptive diagnosis of ILD, referred to the Pulmonology Clinic to establish a positive diagnosis of IPF and to be included in the national anti-fibrotic treatment program.

The main inclusion criteria were the diagnosis of IPF according to the ATS / ERS guidelines: (1) pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) on HRCT in the absence of lung biopsy, or (2) pattern of possible UIP on HRCT and a lung biopsy with a pattern of typical UIP or probable UIP. The identification of a secondary cause of ILD resulted in the exclusion of patients from the studied group. Demographic, clinical data, functional lung assessment and imagistic investigations of HRCT and LUS were collected. HRCT images were quantified using a semi-quantitative score adapted to assess the extent and severity of fibrotic interstitial lesions. By introducing a "six lobes" HRCT fibrotic score, an exact mapping of both lung fields was performed, maintaining the equitable distribution of pulmonary volumetric distribution.

The use of a reduced "12 zone" protocol for LUS examination, allowed a focused examination of the pulmonary parenchyma and an accurate mapping of the extent of pulmonary fibrosis. Mortality estimation at the time of diagnosis was based on the validated prognostic model, ILD-GAP score.

## **Statistical analysis**

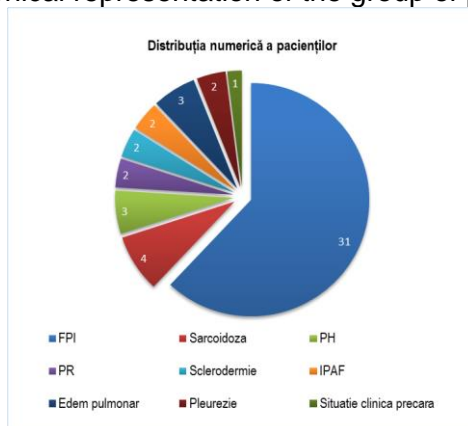
In this consecutive population study, data were collected and analyzed using SPSS v.17 (Spss Inc, Chicago, IL, USA). They were presented as: mean  $\pm$  standard deviation (std. deviation) for numerical variables with gaussian distribution; median (interquartile range) for numerical variables with non-parametric distribution; the absolute number or percentages for the categorical variables. For the evaluation of the significance between the groups we used: parametric unpaired t test (numerical variables with gaussian distribution, two groups); Mann-Whitney U test (numerical variables with non-parametric distribution, two groups); ANOVA test (numerical variables with gaussian distribution, more than two groups); Kruskal-Wallis test (numerical variables with non-parametric distribution, more than two groups). The distribution type of the

numerical variables was evaluated using the Shapiro and Wilk tests (the non-parametric distribution was assumed if the p-value was  $<0.05$ ). The continuous association between variables was evaluated using the Spearman correlation coefficient. In order to evaluate the possibility of predicting a dichotomous result based on a continuous variable, analyses of the operating characteristics of the receiver were performed. The best diagnostic threshold was found according to Youden's method. For the statistical estimation of all the results of this study, the significance threshold  $p < 0.05$  corresponding to a precise statistics of 95% is used, respectively with  $p < 0.001$  for an extreme statistical difference.

## RESULTS

Between May 2016 and January 2018, 50 patients presented to the clinic with the presumptive diagnosis of diffuse interstitial lung disease (ILD). Following the clinical and serological analyses, the anamnestic questionnaire and the consensus of the multidisciplinary team, 13 patients were excluded based on the ATS / ERS diagnostic criteria (presented in the material and method chapter), having a secondary cause of ILD. The graphical representation of the lot is illustrated in Figure 32.

Figure 32. Graphical representation of the group of patients with ILD



Of the 31 included patients, 24 (77.4%) had a typical UIP pattern on HRCT scan, with sub-pleural reticulation, traction bronchiectasis and honeycombing lesions, in a basal distribution. All patients were Caucasian. The study group consisted of 20 men (64.5%) and 11 women (35.5%), showing the predominance of IPF in men, the data being consistent with those in the literature.

Respiratory function at the time of diagnosis was evaluated by spirometry and by DLCO assessment (Table 15).

Table 15. Respiratory functional characteristics of the group with IPF.

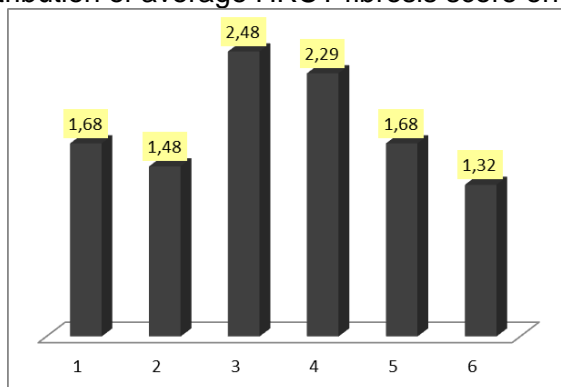
Functional parameters	Mean and deviation std.
FVC %	76.20 ± 17.11
FEV1 %	79.80 ± 16.92
FVC, liters	2.52 ± 0.78
FEV1, liters	2.10 ± 0.60
FEV1 / FVC (%)	83.31 ± 5.09
DLCO %	50.34 ± 16.20
DLCO revised ml/min/mmHg	12.13 ± 4.18

From the point of view of the DLCO evaluation at the time of diagnosis, 7 patients (22.6%) had a severe decrease condition, with a DLCO value  $\leq 35\%$ , respectively a moderate decrease in 8 patients (25.8%), with a DLCO between 36 - 50%. Half of the patients of IPF group, 16 patients (51.6%), had a mild to moderate reduction of DLCO, which did not exceed 50% of the predicted value.

Using the semi-quantitative method (detailed in the chapter Material and method) an interstitial HRCT fibrotic score was assessed in each patient, by quantifying the presence and extent of reticulation and honeycombing lesions in each lobe. These ranged from 0 - normal situation, to maximum 5 - reticulation and honeycombing ( $> 75\%$  of the lob).

Quantification of HRCT images based on the "six lobes" system, in which the lingula was assessed as an individual lobe to maintain the distribution of the volumetric representation, generated an average HRCT fibrotic score of  $10.94 \pm 4.70$  (Figure 41).

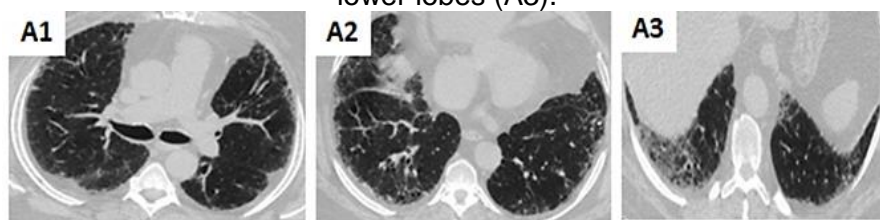
Figure 41. Distribution of average HRCT fibrosis score on each six lobes.



Seven patients (22.4%) had a mild form of IPF without honeycombing, with a maximum HRCT fibrotic score  $\leq 6$  points. According to the ATS / ERS criteria,

these patients presented a pattern of possible UIP on HRCT examination (Figure 42).

Figure 42. Mild form of IPF (HRCT score  $\leq 6$  points). Axial sections at the level of the upper lobes (A1), right middle lobe (RML) and lingula (A2), respectively the lower lobes (A3).



The majority of the patients (77.6%) in the IPF group had typical changes of UIP, with sub-pleural reticulation and honeycombing (figure 43). The patients distribution according to the HRCT fibrotic score is illustrated in table 19.

Figure 43. Moderate form of IPF (B1 - B3), HRCT score 7-13 points. Severe form of IPF (C1 - C3), HRCT score  $\geq 14$  points.

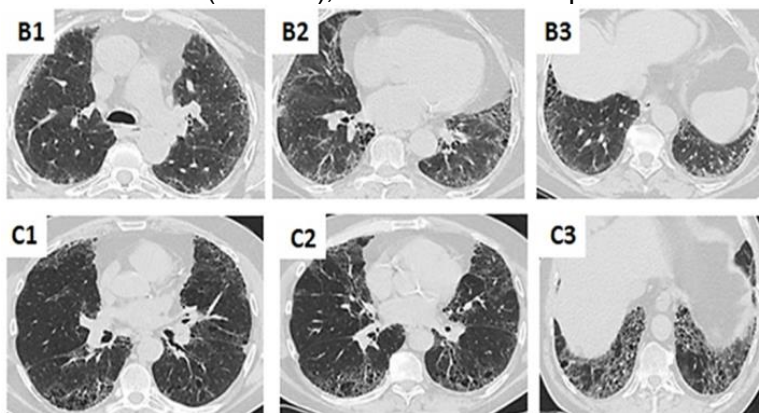


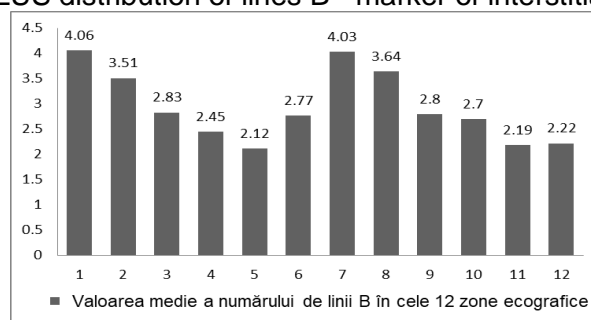
Table 19. Distribution of patients by HRCT severity classes.

HRCT fibrosis score	Light	Moderate	Severe
	$\leq 6$ points	7 - 13 points	$\geq 14$ points
Patients, (n)	7	13	11

Patients, (%)	22,4	42	35,4
---------------	------	----	------

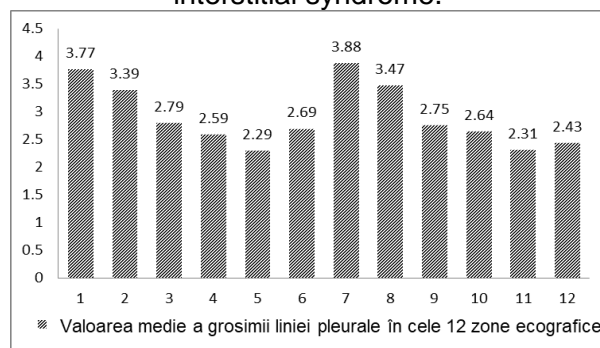
Following the LUS evaluation, according to the "12 zone" protocol, a total number of 1.097 B lines were identified and quantified (per study group), as a characteristic lesion pattern of interstitial lung syndrome. In the case of the distribution map in specific lung zones, a larger number of lines B was appreciated in lung zones L1 - L2, with an average value of 4.06 respectively 3.51 and in L7 - L8 with an average values of 4.03 and 3.64. Regarding the distribution, these zones correspond to the anatomical areas of right lower lobe (RLL) and left lower lobe (LLL), as illustrated in Figure 45.

Figure 45. LUS distribution of lines B - marker of interstitial syndrome.



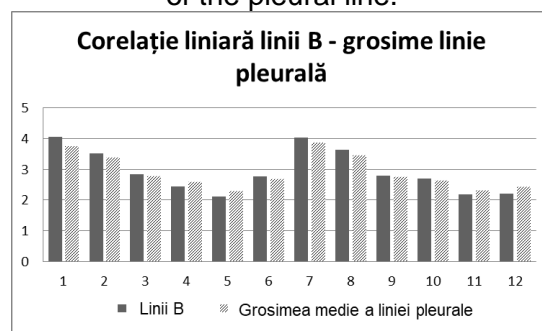
The second lesion component evaluated at the lung ultrasound examination was the average thickness of the pleural line (Figure 46). This showed higher numerical values in the posterior and inferior areas compared to the anterior and superior areas.

Figure 46. LUS distribution of mean thickness of the pleural line - marker of fibrotic interstitial syndrome.



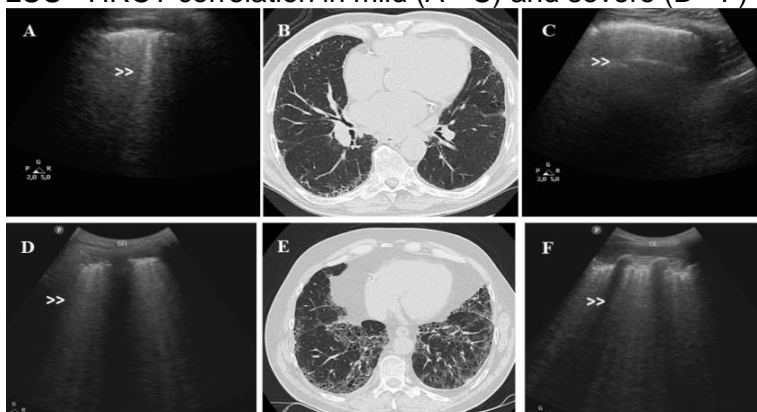
The two constants evaluated through the lung ultrasound examination: the average number of B lines and the average thickness of the pleural line, as markers of the fibrotic interstitial syndrome, showed a linear correlation, when the distribution graph at the level of the "12 lung zones" was evaluated simultaneously (figure 47 ).

Figure 47. Correlations between LUS parameters: lines B and average thickness of the pleural line.



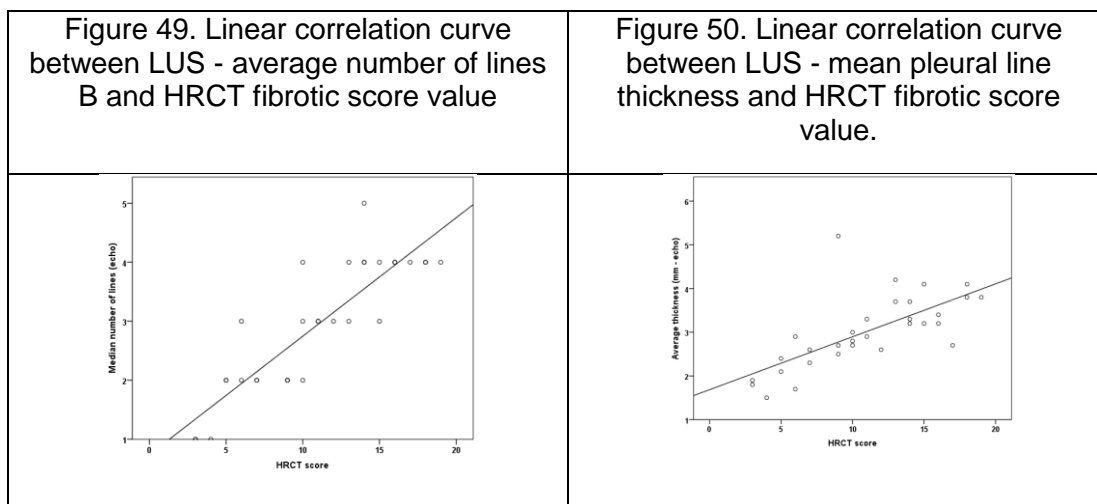
Multiple B lines and thickening of the pleural line are LUS lesion markers which maps the distribution of fibrotic interstitial syndrome. When analyzing the distribution, they are the imaging correspondent of HRCT lesions of sub-pleural pulmonary fibrosis (figure 48). In assessing the severity of IPF, a positive and statistically significant correlation ( $p < 0.001$ ) was obtained between the HRCT fibrotic score and the median number of lines B (Annex 2).

Figure 48. LUS - HRCT correlation in mild (A - C) and severe (D - F) form of IPF.



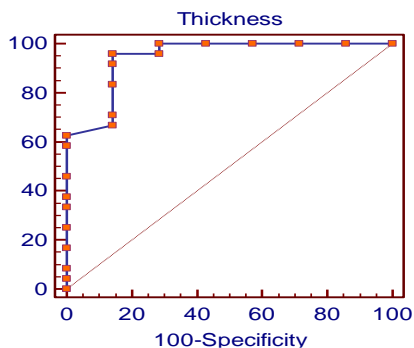


Both the mean number of B lines (Figure 49) and the mean pleural line thickness obtained at the LUS assessment (Figure 50) had a positive and statistically significant correlation with the HRCT fibrotic score  $p < 0.001$ .



To evaluate the possibility of differentiation between moderate or severe forms versus mild forms of IPF, I built a predictive model based on the analysis of the operating receiver (pleural line thickness) and the result of moderate or severe fibrosis diagnosis (Figure 52). This model demonstrated that pleural line thickness can be a valid predictor for severe or moderate fibrosis (area under ROC curve = 0.943 [0.797-0.994] 95% CI;  $p < 0.001$ ). According to this model, the best threshold for diagnosis (according to the Youden index) is the 2.4 mm thickness of the pleural line. For this threshold value, I obtained a sensitivity of 0.958 and a specificity of 0.994.

Figure 52. ROC curve



Following the statistical evaluation of the group of patients with IPF, there was a statistically significant correlation between the severity measured on HRCT and the ultrasound parameters: the average number of the lines B and the average thickness of the pleural line, respectively with the gas transfer factor DLCO. A statistically significant mean correlation was observed between FVC and the severity of IPF estimated on HRCT (table 22).

Table 22. Complex clinical-functional respiratory correlation with LUS changes and HRCT fibrotic score.

<b>Severity of FPI</b>				
	<b>Mild</b>	<b>Moderate</b>	<b>Severe</b>	Value p
B lines	2 [1-2]	3 [2-3]	4 [4-4]	<0.001*
The average thickness of the pleural line	1.9 [1.7-2.4]	2.8 [2.6-3.3]	3.4 [3.2-3.8]	<0.001*
FVC (%)	93 [78-108]	77 [72-84]	70 [55-72]	0.028*
VEMS (%)	99 [76-104]	85 [73-92]	71 [66-82]	0.053
VEMS/FVC (%)	81.6 [75-86.3]	83.9 [81.3-85.2]	85.3 [83.3-89.6]	0.217
DLCO (%)	61 [58-85]	52 [41-60]	36 [32-45]	0.002*
* statistically significant difference between groups (Kruskal-Wallis test)				
The results are presented as median and variable [interquartile]				

## DISCUSSIONS

The current study analyzed the presence and distribution of pulmonary lesions in a population group with interstitial lung disease. The patients studied were referred to the expertise center in interstitial and rare lung disease for the correct diagnosis of IPF and the initiation of specific anti-fibrotic therapy. Due to deficiencies in medical accessibility and still an inadequate medical system in supporting this rare pathology, patients with a suspected clinical status of IPF should be referred to specialized diagnostic centers.

The knowledge and recognition of normal and pathological pulmonary morphology was the basic element in the evaluation of the imaging lesion pattern, allowing the selection of a well-defined group of 31 patients with a positive diagnosis of IPF, based on the international ATS / ERS criteria. The current "gold standard" imaging technique of HRCT and my experience as a radiologist specialized in lung pathology has allowed a positive diagnosis of IPF in 77.41% of patients. In these, typical lesions of honeycombing were identified and the secondary causes of ILD were excluded based on clinical assessment. It is worth mentioning that no auxiliary invasive surgical methods such as lung biopsy were used for the pathological diagnosis. The role of pulmonary functional assessment based on GAP score has allowed the identification of patients at increased risk of mortality by providing a clinical working framework in identifying additional disease progression parameters.

### **CONCLUSIONS**

The HRCT fibrotic score "in 6 lobes" introduced in this study classified the group of patients in severity classes, allowing the identification of incipient forms of IPF at a value  $\leq 6$ , which had no sub-pleural cystic lesions of honeycombing, with imagistic pattern of possible UIP. A cut-off value of 13 points when evaluating the HRCT interstitial fibrotic score, allowed the characterization of moderate and severe forms of IPF, with a typical pattern of UIP on HRCT. The positive correlation, statistically significant, with a Spearman  $r$  coefficient of 0.63 ( $p < 0.002$ ) between the GAP score and the "6 lobes" fibrotic score, reinforces the usefulness of using this LUS scoring model in predicting IPF severity and mortality. It can be incorporated into the initial prognostic assessment along with age ( $\geq 65$  years), sex (male) or the predicted DLCO value  $\leq 35\%$  at the baseline.

The presence of a higher HRCT fibrosis score in the lower lobes (2.48 RLL and 2.29 LLL) compared to the middle or upper lung regions (1.68 RUL and 1.32 LUL), estimated as the average value per lot of patients is in accordance with the international diagnostic criteria. This pattern of distribution of the fibrotic lesions, with a predominantly basal gradient, is a definite criterion of the imaging pattern of UIP.

Lung ultrasound as a non-irradiating, non-invasive examination is a sensitive imaging technique for the detection of subtle changes in the sub-pleural space. The use of LUS in patients with IPF is recent, this technique being used so far only in patients with pulmonary fibrosis associated with collagen vascular diseases. This research is the first in which patients with IPF are included as a single study group. The novelty of the research consisted in the use of a reduced LUS evaluation protocol for "12 zones", distributed equally at both lung fields and at the level of the three regions: posterior, lateral and anterior. This allowed a precise, focused examination, reducing the examination time.

The lung ultrasound technique, by identifying the B lines as a distinguishing sign of the interstitial lung syndrome, as well as by assessing their distribution on the chest wall, allowed the differentiation of the ILDs by excluding some forms with superior or anterior lesion predominance. These forms are inconsistent with the diagnosis of IPF. In the clinical management of IPF, LUS is a reliable imaging tool in mapping pulmonary changes when the distribution is compared with HRCT.

The total number of B lines correlates highly statistically with the extension of pulmonary fibrosis on the HRCT examination ( $p < 0.001$ ). By this, I have shown that B lines determined by LUS technique can be a severity marker in IPF. A number of 2 B lines per one intercostal space (IC) define the mild form of IPF, compared with 3 B lines per IC in the medium form and 4 B lines per IC are seen in the severe form.

A thick, irregular, fragmented pleural line is found associated with the mechanism of sub-pleural scar fibrosis. The average thickness of the pleural line correlates highly statistically ( $p < 0.001$ ) with the fibrotic HRCT index. Moreover, by developing a model of average thickness prediction (according to the Youden index), a cut-off value of 2.4 mm of the pleural line thickness allowed the lightweight IPF to be moderately differentiated, certifying the importance of LUS as a non-irradiant imaging technique with practical applicability in the diagnosis and management of incipient forms of IPF.

The strong, statistically significant linear correlation of the LUS fibrotic score assessed by the two parameters (B lines and pleural line thickness) with the HRCT fibrosis score as the usual method of evaluating IPF, opens new horizons for complementary, accessible, non-irradiating, highly tolerable patient examination technique, highlighting the potential of lung ultrasound examination in monitoring the response to treatment of patients with IPF.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
Departamentul XIII**

**TĂȚAR (MANOLESCU) DIANA LUMINIȚA**



# **REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**APORTUL IMAGISTICII ÎN DIAGNOSTICUL  
BOLILOR INTERSTIȚIULUI PULMONAR**

Conducător Științific

**PROF. UNIV. DR. TUDORACHE VOICU**

**Timișoara**

**2019**

## CUPRINS

Lista lucrărilor publicate.....	Error! Bookmark not defined.
Lista abrevierilor.....	Error! Bookmark not defined.
Indexul Figurilor .....	Error! Bookmark not defined.
Indexul Tabelelor.....	Error! Bookmark not defined.
Mulțumiri .....	Error! Bookmark not defined.
Introducere.....	Error! Bookmark not defined.
PARTEA GENERALĂ .....	Error! Bookmark not defined.
Definiție, clasificare, epidemiologie ....	Error! Bookmark not defined.
Triajul anamnestic.....	Error! Bookmark not defined.
Simptome respiratorii .....	Error! Bookmark not defined.
Debut acut sau cronic.....	Error! Bookmark not defined.
Condițiile de viață și muncă.....	Error! Bookmark not defined.
Fumatul .....	Error! Bookmark not defined.
Factori genetici.....	Error! Bookmark not defined.
Microbiomul pulmonar .....	Error! Bookmark not defined.
Factori demografici, de vârstă sau de rasă	Error! Bookmark not defined.
defined.	
Simptome extrapulmonare .....	Error! Bookmark not defined.
Medicația și expunerea la radiații ...	Error! Bookmark not defined.
Examenul clinico-biologic .....	Error! Bookmark not defined.
Auscultația pulmonară.....	Error! Bookmark not defined.
Teste funcționale respiratorii .....	Error! Bookmark not defined.
Teste de laborator și antigeni specifici	Error! Bookmark not defined.
Proceduri invazive .....	Error! Bookmark not defined.
Examenul radio-imagistic .....	Error! Bookmark not defined.
Fibroza pulmonara idiopatică .....	Error! Bookmark not defined.
PARTEA SPECIALĂ .....	Error! Bookmark not defined.

Ipoteze și obiective științifice .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Obiectivele științifice principale ale studiului	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Obiectivele științifice secundare ale studiului	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Principiile etice ale studiului clinic...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Material și metodă.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Selecția lotului de pacienți .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Chestionarul anamnestic și examenul clinic	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Auscultația pulmonară.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Examenul funcției pulmonare .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Evaluarea imagistică prin tehnica de tomografie computerizată	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Evaluarea imagistică prin tehnica ultrasonografiei	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Analiza statistică .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Rezultatele studiului .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Descrierea lotului de pacienți cu fibroză pulmonară idiopatică	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Discuții .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Concluzii și perspective viitoare .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BIBLIOGRAFIE .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
ANEXE .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Fișa pacientului cu pneumopatie interstițială difuză	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lucrările științifice publicate .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>





**Cuvinte cheie:** pneumopatii interstițiale difuze, fibroză pulmonară idiopatică, ecografie pulmonară, HRCT, scorizare

## **INTRODUCERE**

Patologia interstițială pulmonară reprezintă o problemă deosebit de complexă generată de diversitatea entităților patologice ce compun acest grup. Deși individual aceste entități au o prevalență scăzută, fiind considerate boli rare, împreună reprezintă o componentă semnificativă a practicii medicale pulmonare. Cele peste 200 de situații care pot genera afectarea interstițiului pulmonar, adesea cu manifestări similare, generează dificultăți diagnostice și de tratament ce impun frecvent o abordare multidisciplinară a cazurilor.

Fibroza pulmonară idiopatică, cea mai frecventă pneumopatie interstițială, se remarcă printr-un prognostic deosebit de sever, în medie 3-5 ani. În ultimul deceniu s-au înregistrat progrese semnificative în înțelegerea mecanismelor patogenice, definirea criteriilor de diagnostic și a dezvoltării medicației eficiente pentru tratamentul IPF.

Motivația legată de alegerea pneumopatiilor interstițiale difuze, cu focus pe fibroza pulmonară idiopatică, ca temă de cercetare a rezultat din necesitatea de a studia aportul radiologului în evaluarea și monitorizarea acestei patologii, cunoscând rolul central pe care îl are diagnosticul imagistic. Mai mult, mi-am dorit să cercetez posibilitatea de monitorizare imagistică a acestor pacienți prin metode non-iradiante, ca parte integrativă a evaluării radio-imagistice.

## **OBIECTIVELE ȘTIINȚIFICE PRINCIPALE ALE STUDIULUI**

1. Cuantificarea gradului de severitate a IPF prin introducerea unui scor vizual HRCT semicantitativ "în 6 lobi".
2. Cartografierea prezenței și extensiei sindromului interstițial fibros ca expresie ecografică (LUS) a IPF.
3. Corelez extensia și gradul de severitate a IPF între cele două metode imagistice HRCT și LUS, cu scopul de a aprecia viabilitatea și acuratețea metodei ecografice non-iradiante, ca metodă de monitorizare a pacientului cu IPF.

## **OBIECTIVELE ȘTIINȚIFICE SECUNDARE**

Prin obiectivele secundare mi-am propus să realizez o integrare clinico-imagistică complexă. Acestea s-au dorit ca o continuare a obiectivelor principale și au creat premisele studierii utilizării lor în practica clinică curentă, cu scopul de a oferi un mai bun management al pacientului cu IPF. Sintetizez aici:

- integrarea scorului imagistic HRCT și ecografic LUS cu parametrii funcționali respiratori, cu scorul clinic GAP de severitate și predicție a mortalității și cu scorul de dispnee mMRC.

- cartografierea imagistică a extensiei fibrozei pulmonare și corelarea cu auscultația pulmonară, ca partea esențială în evaluarea clinică a pacientului cu IPF.

## **MATERIAL ȘI METODĂ**

Studiul actual este unul longitudinal, observațional, realizat în perioada mai 2016 – ianuarie 2018, desfășurat în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Dr. Victor Babeș", Timișoara. Acesta descrie un lot consecutiv de pacienți cu un diagnostic prezumtiv de ILD, adresați Clinicii de Pneumologie în vederea stabilirii unui diagnostic pozitiv de IPF și includerea în programul național de tratament antifibrotic.

Criteriul principal de includere a pacienților în studiu a fost diagnosticul de IPF conform criteriilor ATS/ERS: (1) pattern de UIP la examenul HRCT în absența biopsiei pulmonare, sau (2) pattern de UIP posibil la examenul HRCT și biopsie pulmonară cu pattern de UIP tipic sau probabil. Identificarea unei cauze secundare de ILD a dus la excluderea pacienților din grupul studiat. Au fost colectate datele demografice, clinice, rezultatele investigațiilor funcționale pulmonare și imagistice HRCT și LUS. Imaginile HRCT au fost cuantificate utilizând o scală semicantitativă adaptată de apreciere a extensiei și severității leziunilor interstițiale. Prin introducerea unui scor imagistic HRCT "în șase lobi" s-a realizat o cartografie exactă a ambelor câmpuri pulmonare, menținând echitabilitatea de distribuție volumetrică pulmonară.

Utilizarea unui protocol redus de "12 zone" la examenul LUS, a permis o examinare focalizată a parenchimului pulmonar și o cartografie exactă a extensiei fibrozei pulmonare. Estimarea mortalității la momentul diagnosticului s-a efectuat pe baza modelului prognostic validat, scorul ILD-GAP.

## **Analiza statistică**

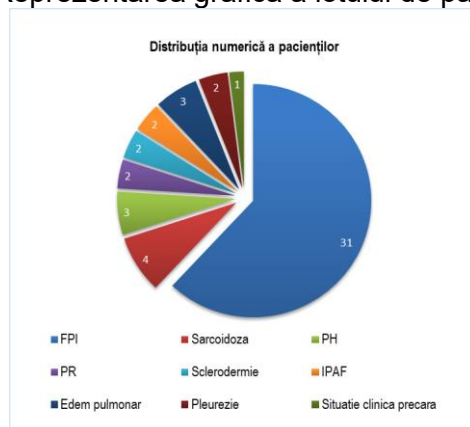
În acest studiu populațional, consecutiv, datele au fost colectate și analizate folosind programul SPSS v.17 (Spss Inc, Chicago, IL, USA). Ele au fost prezentate ca: media  $\pm$  deviația standard (std. deviation) pentru variabilele numerice cu distribuție gaussiană; mediana (intervalul intercuartil) pentru variabilele numerice cu distribuție non-parametrică; numărul absolut sau procente pentru variabilele categorice. Pentru evaluarea semnificației între grupuri s-a folosit: testul neîmperecheat parametric t (variabile numerice cu distribuție gaussiană, două grupuri); testul Mann-Whitney U (variabile numerice cu distribuție non-parametrică, două grupuri); testul ANOVA (variabile numerice cu distribuție gaussiană, mai mult de două grupuri); testul Kruskal-Wallis (variabile numerice cu distribuție non-parametrică, mai mult de două grupuri). Tipul de distribuție a variabilelor numerice a fost evaluat utilizând testele Shapiro și Wilk (distribuția non-parametrică a fost presupusă dacă valoarea p a fost  $< 0.05$ ). Asocierea

continuă între variabile a fost evaluată utilizând coeficientul de corelare Spearman. Pentru a evalua posibilitatea predicției unui rezultat dihotomic bazat pe o variabilă continuă, s-au efectuat analize ale caracteristicilor de funcționare ale receptorului. Cel mai bun prag de diagnostic a fost găsit conform metodei lui Youden. Pentru estimarea statistică a tuturor rezultatelor din acest studiu, s-a utilizat pragul de semnificație  $p < 0.05$  care corespunde unei precizii statistice de 95%, respectiv cu  $p < 0.001$  pentru o diferență extrem de semnificativă statistic.

## REZULTATE

În perioada mai 2016 – ianuarie 2018, 50 de pacienți s-au prezentat clinicii cu diagnosticul prezumtiv de boală interstițială pulmonară difuză (ILD). În urma analizelor clinice și serologice, a chestionarului anamnestic și a consensului echipei multidisciplinare, 13 pacienți au fost excluși pe baza criteriilor ATS/ERS de diagnostic (prezentate la capitolul material și metodă), prin identificarea unei cauze secundare de ILD. Reprezentarea grafică a lotului este ilustrată în figura 32.

Figura 32. Reprezentarea grafică a lotului de pacienți cu ILD



Din 31 de pacienți incluși, 24 (77,4%) au prezentat un pattern tipic de UIP la examenul HRCT, cu reticulație subpleurală, bronșiectazii de tracțiune și leziuni de fagure de miere, cu distribuție predominant bazală. Toți pacienții au fost de rasă caucaziană. Grupul de studiu a fost alcătuit din 20 de bărbați (64,5%) și 11 femei (35,5%), arătând predominanța IPF la sexul masculin, datele fiind în concordanță cu cele din literatură.

Funcția respiratorie din momentul diagnosticului a fost evaluată prin spirometrie și prin aprecierea DLCO (tabelul 15).

Tabel 15. Caracteristicile funcționale respiratorii ale grupului cu IPF.

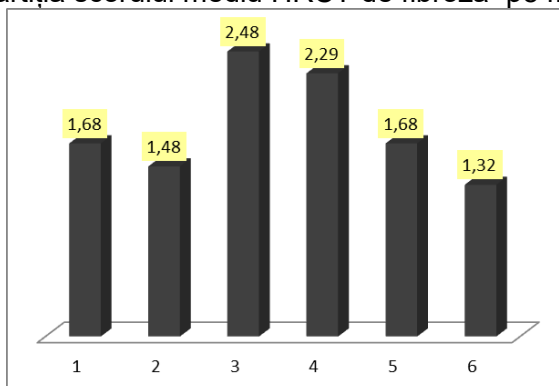
Parametrii funcționali	Media și deviația std.
FVC %	76,20 ± 17,11
FEV1 %	79,80 ± 16,92
FVC, litri	2,52 ± 0,78
FEV1, litri	2,10 ± 0,60
FEV1 / FVC (%)	83,31 ± 5,09
DLCO %	50,34 ± 16,20
DLCO corectat ml/min/mmHg	12,13 ± 4,18

Din punct de vedere al evaluării DLCO la momentul diagnosticului, 7 pacienți (22,6%) au prezentat o scădere severă, cu o valoare a DLCO  $\leq 35\%$ , respectiv o scădere moderată (DLCO 36 - 50%) la 8 pacienți (25,8 %). Jumătate din lotul cu IPF, 16 pacienți (51,6 %) au prezentat o reducere ușor - moderată a DLCO, care nu a depășit 50 % din valoarea prezisă.

Folosind metoda semi-cantitativă (detaliată la capitolul Material și metodă), un scor interstițial HRCT de fibroză a fost apreciat la fiecare pacient, prin cuantificarea prezenței și extinderii reticulației și a leziunilor de fagure de miere în fiecare lob. Acestea au variat de la 0 – situația normală, la maxim 5 – reticulație și fagure de miere (> 75% din lob).

Cuantificarea imaginilor HRCT pe baza sistemului "șase lobi", în care lingula a fost apreciată ca lob individual pentru a păstra distribuția reprezentării volumetrice, a generat un scor mediu de fibroză la examenul HRCT de  $10,94 \pm 4,70$  (figura 41)

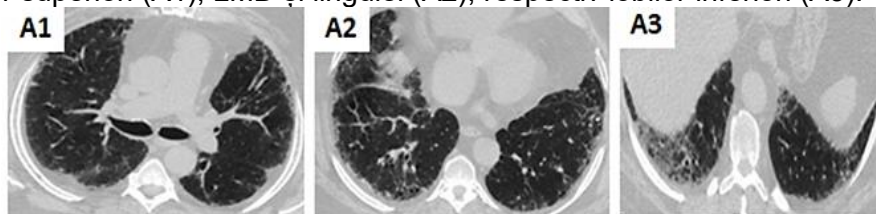
Figura 41. Repartiția scorului mediu HRCT de fibroză pe fiecare lob



Șapte pacienți (22,4%) au o formă ușoară de IPF fără modificări de fagure de miere, înregistrând un scor fibrotic maxim HRCT  $\leq 6$  puncte. Conform criteriilor

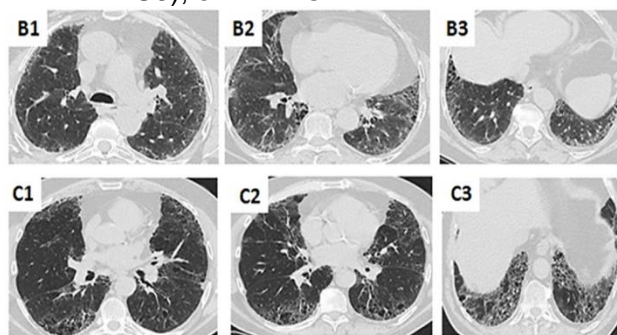
ATS/ERS acești pacienți au prezentat un aspect de posibil UIP la examenul HRCT (figura 42).

Figura 42. IPF - formă ușoară (scor HRCT  $\leq 6$ ). Secțiuni axiale la nivelul lobilor superiori (A1), LMD și lingulei (A2), respectiv lobilor inferiori (A3).



Majoritatea de 24 de pacienți (77,6%) din lotul de IPF au prezentat modificări tipice de UIP, cu reticulație subpleurală și modificări de fagure de miere (figura 43).

Figura 43. IPF - formă medie (B1 - B3), scor HRCT 7-13. IPF - formă severă (C1 - C3), scor HRCT  $\geq 14$ .



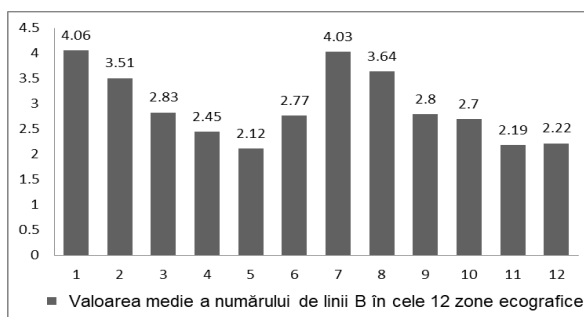
Tabel 19. Distribuția pacienților pe clase de severitate HRCT.

Scor fibroză HRCT	Ușoară	Moderată	Severă
	$\leq 6$ puncte	7 - 13 puncte	$\geq 14$ puncte
Pacienți, (n)	7	13	11
Pacienți, (%)	22,4	42	35,4

Scorul ecografic LUS de fibroză "12 zone". În urma evaluării ecografice LUS, conform protocolului de "12 zone" un număr total de 1.097 de linii B au fost identificate și cuantificate (per grup de studiu), ca model lezional caracteristic al sindromului interstițial pulmonar. În cazul cartografierii distribuției în zonele pulmonare specifice, un număr mai mare de linii B a fost apreciat în zonele

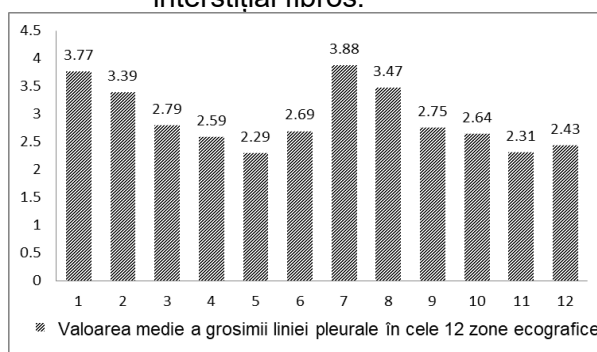
pulmonare L 1 – L 2, cu o valoare medie de 4,06 respectiv 3,51 și L 7 – L 8 cu valori de 4,03 și 3,64. Acestea corespund ca distribuție zonelor anatomice ale LID și LIS, așa cum este ilustrat în figura 45.

Figura 45. Distribuția LUS a liniilor B – marker al sindromului interstițial.



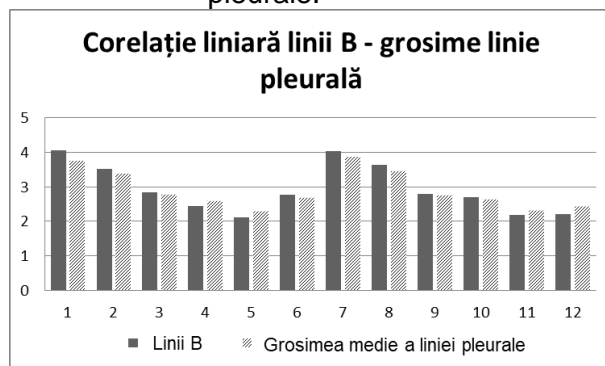
Cea de-a doua componentă lezională evaluată la examenul ecografic pulmonar a fost grosimea medie a liniei pleurale (figura 46). Aceasta a prezentat valori numerice mai mari în zonele posterioare și inferioare comparativ cu zonele anterioare și superioare.

Figura 46. Distribuția LUS a grosimii medii a liniei pleurale – marker al sindromului interstițial fibros.



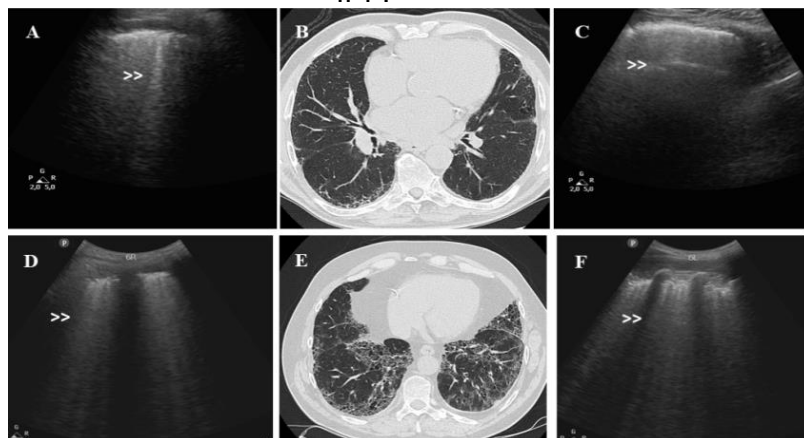
Cele două constante evaluate prin examenul de ecografie toracică: liniile B și grosimea medie a liniei pleurale, ca markeri ai sindromului interstițial fibros, au prezentat o corelație liniară, atunci când graficul de distribuție la nivelul celor 12 zone pulmonare a fost evaluat simultan (figura 47).

Figura 47. Corelații între parametrii LUS: liniile B și grosimea medie a liniei pleurale.



Linii B multiple și îngroșarea liniei pleurale sunt markeri lezionali LUS ce cartografiază distribuția sindromului interstițial fibros. La analiza distribuției, ele sunt corespondentul imagistic al leziunilor HRCT de fibroză pulmonară subpleurală (figura 48). În aprecierea severității IPF, o corelație pozitivă și important semnificativă statistic ( $p < 0.001$ ) s-a obținut între scorul fibrotic HRCT și numărul median de linii B (Anexa 2).

Figura 48. Corelația LUS - HRCT într-o formă ușoară (A - C) și severă (D - F) de IPF.



Atât media numărului de linii B (figura 49), cât și media grosimii liniei pleurale obținute la evaluarea LUS (figura 50) au avut o corelație pozitivă și puternic semnificativă statistic cu scorul fibrotic HRCT  $p < 0,001$ .

Figura 49. Curba de corelație liniară între LUS - media numărului de linii B și valoarea scorului fibrotic HRCT

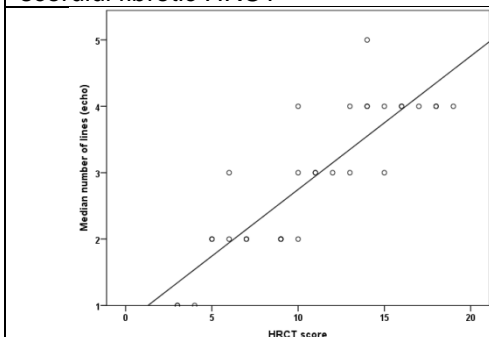
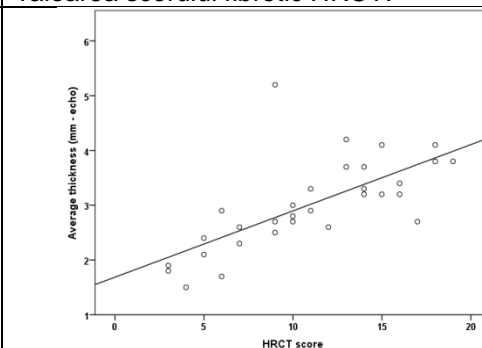
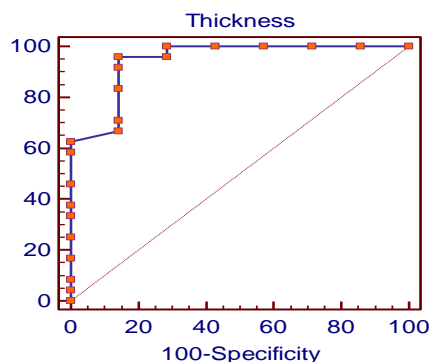


Figura 50. Curba de corelație liniară între LUS - media grosimii linii pleurale și valoarea scorului fibrotic HRCT.



Pentru a evalua posibilitatea de diferențiere între forma moderată sau severă comparativ cu forma ușoară de IPF, am construit un model predictiv bazat pe analiza receptorului de operare (grosimea liniei pleurale) și rezultatul diagnosticului de fibroză moderată sau severă (figura 52). Acest model a demonstrat că grosimea liniei pleurale poate fi un predictor valabil pentru fibroza severă sau moderată (aria de sub curba ROC = 0,943 [0,797-0,994] 95 % CI;  $p < 0.001$ ). Conform acestuia, cel mai bun prag pentru diagnostic (conform indicelui Youden) este grosimea de 2,4 mm a liniei pleurale. Pentru această valoare de prag, am obținut o sensibilitate de 0,958 și o specificitate de 0,994.

Figura 52. Curba ROC



În urma evaluării statistice a lotului de pacienți cu IPF, s-a constatat existența unei corelații înalt semnificative statistic între severitatea IPF scorizată HRCT și parametri ecografici: numărul de linii B și grosimea medie a liniei



pleurale, respectiv cu factorul de transfer gazos DLCO. O corelație medie semnificativă statistic s-a observat între FVC și severitatea IPF apreciată HRCT (tabel 22).

Tabel 22. Corelația complexă clinico-funcțională respiratorie cu modificările LUS și scorul fibrotic HRCT.

<b>Severitatea FPI</b>				
	<b>Ușoară</b>	<b>Moderată</b>	<b>Severă</b>	Valoare p
Linii B	2 [1-2]	3 [2-3]	4 [4-4]	<0.001*
Grosimea medie a liniei pleurale	1.9 [1.7-2.4]	2.8 [2.6-3.3]	3.4 [3.2-3.8]	<0.001*
FVC (%)	93 [78-108]	77 [72-84]	70 [55-72]	0.028*
VEMS (%)	99 [76-104]	85 [73-92]	71 [66-82]	0.053
VEMS/FVC (%)	81.6 [75-86.3]	83.9 [81.3-85.2]	85.3 [83.3-89.6]	0.217
DLCO (%)	61 [58-85]	52 [41-60]	36 [32-45]	0.002*
* diferență puternic semnificativă statistic între grupuri (test Kruskal-Wallis) Rezultatele sunt prezentate ca mediană și variabilă [interquartilă]				

## DISCUȚII

Studiul actual a analizat prezența și distribuția leziunilor pulmonare într-un grup populațional cu pneumopatie interstițială difuză. Pacienții studiați s-au adresat centrului de expertiză în patologia interstițială în vederea diagnosticului corect al IPF și inițierii terapiei specifice. Datorită unor deficiențe de accesibilitate medicală și a unui sistem medical încă inadecvat în susținerea acestei patologii rare și recent puse pe "tapetul" patologiei pulmonare, pacienții ce prezintă un status clinic suspect de IPF trebuie adresați unor centre specializate de diagnostic.

Cunoașterea și recunoașterea morfologiei normale și patologice pulmonare a constituit elementul de bază în evaluarea modelului lezional imagistic, permițând selecția unui grup bine definit de 31 de pacienți cu diagnostic pozitiv de IPF, pe baza criteriilor internaționale ATS/ERS. Tehnica "gold standard" actuală de diagnostic imagistic de tip HRCT și experiența mea de radioimagist specializat în această patologie a permis un diagnostic pozitiv de IPF la 77,41% din pacienți. La aceștia s-au identificat elemente lezionale tipice de fagure de miere și s-au exclus clinic cauzele secundare de ILD. De menționat că nu s-au utilizat metode chirurgicale invazive auxiliare pentru diagnosticul histo-patologic. Rolul evaluării funcționale pulmonare bazată pe aprecierea scorului GAP a permis identificarea pacienților cu risc crescut de mortalitate furnizând un cadru clinic de lucru în identificarea unor parametrii adiționali de progresie a bolii.

## CONCLUZII

Scorul de fibroză HRCT "în 6 lobi" introdus în acest studiu a stratificat lotul de pacienți în clase de severitate, permițând la o valoare  $\leq 6$ , identificarea formelor incipiente de IPF, ce nu au prezentat leziuni chistice subpleurale de fagure de miere, cu pattern imagistic de UIP posibil. O valoare de cut-off de 13 puncte la evaluarea scorului interstițial de fibroză HRCT, a permis caracterizarea formelor moderate și severe de IPF, cu un model tipic de pneumonie interstițială uzuală la examenul tomografic de înaltă rezoluție.

Corelația pozitivă, semnificativă statistic, cu un coeficient Spearman  $r$  de 0,63 ( $p$  0,002) între scorul GAP și scorul de fibroză "în 6 lobi", întărește utilitatea folosirii acestui model de scorizare în predicția severității și mortalității IPF. Acesta poate fi încorporat în evaluarea prognostică inițială alături de vârsta înaintată ( $\geq 65$  ani), sexul masculin sau o valoare bazală a DLCO prezis în momentul diagnosticului  $\leq 35\%$ .

Prezența unui scor de fibroză HRCT mai mare la nivelul lobilor inferiori (2,48 LID și 2,29 LIS) în comparație cu regiunile medii sau superioare pulmonare (1,68 LSD și 1,32 LSS), apreciat ca valoare medie per lot de pacienți, subscris criteriilor internaționale de diagnostic, în care distribuția leziunilor de fibroză, prezentată ca un gradient predominant bazal, este criteriul definit al modelului imagistic de UIP.

Ecografia toracică ca examinare non-iradiantă, neinvazivă, reprezintă o tehnică imagistică sensibilă pentru detecția modificărilor subtile la nivelul spațiului subpleural. Folosirea LUS la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică este de dată recentă, această tehnică fiind utilizată până în prezent doar la pacienții cu fibroză pulmonară asociată colagenezelor. Această cercetare este prima în care pacienții cu IPF sunt incluși ca lot singular. Noutatea cercetării a constat și în utilizarea unui protocol de evaluare LUS redus la "12 zone" pulmonare, distribuite egal la nivelul ambelor câmpuri pulmonare cât și la nivelul celor trei regiuni: posterioară, laterală și anterioară. Acesta a permis o examinare precisă, cu reducerea timpului de examinare.

Examenul ecografic pulmonar prin identificarea liniilor B ca semn distinctiv al sindromului interstițial pulmonar, cât și prin evaluarea distribuției acestora la nivelul peretelui toracic a permis diferențierea ILD - urilor prin excluderea unor forme cu predominanță lezională superioară sau anterioară. Aceste forme sunt inconsistente cu diagnosticul de IPF. În managementul clinic al IPF, LUS reprezintă un instrument imagistic fiabil în cartografierea modificărilor pulmonare atunci când distribuția este comparată cu HRCT.

Numărul total de linii B se corelează înalt semnificativ statistic cu extinderea fibrozei pulmonare la examenul HRCT ( $p < 0,001$ ). Prin acest lucru am dovedit că liniile B determinate prin această tehnică pot reprezenta un marker de severitate în IPF. Un număr de 2 linii B per IC definește forma ușoară de IPF, în

comparație cu 3 linii B per IC în forma medie și 4 linii B per IC se regăsesc în forma severă.

O linie pleurală groasă, neregulată, fragmentată, se întâlnește asociat mecanismului de fibroză cicatriceală subpleurală. Grosimea medie a liniei pleurale se corelează înalt semnificativ statistic ( $p < 0,001$ ) cu indexul de fibroză apreciat HRCT. Mai mult, prin realizarea unui model de predicție a grosimii medii (conform indicelui Youden), o valoare de cut-off de 2,4 mm a liniei pleurale a permis diferențierea fomei ușoare de IPF de forma moderată, certificând importanța LUS ca tehnică imagistică non-iradiantă cu aplicabilitate practică în diagnosticul și managementul formelor incipiente de IPF.

Corelația liniară, puternic semnificativă statistic, a scorului de fibroză LUS apreciat prin cei doi parametrii (liniile B și grosimea liniei pleurale) cu scorul de fibroză HRCT ca metodă uzuală de evaluare a IPF, deschide noi orizonturi spre tehnici de examinare complementare, accesibile, non-iradiante, cu tolerabilitate mare a pacientului, subliniind potențialul examenului ecografic pulmonar în monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților cu IPF.