

<b>Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi</b>			
<b>Dokumentnamn:</b> Interstitiella lungsjukdomar			
<b>Framtaget av:</b> KVA-THORAX	<b>Utgåva:</b> 1.3	<b>Fastställt:</b> 2023-01-01	<b>Sidor:</b> 27

Arbetsgrupp: Hans Brunnström, Aziz Hussein, Göran Elmberger, Katalin Dobra, Levent Akyürek, Martin Mettäväinö, Mátyás Béndek, Miklos Gulyas, Nastaran Monsef, Patrick Micke

## I. Innehållsförteckning

I. Innehållsförteckning	1
II. Omfattning	1
III. Klinisk bakgrundsinformation	2
IV. Patologins roll i den diagnostiska processen	2
V. Aktuella provtyper	3
VI. Anvisningar för provtagarens hantering av prover	3
VII. Anamnestisk remissinformation	4
VIII. Hantering av prover på patologlaboratoriet	4
IX. Utskärningsanvisningar	4
X. Analyser	5
XI. Rekommenderade klassifikationssystem	5
XII. Information i remissens svarsdel	5
XIII. Svarsmall	6
XIV. Administrativt	6
SNOMED-koder	6
Tilläggsregistreringar	6
Provtypsbezeichnungar	6
Förslag på kvalitetsindikatorer	6
Rekommenderade svarstider	6
Möjlig delegation	6
XV. Kvalitetsarbete inom patologin	7
XVI. Övrigt	7
Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet	7
Länk till nationellt vårdprogram (NVP)	7
XVII. Referenser	7
Klassifikationssystem	7
Idiopatiska interstitiella pneumonier	7
Övriga sjukdomar	8
Kryobiopsier vid ILD-frågeställning	8
Läroböcker/uppställsverk	9
Appendix 1. Klassifikation av idiopatiska interstitiella pneumonier (IIP)	10
Appendix 2. Histopatologiska fynd och differentialdiagnostik	18

## II. Omfattning

Detta KVA- dokument omfattar provtagning (biopsi, resektat, obduktionsmaterial) från lunga med frågeställning eller manifestation av interstitiell lungsjukdom/lungfibros.

Tyngdpunkt ligger på idiopatiska interstitiella pneumonier. Interstitiella sjukdomar i lunga är ovanliga diagnoser, men bildar tillsammans ändå en signifikant grupp, vilket motiverar ett KVA-ST-dokument. Det finns mycket litteratur, ofta små studier eller fallserier, varför all genomgången litteratur inte är med i referenslistan i detta dokument.

### **III. Klinisk bakgrundsinformation**

Interstitiella lungsjukdomar (ILD) är en heterogen grupp som i första hand drabbar lungparenkymet och som typiskt ger en restriktiv lungfunktionsnedsättning (i kontrast till de obstruktiva sjukdomarna som mest drabbar luftvägar). Det finns ett stort antal ILD som var och en är relativt sällsynta, men som grupp betraktat är de ändå inte helt ovanliga.

Diagnostik och klassifikation är utmanande, utöver tillståndens ovanlighet även p.g.a. att etiologi är ofullständigt känt för ett stort antal sjukdomar och då klinisk, radiologisk och patologisk klassifikation och terminologi ibland skiljer sig åt. På senare år har det dock kommit konsensusdokument för en del entiteter, vilket underlättar diagnostik och klassifikation.

Vissa ILD är ofta självbegränsande, som organiserande pneumoni (OP), medan andra har hög dödlighet, som idiopatisk lungfibros (IPF) med 20-40% 5-årsöverlevnad. Vid vissa fibrotiska tillstånd används antifibrotiska läkemedel vilka är dyra och sannolikt inte verksamma vid vissa viktiga differentialdiagnoser. Kortison, som har effekt vid bl.a. organiserande pneumoni och sarkoidos, är förenat med sämre prognos vid idiopatisk lungfibros. Följaktligen är diagnostiken viktig vid ILD.

En praktisk indelning av ILD är 1) idiopatiska interstitiella pneumonier (IIP), 2) interstitiell lungsjukdom av känd orsak som t.ex. del av kollagenos/systemsjukdom eller annan sjukdom, läkemedel eller yrkesexponering/pneumokonioser, 3) granulomatösa sjukdomar, och 4) övriga ILD som kan indelas vidare i eosinofila pneumonier, ärftliga sjukdomar, alveolära blödningssjukdomar och ett stort antal andra ovanliga tillstånd.

Differentialdiagnoser inkluderar bland annat obstruktiva, infektiösa, neoplastiska och vaskulära lungsjukdomar samt icke-pulmonella tillstånd som hjärtsvikt mm.

För de flesta fall av ILD går diagnos att ställa utifrån klinik och radiologi. Vid behov kompletterar man med morfologisk diagnostik. Multidisciplinär bedömning är ”gold standard” för diagnos.

### **IV. Patologins roll i den diagnostiska processen**

Provtagning med patologisk undersökning syftar bland annat till att utesluta differentialdiagnoser som infektiösa och fr.a. neoplastiska sjukdomar. För detta syfte är även cytologi aktuellt, medan diagnostik av t.ex. fibros för att påvisa specifika interstitiella sjukdomar kräver histologiskt preparat. Cytologi kan även användas för diagnostik av sarkoidos genom påvisande av granulom i mediastinala lymfkörtlar samt cellräkning och mätning av CD4/CD8-kvot i bronksköljvätska. Värdet av transthorakala mellannålsbiopsier och bronkoskopiska tångbiopsier mot slemhinnan eller transbronkiellt är också begränsat för

att påvisa flertalet ILD, men är aktuellt vid vissa frågeställningar, främst för att utesluta neoplasi eller påvisa sarkoidos/granulom eller ev. organiserande pneumoni.

För att diagnostisera idiopatiska interstitiella pneumonier (IIP) har kirurgiska biopsier via öppet eller videoassisterat ingrepp traditionellt varit standard vid behov av morfologisk diagnostik i utredningsskedet, men bronkoskopiska kryobiopsier förväntas få en större roll för detta i framtiden. Kryobiopsier kan tas transbronkiellt med medföljande pleural/subpleural vävnad, vilket behövs för att adekvat undersöka fibrosutbredning, medan bronkioler och fr.a. interlobulärsepta, som också är av diagnostiskt värde vid dessa frågeställningar, erfarenhetsmässigt medföljer mindre ofta än vid kirurgiska biopsier. Regionala skillnader i morfologisk bild inom och mellan lungorna är emellertid inte helt ovanligt, vilket försvårar den sammantagna bedömningen när inte stora delar av lungan finns att tillgå för histopatologisk undersökning.

I normalfallet diagnostiseras ett prov av en patolog. Behovet av intern och/eller extern konsultation avgörs av ansvarig diagnostiker, men eftersom ILD är ovanliga och ofta inte helt lätta att diagnostisera bör varje fall granskas av patolog med thoraxpatologisk inriktning. Liberal extern konsultation rekommenderas och kontakt kan gärna tas med närmsta patologavdelning med thoraxpatologisk kompetens eller Stockholm (KS Solna) eller internationella centra. Förnyad granskning av relevanta preparat bör ske inför multidisciplinär konferens (MDK).

## V. Aktuella provtyper

Biopsi: Bronkoskopisk kryobiopsi (bronkoskopisk tångbiopsi och transthorakal mellannålsbiopsi sällan aktuellt).

Resektat: Kilexcision, pulmektomi vid transplantation, lungvävnad från obduktion.

## VI. Anvisningar för provtagarens hantering av prover

Biopsi: Vid bronkoskopisk kryobiopsitagning med frågeställning interstitiell lungsjukdom bör helst (minst) två transbronkiella kryobiopsier från vardera två olika segment tas. Om bronkoskopiska tångbiopsier eller transthorakala mellannålsbiopsier är aktuellt så bör 4-5 resp. 3-4 biopsier tas. Biopsier bör skickas i ofärgad pH-neutral buffrad 4%-ig formaldehydlösning (motsvarar 10%-ig formalin).

Resektat: Vid kirurgiska biopsier med frågeställning interstitiell lungsjukdom bör helst (minst) en kilexcision tas från vardera två olika lobar. Mellanloben, lingulaområdet, spetsiga omslagsränder eller ovanlobernas apikala delar räknas inte in i dessa två p.g.a. att ospecifika fynd ofta förekommer i dessa områden. Helst bör kilexcisionerna vara minst 4 x 1,5 x 1,5 cm stora, gärna större om suturrader med metallclips upptar en del av vävnaden.

Resektat kan skickas färskt eller i formalin. Om färskt så sker formalinfyllnad vid patologisk avdelning, annars vid kirurgisk klinisk enligt samma principer. Fördelen med att skicka vävnad färskt är att det vid patologavdelningen går att ta material för glutaraldehydfixering till elektronmikroskopi (kan vara aktuellt vid frågeställning Langerhans cellhistiocytos), för

frysning till immunfluorescens (kan vara aktuellt vid oklara blödningstillstånd och frågeställning vaskulit) och/eller för biobankning.

Resektat bör fixeras i ofärgad pH-neutral buffrad 4%-ig formaldehydlösning (motsvarar 10%-ig formalin) helst minst 10-20 gånger preparatets volym. Kilexcisioner bör fyllas genom spruta med kanyl direkt i parenkymet. Pulmektomier kan med fördel fyllas med slang, spruta eller annan konstruktion för formalinfyllnad direkt i bronksystemet, men om bronkingång inte är tillgänglig får fyllnad ske genom att spruta med kanyl i parenkymet. Överfyllnad av preparat med formalin kan leda till artefaktmässig emfysembild och att alveolarmakrofager sköljs bort, varför formalinfyllnad bör ske tills en naturlig anatomisk form erhålls.

Obduktionsmaterial fixeras i ofärgad pH-neutral buffrad 4%-ig formaldehydlösning (motsvarar 10%-ig formalin) helst minst 10-20 gånger preparatets volym.

Vid frågeställning interstitiell lungsjukdom är det ofta rimligt att ta två perifera (inkl. pleura) och en mer central (inkl. bronk) bit från varje lob, förutom bara 1-2 bitar totalt från mellanloben, men makroskopiska fynd får också styra.

## VII. Anamnestisk remissinformation

Av remissen ska följande framgå:

- Patientens namn och personnummer
- Remitterande enhet och läkare
- Känd smittfara (HIV, HBV, HCV, misstänkt tuberkulos)
- Provtagningsdatum och klockslag
- Typ av fixering
- Typ av preparat (inkl. preparatförteckning om flera preparat)
- Klinisk bedömning/diagnos och relevanta tidigare PAD/CD, rtg/labfynd, tidigare sjukdomar, statusfynd, fynd i samband med provtagningen, information om rökning, exponering etc.
- Frågeställning

## VIII. Hantering av prover på patologi-laboratoriet

Biopsi: Biopsier fixeras idealt i 24 h i formalin.

Resektat: Kilexcisioner och material från obduktion (om det inte är för stora bitar) är ofta fixerade efter 24 h i formalin, medan hela lungor från transplantation idealt fixeras 48 h i formalin. Då det sällan är aktuellt med något annat än histokemiska specialfärgningar och någon gång immunfärgning är längre fixering normalt sett inte något problem. För hantering av färsk vävnad och frågeställningar där alternativ fixering kan vara aktuellt se avsnitt VI Anvisningar för provtagarens hantering av prover ovan.

## IX. Utskärningsanvisningar

Preparatets mått och ev. fokala lesioner noteras.

Från kilexcisioner är det rimligt att bädda upp till 3-4 kassetter per kil med en eller flera bitar i vardera kassett (från små kilexcisioner blir då ofta nästan all vävnad som går att bädda tillvaratagen).

Från lungor som transplanterats p.g.a. interstitiell lungsjukdom är det ofta rimligt att ta två perifera (inkl. pleura, bronkiol och gränsovråde fibros-normal lunga) och en mer central (inkl. bronk) bit från varje lob, förutom bara 1-2 bitar totalt från mellanloben, men makroskopiska fynd får också styra (samma gäller vid obduktionsmaterial, se avsnitt V Anvisningar för provtagarens hantering av prover ovan). Därtill bör ett snitt tas från samtliga lymfkörtlar och även bronkresektionskant utifall att tumör mot förmodan skulle hittas vid mikroskopisk undersökning.

## **X. Analyser**

Hematoxylin-eosin är rutinfärgning vid biopsi/resektat. Tillägg av bindvävsfärgning är i princip alltid aktuellt (åtminstone på några bitar) vid bild av fibros och bör användas liberalt. Elastica-van Gieson (EVG) kan vara att föredra då det finns tillstånd där påvisande av elastin är av värde. Järnfärgning kan användas för visualisering av asbestkroppar och perjodsyra-Schiff med alcianblått (ABPAS) eller endast AB kan användas för visualisering av tidiga fibroblastfoci. Alkalisk kongo är aktuellt vid misstanke om amyloid.

Ibland kan mucin- och silverfärgning (fr.a. Gomori/Grocott) och ev. gramfärgning för svamp och bakterier vara aktuellt, liksom analys av mykobakterier med konventionell färgning (t.ex. Ziehl-Neelsen), immunfärgning och/eller PCR. Giemsa- och Warthin-Starry-färgning för parasiter resp. spirocheter samt PCR-analyser för andra mikroorganismer kan någon gång vara aktuellt. Analyser på patologiskt material är emellertid inte optimalt för att påvisa eller klassificera en hel del mikroorganismer.

Immunfärgning är främst aktuellt vid neoplastiska differentialdiagnoser som lepidiskt adenokarcinom (fr.a. cytokeratiner, TTF-1), lymfom (CD3, CD20 mm), Langerhans cellhistiocytos (S100, CD1a, Langerin) och andra histiocytosjukdomar, samt lymfangioleiomyomatos (glattmuskelspecifikt aktin, PGR, HMB45 mm).

Undersökning med planpolariserat ljus på rutinfärgat glas är aktuellt vid misstanke om främmande kropp (t.ex. silikos eller aspiration).

## **XI. Rekommenderade klassifikationssystem**

För idiopatiska interstitiella pneumonier rekommenderas konsensusdokumenten från American Thoracic Society (ATS) och European Respiratory Society (ERS) från 2013 (Travis förstanamn) och 2018 (Raghu förstanamn) samt dokumentet från Fleischner Society 2018 (Lynch förstanamn). Se referenslistan.

## **XII. Information i remissens svarsdel**

Preparatbeskrivning – anges i enlighet med remiss (t.ex. ”kilexcision höger ovanlob och underlob”). Uppmätt storlek kan med fördel anges och ska anges för kryobiopsier. För kryobiopsier är det ofta enklast att ange mått i två dimensioner mätt på glas för varje biopsi, men vid mycket stora biopsier som delas kan makroskopiskt mått anges i tre eller två största

dimensioner. Särskilda makroskopiska fynd av betydelse rapporteras här. För transbronkiella kryobiopsier bör anges om pleura finns representerad eller inte.

Fynd – förekomst, utbredning och karakteristika av fibros, inflammation mm anges. För olika fynd och differentialdiagnoser, se Appendix 2.

Bedömning – förslag på diagnos och differentialdiagnoser anges. Vid frågeställning idiopatisk lungfibros (IPF) eller förekomst av fibros i lungvävnaden anges sannolikheten för usual interstitial pneumonia (UIP) enligt ATS/ERS 2018, se Appendix 1.

### **XIII. Svarsmall**

Preparatbeskrivning:

Fynd:

Bedömning:

### **XIV. Administrativt**

#### **SNOMED-koder**

Följande T-koder är i första hand aktuella:

T28 lunga

Följande M-koder är i första hand aktuella:

M40000 inflammation

M44000 granulomatös inflammation

M49000 fibros

#### **Tilläggsregistreringar**

Ej aktuellt.

#### **Provtypsbeteckningar**

Provtypsbeteckningar skiljer mellan olika patologavdelningar och även om enhetlighet vore optimalt så spelar den exakta beteckningen inte någon vidare roll. Det är vilka prover som beteckningarna omfattar som är det viktiga för att jämförelse mellan patologavdelningar (inkl. kvalitetsindikatorer) ska kunna ske. En ännu mer detaljerad uppdelning bör följaktligen inte medföra några problem medan det motsatta kan göra det. För att kunna ge exempel listas dock här förslag på provtypsbeteckningar som i första hand bör vara aktuella inom området:

P biopsi inkl. kryobiopsi

R kilexcision

E pulmektomi

#### **Förslag på kvalitetsindikatorer**

Se separat tilläggsdokument Kvalitetsindikatorer och svarstider thorax (inte aktuellt för ILD).

#### **Rekommenderade svarstider**

Se separat tilläggsdokument Kvalitetsindikatorer och svarstider thorax.

#### **Möjlig delegation**

Utskärning av små kilexcisioner och tillskärning av bitar från tillvarataget obduktionsmaterial med frågeställning interstitiell lungsjukdom kan delegeras till annan yrkeskategori.

## **XV. Kvalitetsarbete inom patologi**

Samma principer gäller som vid lungtumörer – se detta KVASt-dokument.

## **XVI. Övrigt**

### **Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet**

Svensk lungmedicinsk förening (SLMF)

### **Länk till nationellt vårdprogram (NVP)**

<http://www.slmf.se/vårdprogram>

(NVP finns för idiopatisk lungfibros och sarkoidos.)

## **XVII. Referenser**

### **Klassifikationssystem**

Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6:138-153.

Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e44-e68.

Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M; on behalf of the American Thoracic Society, Japanese Respiratory Society, and Asociación Latinoamericana de Tórax. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:e36-e69

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733-748.

### **Idiopatiska interstitiella pneumonier**

Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol.* 2008;39:1275-1294.

Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *J Clin Pathol* 2013;66:882-887.

Rao RN, Goodman LR, Tomaszewski JF Jr. Smoking-related interstitial lung disease. *Ann Diagn Pathol* 2008;12:445-457.

Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J*. 2012;40:377-385.

Travis WD. Interstitial lung disease. *Diagn Histopathol* 2008;14:499-508.

### **Övriga sjukdomar**

Camus Ph, Colby TV. Bronchiectasis associated with inflammatory bowel disease. *Eur Respir Mon* 2011;52:163-177.

Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis what is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:109-119.

Cottin V, Nunes H, Mouthon L, et al; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63:295-304.

Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-1192.

Fischer A, Antoniou KM, Brown KK et al. on behalf of the "ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD". An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46:976-987.

Hurst JR, Verma N, Lowe D, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:938-945.

Israel-Biet D, Valeyre D. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:510-515.

Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging* 2009;24:299-309.

Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al; American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1004-1014.

Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:667-690.

Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2017;7:1-12.

### **Kryobiopsier vid ILD-frågeställning**



Dhooia S, Sehgal IS, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2016;61:700-712.

Raparia K, Aisner DL, Allen TC, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease Diagnosis: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:1281-1284.

Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments - Diagnostic Yield and Complications. *Respiration*. 2017;93:285-292.

Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease-a systematic review and cost analysis. *QJM*. 2017;110:207-214.

### **Läroböcker/uppslagsverk**

Katzenstein AL. *Diagnostic Atlas of Non-Neoplastic Lung Disease: A Practical Guide for Surgical Pathologists*. Demos Medical Publishing, New York: 2016.

Mukhopadhyay S. *Non-Neoplastic Pulmonary Pathology: An Algorithmic Approach to Histologic Findings in the Lung*. Cambridge University Press, Cambridge: 2016.

## Appendix 1. Klassifikation av idiopatiska interstitiella pneumonier (IIP)

Kategori	Klinisk-radiologisk-patologisk diagnos	Patologiskt fynd/term
Kroniska fibroserande IIP	Idiopatisk lungfibros (IPF)	Usual interstitial pneumonia (UIP)
	Idiopatisk non-specific interstitial pneumonia (NSIP)	Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)
Rökningsrelaterade IIP	Respiratorisk bronkiolit–interstitiell lungsjukdom (RB-ILD)	Respiratorisk bronkiolit (RB)
	Deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP)	Deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP)
Akuta/subakuta IIP	Kryptogen organiserande pneumoni (COP)	Organiserande pneumoni (OP)
	Akut interstitiell pneumoni (AIP)	Diffuse alveolar damage (DAD)
Ovanliga IIP	Idiopatisk lymfoid interstitiell pneumoni (LIP)	Lymfoid interstitiell pneumoni (LIP)
	Idiopatisk pleuroparenkymatös fibroelastos (PPFE)	Pleuroparenkymatös fibroelastos (PPFE)
Övriga IIP	Oklassificerbar IIP	Oklassificerbar IIP

### Usual interstitial pneumonia (UIP) / Idiopatisk lungfibros (IPF)

Vid UIP är den typiska mikroskopiska bilden tät arkitekturdestruerande fibros som är fläckvis förekommande med relativt skarp gräns mot normal lunga och som har dominerande utbredning subpleuralt och paraseptalt (avser interlobulärsepta). Honeycombing finns oftast och fibroblastfoci bör påvisas. Saker som talar mycket starkt emot diagnosen inkluderar hyalina membraner, organiserande pneumoni, granulom, uttalad interstitiell inflammation utanför fibros/honeycombing och dominerande luftvägscentrerad patologi. Tabellen nedan visar gällande histopatologiska kriterier för UIP baserat på dokument av ATS/ERS samt Fleischner Society (båda från 2018) och terminologin i tabellen är den som rekommenderas i patologiutlåtanden.

Ospecifika bifynd som är vanliga vid UIP är ökning av typ II pneumocyter med/utan reaktiv atypi, osseös metaplasi, obliterativ endarterit samt glattmuskelproliferation i fibrosen. Lätt kronisk inflammation vid fibrosen är vanligt, men follikelbildning eller akut inflammation ska normalt inte förekomma. Ett lätt inslag av alveolarmakrofager är vanligt. Alveolär/peribronkiolär bronkiolisering (metaplasi) kan också förekomma men är vanligare vid annan orsak till UIP än IPF.

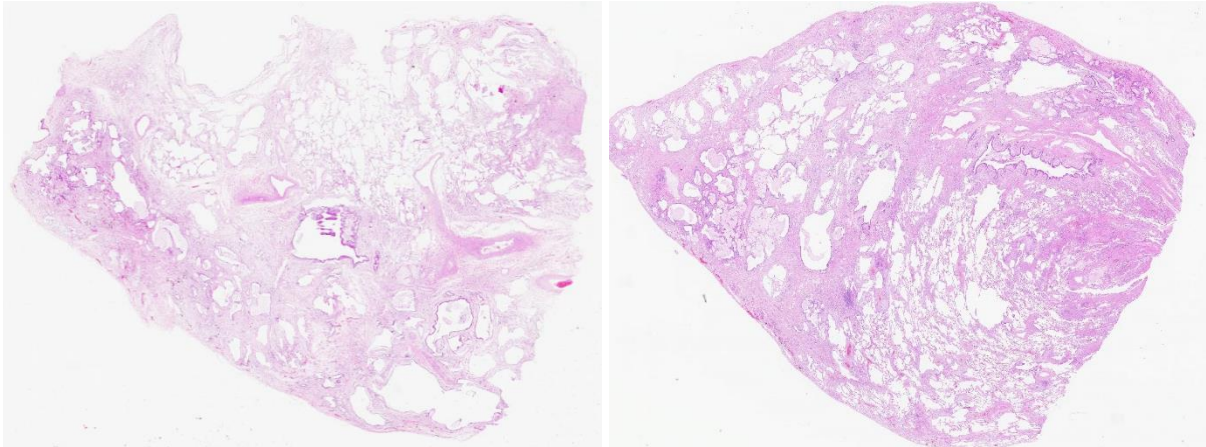
Den idiopatiska formen IPF förekommer sällan hos patienter <50 år och ses oftare hos män och hos rökare.

Viktigaste differentialdiagnos är UIP-bild som orsakats av annat tillstånd (vilket inte räknas som IPF) t.ex. läkemedel, systemiska bindvävssjukdomar/kollagenoser och fibrotisk hypersensitivitetspneumonit (HP). Här är den histopatologiska bilden inte alltid till hjälp. Asbestos, men även vissa andra pneumokonioser, kan också vara en svår differentialdiagnos, men är idag ovanligt i Sverige. PPFE är ytterligare en ovanlig differentialdiagnos. Fibrotisk NSIP är oftast lätt att skilja från UIP, men provmaterialet kan påverka säkerheten, och små områden med NSIP-lik bild kan förekomma vid UIP och utesluter inte diagnosen om det är UIP-mönster i övrigt. Likaså isolerade jätteceller utesluter inte helt säkert UIP-diagnos. Prominenta fibroblastfoci kan någon gång vara svårt att särskilja mot organiserande pneumoni. Likaså kan organiserande pneumoni eller DAD-bild förekomma utöver UIP-mönstret vid exacerbation av UIP (se längre ner), infektion eller läkemedelspåverkan hos en

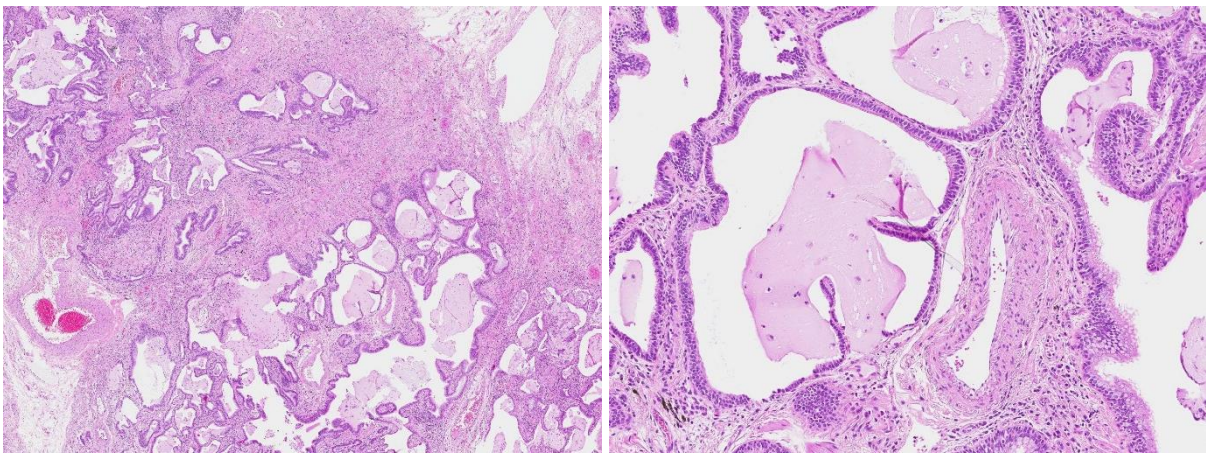
patient med UIP, vilket kan försvåra bedömningen. Den histopatologiska bilden vid slutstadium av UIP-IPF (s.k. "end stage lung") med massiv tät arkitekturdestruerande fibros med honeycombing ses även vid slutstadium av bl.a. UIP av annan orsak, Langerhans cellhistiocytos, fibrotisk HP och DAD.

<b>Definitiv UIP-IPF ("UIP-IPF"), alla kriterier</b>	<b>Sannolik UIP-IPF ("Probable UIP-IPF")</b>	<b>Obestämbar för UIP-IPF ("Indeterminate for UIP-IPF")</b>	<b>Fynd som talar för annan diagnos ("Consistent with an alternative diagnosis")</b>
<p>Tät fibros som destruerar lungarkitekturen m/u honeycombing</p> <p>Predominerande subpleural/paraseptal utbredning av fibrosen</p> <p>Fläckvis fibros i lungparenkymet</p> <p>Förekomst av fibroblastfoci</p> <p>Avsaknad av fynd som talar mot UIP-IPF (se tredje och fjärde kolumnen)</p>	<p>Tät fibros som destruerar lungarkitekturen m/u honeycombing ELLER endast honeycombing</p> <p>Ett eller flera men inte alla fynd som talar för UIP-IPF (se första kolumnen)</p> <p>Avsaknad av fynd som talar mot UIP-IPF (se tredje och fjärde kolumnen)</p>	<p>Fibros m/u destruktion av lungarkitekturen</p> <p>Ett eller flera fynd som talar för UIP-IPF (se första kolumnen)</p> <p>Fynd som talar för annat mönster än UIP eller UIP av annan orsak än IPF, t.ex. - förekomst av diffus homogen (NSIP-lik) fibros - viss inflammation där det inte finns fibros - prominent lymfocytos med germinalcenter - inslag av bronkiolocentrisk fibros m/u peribronkiolär metaplasi - enstaka granulom eller jätteceller</p> <p>Avsaknad av fynd som talar starkt mot UIP (se fjärde kolumnen)</p>	<p>Fibros med annat mönster än UIP, t.ex. - fibrotisk HP - fibrotisk NSIP - fibroserande organiserande pneumoni - PPFE - Langerhans cellhistiocytos - fibros relaterad till rökning</p> <p>OCH/ELLER</p> <p>Fynd som talar för annan diagnos, t.ex. - hyalina membraner* - organiserande pneumoni* - granulom - prominent inflammation där det inte finns fibros - prominent bronkiolocentrisk patologi</p>

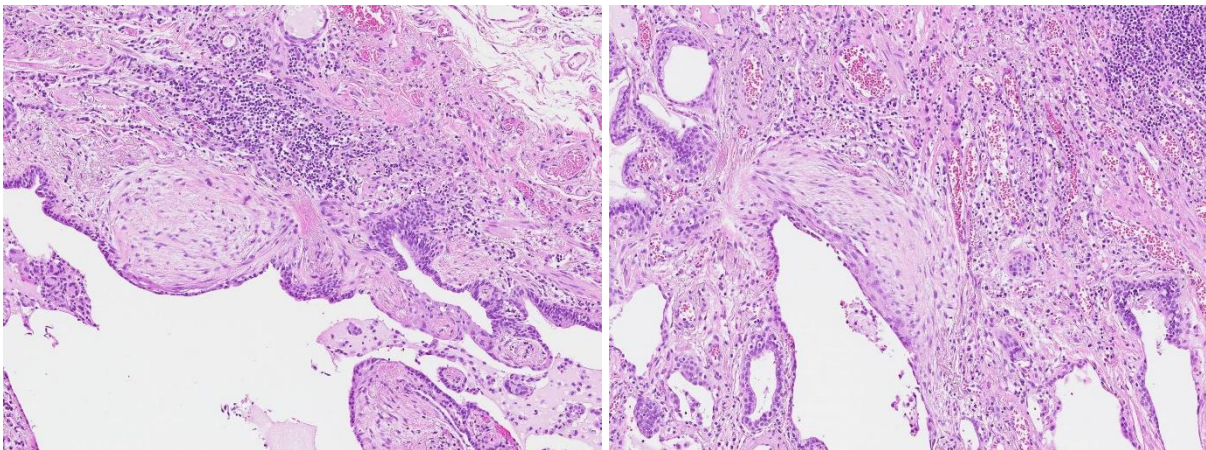
\*Kan ses vid exacerbation av UIP-IPF



Översiktsbilder UIP.



Honeycombing vid UIP.



Fibroblastfoci samt kronisk inflammation i fibros och bronkialisering vid UIP.

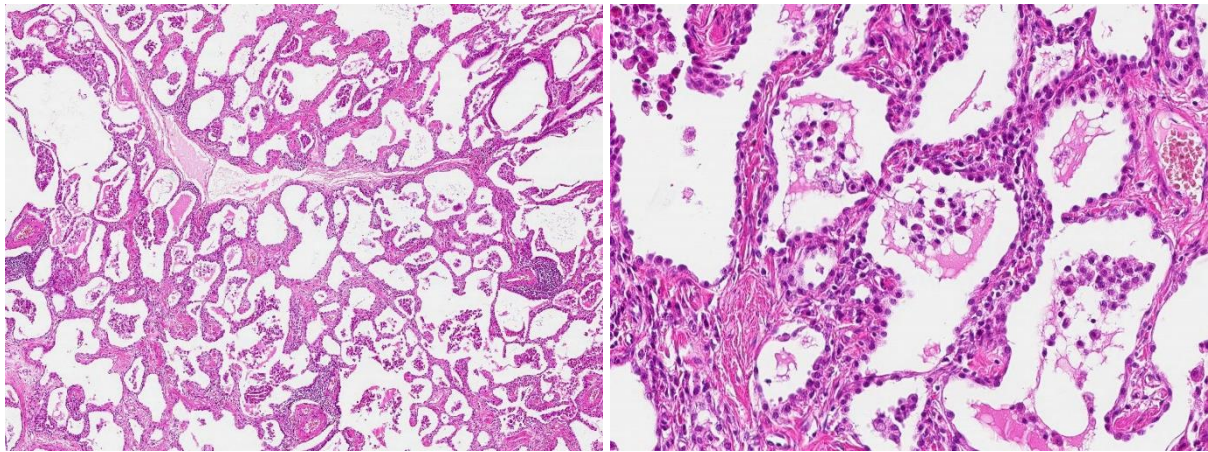
### **Icke specifik interstitiell pneumoni (non-specific interstitial pneumonia; NSIP)**

NSIP brukar delas upp i fibrotisk och cellulär variant. Gemensamt för båda är en diffus interstitiell kronisk inflammation, inte sällan med follikelbildning. Ett lätt inslag av makrofager ses ibland, medan granulom, akut inflammation och fibroblastfoci inte ska förekomma. Båda typer kan även ses icke-idiopatiskt vid t.ex. läkemedel och systemiska bindvävssjukdomar/kollagenoser.

Fibrotisk NSIP: Interstitiell fibros med diffust homogen utbredning (inte fläckvis) med relativt bevarad lungarkitektur och mindre inflammation. Ibland förekommer som bifynd

alveolär/peribronkiolär bronkiolisering (metaplasi), osseös metaplasi, obliterativ endarterit och glattmuskelproliferation. Fibrotisk NSIP kan möjligen ge honeycombing sent i förloppet, och ett litet inslag av organiserande pneumoni kan ses (i alla fall vid exacerbation) och utesluter inte diagnosen.

**Cellulär NSIP:** Interstitiell kronisk inflammation, lätt till uttalad, som dominerar och ingen eller mycket lätt fibros interstitiellt eller ibland peribronkiolärt. Proliferation av typ 2-pneumocyter är vanligt vid inflammationen. Vid uttalad diffus interstitiell kronisk inflammation är LIP en viktig differentialdiagnos (kan vara mycket svårt att skilja åt).



Fibrotisk NSIP (notera interlobulärsepta i bilden till vänster).

### **Respiratorisk bronkiolit (RB)**

Vid respiratorisk bronkiolit ses peribronkiolär patologi i form av relativt lätt kronisk inflammation och oftast även fibros peribronkiolärt samt lätt till måttlig förekomst av makrofagansamlingar i lumen på respiratoriska bronkioler och i närliggande alveolarrum. Ljusbrunt pigmenterade makrofager brukar ses, och någon gång förekommer fibroblastproliferationer peribronkiolärt. Patienter med RB har ofta samtidigt emfysem.

Vid riklig förekomst av alveolära makrofagansamlingar får DIP övervägas. Bild av RB kan ses som del av annan sjukdom (t.ex. Langerhans cellhistiocytos) och ses också hos kliniskt asymtomatiska patienter (termen RB-ILD används kliniskt vid förekomst av symtom).

### **Deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP)**

Vid deskvamativ interstitiell pneumoni ses måttlig till uttalad förekomst av makrofagansamlingar i alveolarrum generellt samt även till del i bronkiollumen. Ljusbrunt pigmenterade makrofager brukar ses och ibland lätt förekomst av eosinofila granulocyter och förekomst av lymffolliklar. Alveolarsepta kan vara lätt till måttligt förtjockade med bevarad arkitektur. Sent i förloppet kan bilden bli mer NSIP-lik (fibrotisk typ), med mindre uttalat inslag av makrofager och mer tydlig fibros (fortfarande relativt bevarad arkitektur och ingen honeycombing). Patienter med DIP har ofta samtidigt emfysem.

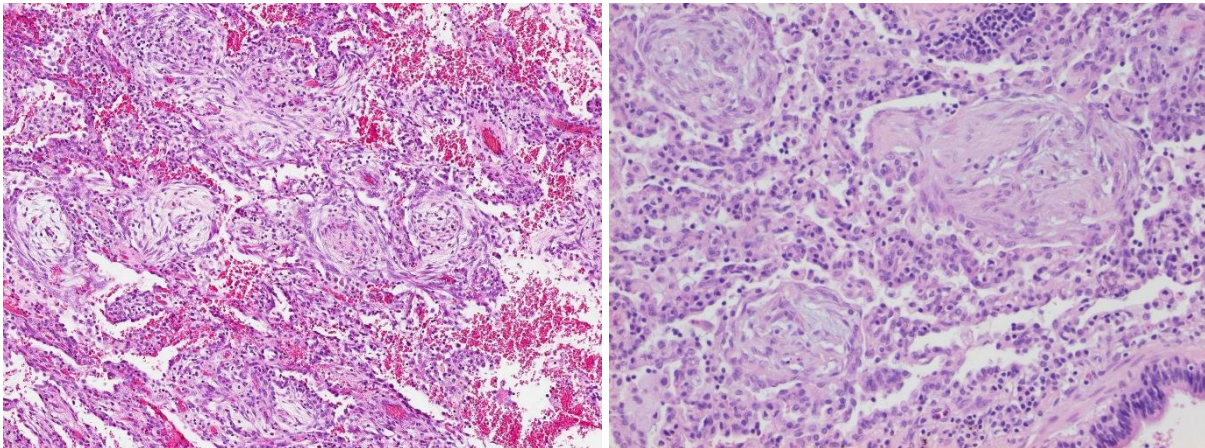
Pulmonell hemosideros är en differentialdiagnos, men har ofta avvikande anamnes med hemoptys och vid tvekan kan järnfärgning utföras. Fall där en i övrigt histopatologisk NSIP-bild kompliceras av makrofagansamlingar klassas som NSIP (korrelation till radiologi brukar lösa dessa fall).

### **Organiserande pneumoni (OP)**

Organiserande pneumoni är lucker fibros med fibroblastproliferation intraalveolärt och/eller i bronkiollumen (ofta förekommer båda) och motsvarar granulationsvävnad i lungan. Att fibrosen är lucker kan visualiseras med bindvävsfärgning, men organiserande pneumoni som inte resorberas organiseras efterhand med täta kollagena trådar men bevarad form (fibroserande OP). Lätt kronisk inflammation och lite alveolarmakrofager förekommer relativt ofta vid organiserande pneumoni, och ibland ses även obliterativ bronkiolit.

Kliniskt skiljer man på kryptogen (COP) och sekundär organiserande pneumoni (SOP), där den förstnämnda räknas som idiopatisk interstitiell pneumoni. (Tidigare användes den något förvirrande termen bronchiolitis obliterans organiserande pneumoni, men denna ska undvikas.) Typiskt är ett akut/subakut förlopp, och ofta försvinner eller flyttar sig förändringarna spontant.

Framträdande organiserande pneumoni kan ses sekundärt vid bl.a. diverse lunginfektioner, läkemedel/droger, systemiska bindvävssjukdomar/kollagenoser och immunbristsjukdomar. Inslag av organiserande pneumoni kan också ses vid flera andra tillstånd som HP, kronisk eosinofil pneumoni, vaskuliter, DAD, NSIP (i alla fall vid exacerbation), inflammatorisk tarmsjukdom, aspiration, obstruktiv pneumoni, abscess, infarkt, Langerhans cellhistiocytos, reaktion på malign tumör eller strålning, benmärgstransplantation mm.



Organiserande pneumoni.

### **Diffuse alveolar damage (DAD) / Akut interstitiell pneumoni (AIP)**

Vid DAD beror histopatologisk bild på när i förloppet lungvävnaden undersöks.

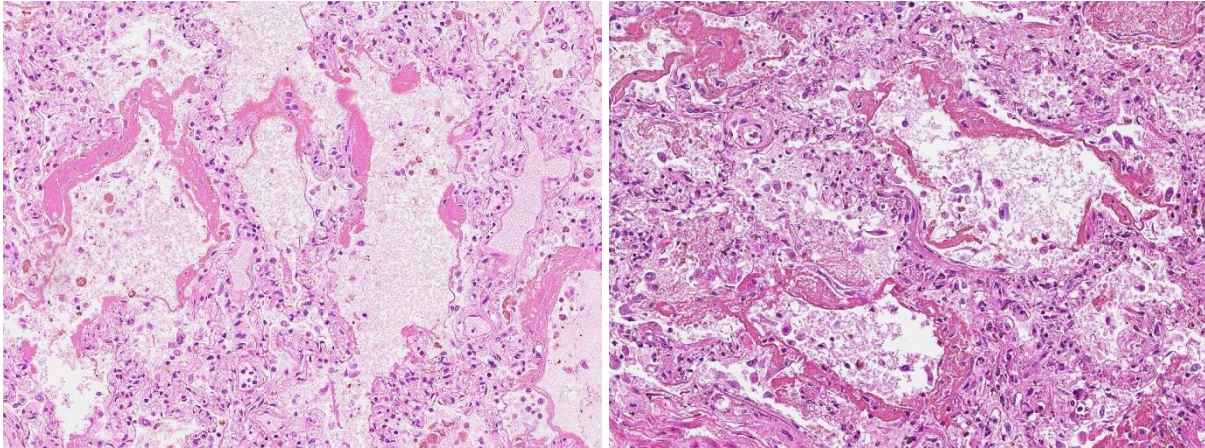
Akut/exsudativ DAD: Karakteriseras av intraalveolärt och interstitiellt ödem, hyalina membraner, epitelskada/nekros i alveoler, blodstas och erytrocytutsvämning. Intraalveolärt fibrin och intravaskulära fibrintromber kan ses. Mot slutet av fasen tillkommer makrofager, lätt kronisk inflammation och proliferation av typ 2-pneumocyter.

Proliferativ/organiserande DAD: Karakteriseras av kvarvarande rester av hyalina membraner, fibroblaster i lucker bindväv med främst interstitiell fläckvis/oregelbunden utbredning men kan även ha form av organiserande pneumoni (men kallas med fördel organiserande DAD och inte organiserande pneumoni), förekomst av makrofager, relativt lätt kronisk och ibland akut inflammation, proliferation av typ 2-pneumocyter och myofibroblaster, obliterativ endarterit, skivepitelmeta-plasi och ibland subpleural nekros.

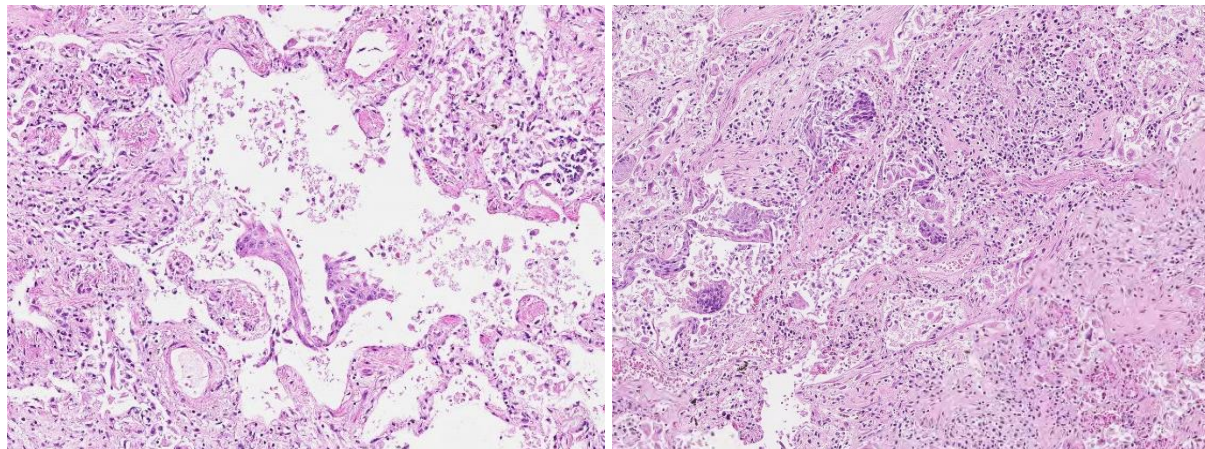
Fibrotisk DAD: Karakteriseras av interstitiell fibros, ibland med honeycombing. Inga rester av hyalina membraner förekommer, men kärlproliferation och ibland subpleural nekros kan ses.

Den idiopatiska formen AIP är ovanlig, men precis samma patologiska bild ses vid akut respiratoriskt distressyndrom (ARDS) där man har kliniskt akut lungsvikt orsakat av sepsis, allvarlig lunginfektion eller aspiration, pankreatit, cirkulatorisk chock, trauma, inhalation av rök eller toxiska gaser, drunkningstillbud, strålning, diverse läkemedel och droger mm. Därtill kan akut pneumoni förekomma samtidigt som idiopatisk/icke-idiopatisk DAD. ARDS och AIP är allvarliga tillstånd med hög dödlighet. För de som överlever börjar den proliferativa fasen efter knappt en vecka och den fibrotiska efter några veckor.

Differentialdiagnoser vid histopatologisk bild av DAD är fr.a. pneumocystis-infektion och akut exacerbation av annan idiopatisk interstitiell pneumoni (se längre ner).



Hyalina membraner vid DAD.



Fibros och skivepitelmetaplasi vid DAD.

### **Lymfoid interstitiell pneumoni (LIP)**

Vid lymfoid interstitiell pneumoni ses en måttlig till uttalad diffus interstitiell kronisk inflammation som ofta bildar folliklar och diskret eller lätt interstitiell fibros med relativt bevarad lungarkitektur. T-lymfocyter och även plasmaceller brukar dominera, och makrofager brukar ses. Fall med bildning av honeycombing-liknande strukturer eller granulom har rapporterats. Gränsdragningen mot cellulär NSIP är subjektiv och beror i grunden på grad av kronisk inflammation. Många fall som förr klassades som LIP klassas idag som NSIP i stället, vilket har gjort diagnosen ännu ovanligare.

### **Pleuroparenkymatös fibroelastos (PPFE)**

Pleuroparenkymatös fibroelastos karakteriseras av pleural, subpleural och angränsande intraalveolär elastinrik fibros (visualiseras bra med EVG) i företrädesvis ovanlober. Honeycombing kan förekomma, men sällan fibroblastfoci. Utbredningen är typiskt begränsad utan diffust utbredd interstitiell fibros men inte bara lokaliserad apikalt i ovanlober (i så fall kan termen apikalt ärr / ”apical cap” med fördel användas), och fibrosen har relativt skarp gräns mot normal lunga. Organiserande pneumoni kan förekomma. Pneumothorax är vanligt hos dessa patienter. Orsaken till PPFÉ är sannolikt i en del fall upprepade/kroniska infektioner. Idiopatiska fall klassas som idiopatisk interstitiell pneumoni men är mycket ovanliga och säker diagnos är svårt på små material. Viktigaste differentialdiagnoser är apikalt ärr / ”apical cap”, PPFÉ-bild vid transplanterad lunga (kronisk rejektion) eller benmärg, strålning eller läkemedel/droger, samt fibrotisk HP, UIP (inkl. kombinerad UIP och PPFÉ), avancerad sarkoidos, asbestos, systemisk bindvävssjukdom, fibroserande organiserande pneumoni och pleuraplack.

### **Oklassificerbar IIP**

I de fall den multidisciplinära bedömningen talar för idiopatisk interstitiell pneumoni men då bilden inte passar med något av ovan beskrivna tillstånd används termen oklassificerbar IIP.

### **Deskriptiva tillstånd**

Det finns ett antal tillstånd där det inte idag finns konsensus för att klassa som distinkt entitet. De bör alltså i nuläget användas med tillförsikt och i god kommunikation med kliniker så att inte missförstånd uppstår.

Akut fibrinös organiserande pneumoni (AFOP): Organiserande pneumoni och alveolärt fibrin utan förekomst av hyalina membraner ses. Man har sett koppling till systemisk bindvävssjukdom/kollagenos, HP, läkemedel och eosinofil pneumoni, och tillståndet kan uppstå som komplikation i transplanterad lunga eller infektion, men möjligen finns idiopatiska fall också.

Bronkiolocentrisk interstitiell pneumoni / bronkiolocentriska fibroinflammatoriska förändringar / airway-centered fibrosis: Peribronkiolär inflammation, peribronkiolär metaplasi/bronkiolisering (bronkiol epitel längs peribronkiolära alveolarsepta) och/eller fibros med lätt avsmalnande bronkiollumen och visst engagemang av kringliggande lungparenkym ses. Inga eller få makrofager ses. Man har sett koppling till HP, annan exogen/arbetsrelaterad exposition, reflux/aspiration, systemisk bindvävssjukdom och rökning, och det är oklart om det finns idiopatiska fall med symtom.

Airway enlargement with fibrosis (AEF): Term för incidentell histologisk (eller radiologisk) bild av emfysem och interstitiell fibros som rapporterats från rökare utan tydlig koppling till symtom. Termen smoking-related interstitial fibrosis (SRIF) används i vissa studier för oklassificerbar fibros relaterat till rökning m/u andra samtidigta rökrelaterade lungskador och m/u symtom, medan termen SRIF inte rekommenderas i konsensusdokument från ATS/ERS. Typiska fynd vid AEF/SRIF är respiratorisk bronkiolit samt subpleural och/eller peribronkiolär tät eosinofil fibros som inte påverkar lungarkitekturen. Kombinerad pulmonell fibros och emfysem (CPFE) är en klinisk/radiologisk term för samtidig förekomst av emfysem och IIP (typiskt UIP eller NSIP) och ses som två distinkta samtidigt föreliggande sjukdomstillstånd, vilket skiljer från AEF/SRIF.

Akut exacerbation av IIP: Akut exacerbation av oklar orsak ses främst vid UIP-IPF och (fibrotisk) NSIP, men har även rapporterats vid fibrotisk HP, asbestos och fibros vid



systemisk bindvävssjukdom/kollagenos. Det kan förekomma ökad mängd fibroblastfoci (UIP), blödning eller tillkomst av DAD-bild, organiserande pneumoni eller akut lungskada utan hyalina membraner utöver grundtillståndet. Termen avser inte infektion eller aspiration hos patienter med UIP eller NSIP som också kan ge bild av akut lungskada.

## Appendix 2. Histopatologiska fynd och differentialdiagnostik

### Histopatologiska fynd

I utlåtande beskrivs förekomst av fynd och deras utbredning (inkl. dominerande lokalisation) och utseende. Vägledning finns nedan, men det finns förstås andra fynd som inte tas upp. Ibland kan det vara relevant att förneka vissa fynd som inte finns.

#### Fibros:

##### Lokalisation

- Subpleural
- Paraseptal (avser interlobulärsepta)
- Interstitiell (interalveolär)
- Intraalveolär och/eller intrabronkiolär (se Organiserande pneumoni)
- Peribronkiolär/peribronkiell (bronkiolo-/bronkocentrisk)

##### Utseende

- Lätt, måttlig *eller* uttalad
- Tät *eller* lucker
- Diffus *eller* fläckvis
- Destruktion av lungarkitektur *eller* relativt bevarade alveolärsepta
- Nodulär
- Stjärnformad
- Elastinrik
- Fibroblastfoci eller annan fibroblastproliferation
- Honeycombing

#### Kronisk inflammation:

##### Lokalisation

- Vid fibros
- Interstitiell
- Peribronkiolär/peribronkiell (bronkiolo-/bronkocentrisk)
- Angiocentrisk

##### Utseende

- Lätt, måttlig *eller* uttalad
- Fläckvis *eller* diffus
- Follikelbildning
- Plasmaceller
- Eosinofiler

#### Akut inflammation:

##### Lokalisation

- Interstitiell
- Intrabronkiolär/intrabronkiell
- Peribronkiolär/peribronkiell (bronkiolo-/bronkocentrisk)
- Intraalveolär
- Angiocentrisk

##### Utseende

- Lätt, måttlig *eller* uttalad
- Neutrofiler

- Eosinofiler
- Mikroabscesser

#### Makrofager/histiocyter:

##### Lokalisation

- Intra-/perialveolär
- Intra-/peribronkiolär

##### Utseende

- Lätt, måttlig *eller* uttalad
- Pigmenterade makrofager (antrakos eller hemosiderin)
- Langerhansceller
- Epiteloida multinukleära jätteceller m/u granulom

#### Granulom:

##### Lokalisation

- Lymfatisk (subpleural, interstitiell, bronkovaskulär)
- Bronkocentrisk
- Angiocentrisk
- Oregelbunden

##### Utseende

- Vålformade *eller* dåligt formade
- Icke-nekrotiska *eller* nekrotiska
- Hyalina granulom
- Fibros runt granulom
- Cellulära inklusioner/kristaller

#### Kärlpatologi:

- Obliterativ endarterit
- Intravaskulära fibrintromber
- Kärlproliferation
- Vaskulit (se Granulomatösa sjukdomar nedan)

#### Bronkiolär/bronkiell patologi:

- Fibros, inflammation och granulom mm (enligt ovan)
- Peribronkiolär metaplasi (bronkiolisering)
- Oblitererande bronkiolit
- Proliferativ bronkiolit (intra-bronkiolär fibros/organiserande pneumoni)
- Follikulär bronkiolit
- Bronkioloektasier/bronkiektasier (inkl. traktionsektasier)
- Skivepitelmetaplasi
- Bägarcellshyperplasi

#### **Övrigt**

- Emfysem
- Typ II-pneumocythyperplasi m/u atypi
- Alveolär bronkiolisering (bronkiolärt epitel i perifer lungvävnad)
- Osseös metaplasi (benbildning)
- Glattmuskelproliferation

- Hyalina membraner
- Fibrin
- Ödem
- Blödning
- Hemosideros
- Nekros
- Kristaller
- Svamp
- Kroppsfrämmande material
- Amyloid

### **Förklaring av vissa fynd**

**Fibroblastfokus:** Fibroblastfoci är områden med kärlfattig lucker fibros med relativt riklig fibroblastproliferation i kanten på tät fibros (lokaliseringen skiljer alltså från organiserande pneumoni). Ses fr.a. vid UIP (IPF men även vid UIP-mönster vid läkemedel/annan sjukdom), men kan också ses vid några andra tillstånd som Langerhans cellhistiocytos, fibrotisk HP (ofta nära bronkioler) och (sällan) PPFE. Se bild i Appendix 1.

**Follikulär bronkiolit:** Follikulär bronkiolit innebär lymfocytär inflammation med follikelbildning (kan ses som lymfoid hyperplasi i BALT-vävnad) kring bronkioler. Ses som del i lungengagemang vid systemiska bindvävssjukdomar/kollagenoser (fr.a. reumatoid artrit och Sjögrens syndrom), vid vissa idiopatiska interstitiella pneumonier (fr.a. LIP men även ibland NSIP eller DIP) samt ibland vid immunbristsjukdomar och HP.

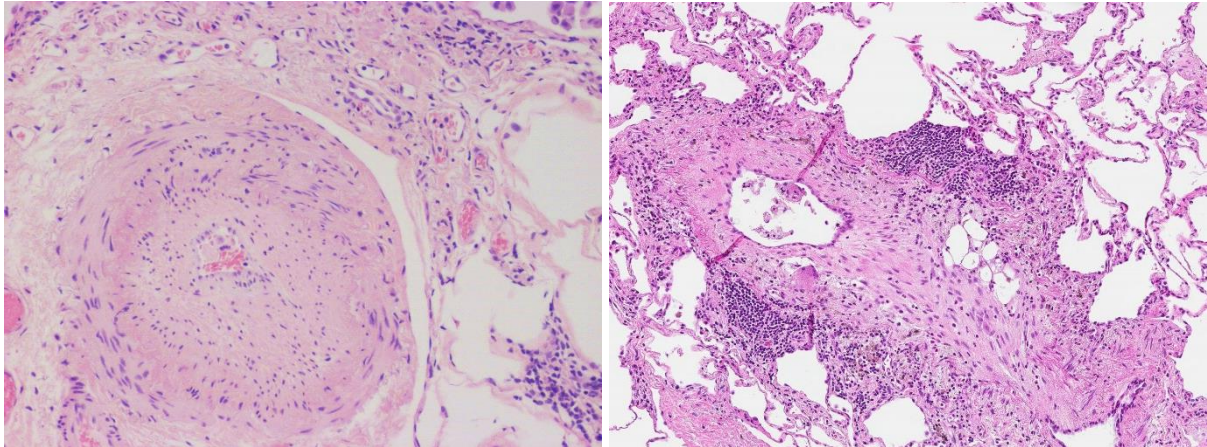
**Honeycombing:** Honeycombing är förstörade cystiska luftrum med delvis eller helt bronkiolärt epitel (bronkiolär metaplasi) omgärdade av tät fibros och ofta fyllda med mucin. Ses fr.a. vid UIP (både IPF och vid UIP-mönster vid läkemedel/annan sjukdom mm), men kan även ses sent i förloppet vid flera andra tillstånd som Langerhans cellhistiocytos, DAD, fibrotisk HP, sarkoidos, PPFE, immunbristsjukdomar, och möjligen NSIP och LIP. Se bild i Appendix 1.

**Hyalina membraner:** Hyalina membraner är avlånga rester av nekrotiskt epitel och proteinexsudat i alveolarrummen med hyalint utseende. Fyndet är typiskt för DAD, men kan även ses vid eosinofil pneumoni. Se bild i Appendix 1.

**Oblitererande bronkiolit:** Oblitererande bronkiolit, även kallat obliterativ eller restriktiv bronkiolit, innebär smalt eller avsaknad av (vid total obliteration) bronkiollumen med koncentrisk submukös hyalin fibros runt. Ibland ses fragmentering av bronkiolens glattmuskel och elastica. Endast diskreta cellinfiltrat ses runt bronkiollumen. Ses vid inhalation av toxiska gaser, kronisk rejektion av transplanterad lunga, som del i lungengagemang vid systemiska bindvävssjukdomar/kollagenoser (fr.a. reumatoid artrit) samt vid enstaka fall av läkemedel/droger, lunginfektioner, HP, KOL mm.

**Oblitererande endarterit:** Oblitererande endarterit är arteriell förändring med väggförtjockning med avsmalnat lumen utan tydliga arteriosklerotiska förändringar och utan vaskulit. Ses vid bland annat UIP och NSIP (fibrotisk variant) mm.

**Organiserande pneumoni (OP):** Organiserande pneumoni är intraalveolär/intrabronkiolär lucker fibros med fibroblastproliferation (motsvarar granulationsvävnad). Se bild och mer information i Appendix 1.



Obliterativ endarterit resp. obliterativ bronkiolit.

### Granulomatösa sjukdomar

Histologiskt definieras granulom som ansamlingar av epiteloida histiocyter, ofta med förekomst av multinukleära jätteceller och med lymfocyter runt. Kliniskt/radiologiskt finns andra definitioner (liten förkalkad rundad förändring på CT kallas granulom, men brukar histologiskt motsvara oregelbunden eller nodulär fibros med förkalkning och bero på tidigare infektion). Ospecifik histiocytos i thorakala lymfkörtlar kan ibland vara rundad, men man ska se tydlig granulombildning för att säga granulom. En bra hemsida om granulomatösa sjukdomar är <http://granuloma.homestead.com/>.

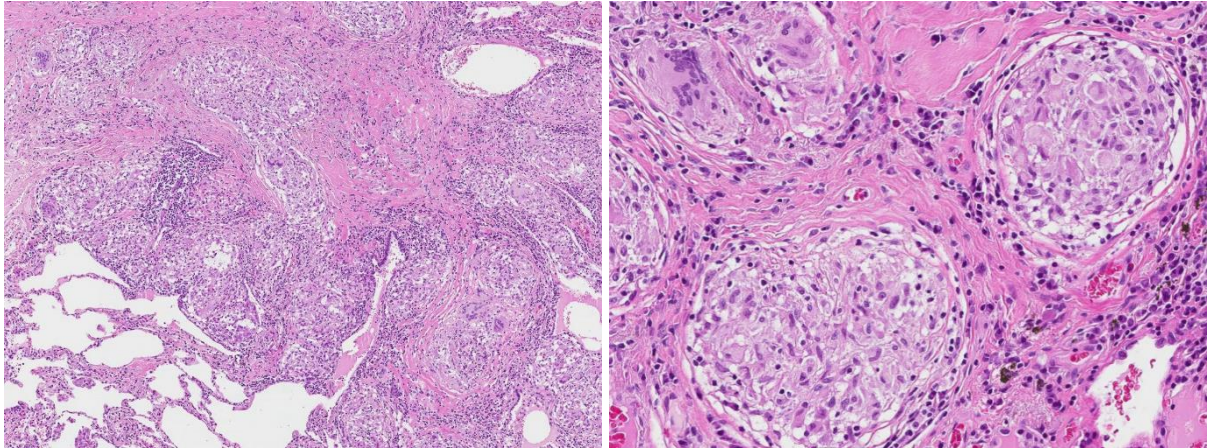
De viktigaste granulomatösa tillstånden i lunga är sarkoidos, infektion (mykobakterier, svamp fr.a. histoplasma, cryptococcus, coccidioides, blastomyces, aspergillus, pneumocystis, parasiter), HP, vaskulit (granulomatös polyangiit och eosinofil granulomatös med polyangit), granulomatös reaktion på malign tumör peritumoralt och i lymfkörtlar, kroppsfrämmande material inkl. aspiration samt granulomatös läkemedelsreaktion. Mer sällsynta tillstånd är kronisk eosinofil pneumoni, kronisk beryllios, LIP (se Appendix 1), MALT-lymfom och granulom vid immunbristsjukdomar, systemisk bindvävssjukdom/kollagenos, inflammatorisk tarmsjukdom (fr.a. Mb Crohn) eller primär biliär kolangit. Vid de sistnämnda ses dock ofta isolerade jätteceller endast, vilket också förekommer vid en rad olika virusinfektioner. Bronkocentrisk granulomatös, som kan förekomma idiopatiskt eller vid allergisk reaktion på svampinfektion, kan möjligen också tillhöra gruppen.

Differentialdiagnoser som egentligen inte bildar riktiga granulom inkluderar lungförändringar vid pulmonell deposition av lätta kedjor (LCDD), silikos/silikotiska noduli, rheumatiska noduli, talk-inducerade lungförändringar, Langerhans cellhistiocytos och andra histiocytosjukdomar och pulmonell granuloma annulare (vilka egentligen inte bildar granulom men likartade strukturer).

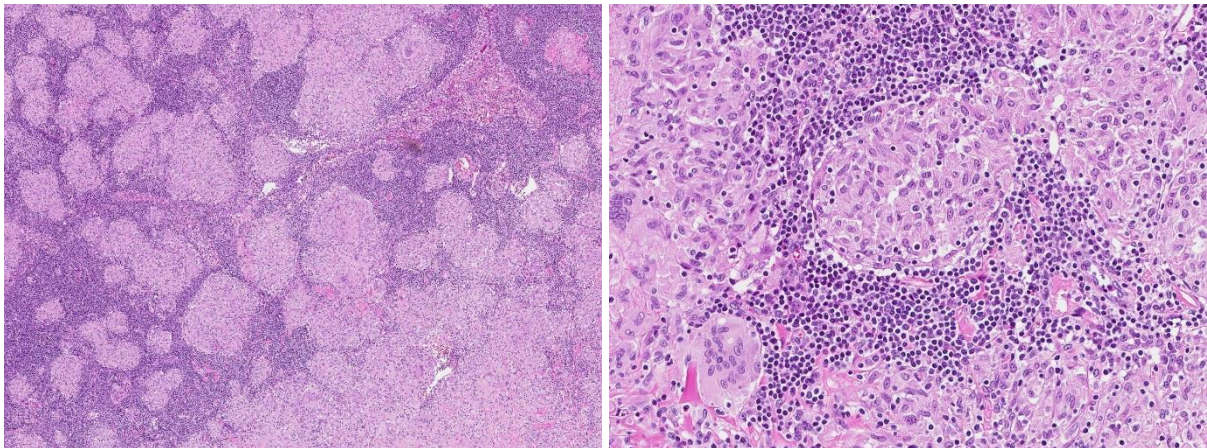
**Sarkoidos:** Sarkoidos engagerar fr.a. hilus-lymfkörtlar och lunga men även (i fallande incidens) lever, mjälte, ögon, perifera lymfkörtlar, hud, nervsystem och hjärta. Granulom och isolerade jätteceller i kärlväggar tillsammans med kronisk inflammation är heller inte helt ovanligt vid sarkoidos.

Typisk bild är välformade icke-nekrotiserande hyalina granulom som har lymfatisk utbredning (finns ofta bronko-/bronkiolovaskulärt, i alveolarsepta och subpleuralt). Typiskt omges granulomen (i lunga men inte i hilus-lymfkörtlar) av närmast koncentrisk bindväv och vid längre tids sjukdom tenderar granulomen att försvinna och endast hyalin fibros,

företrädesvis subpleuralt och interlobulärt, blir kvar. Vid sen sarkoidos kan fibrosen vara uttalad med olika fibrossjukdomar som differentialdiagnos. Cytoplasmatiska mineralinklusioner ses ibland i jättecellerna (asteroidea kroppar, Schaumann-kroppar, Hamazaki-Wesenberg-kroppar och kalciumoxalatinklusioner). Små koagulative nekroser med fibrinoiddeposition kan förekomma i granulomen. En mild kronisk inflammation brukar också ses i vävnaden. I bronksköljvätska brukar man se lymfocytos och förhöjd CD4/CD8-kvot samt få eosinofiler, B-lymfocyter, plasmaceller och neutrofiler. Den histopatologiska bilden vid beryllios är samma som sarkoidos. Likaså är det ofta svårt att helt säkert utesluta infektiös genes på begränsat material som biopsi/cytologi.



Sarkoidos i lunga med icke-nekrotiserande välformade granulom med fibros runt.

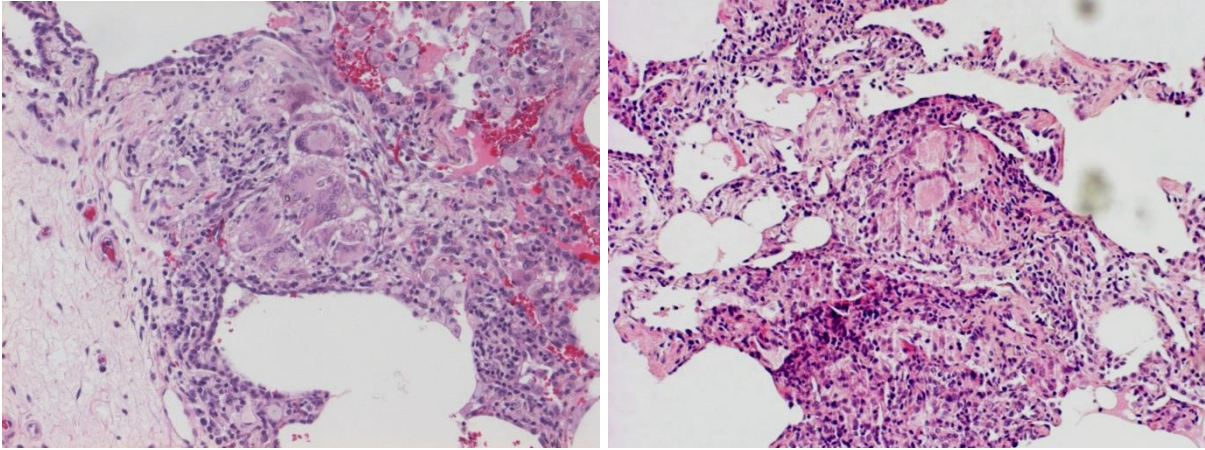


Sarkoidos i mediastinal lymfkörtel.

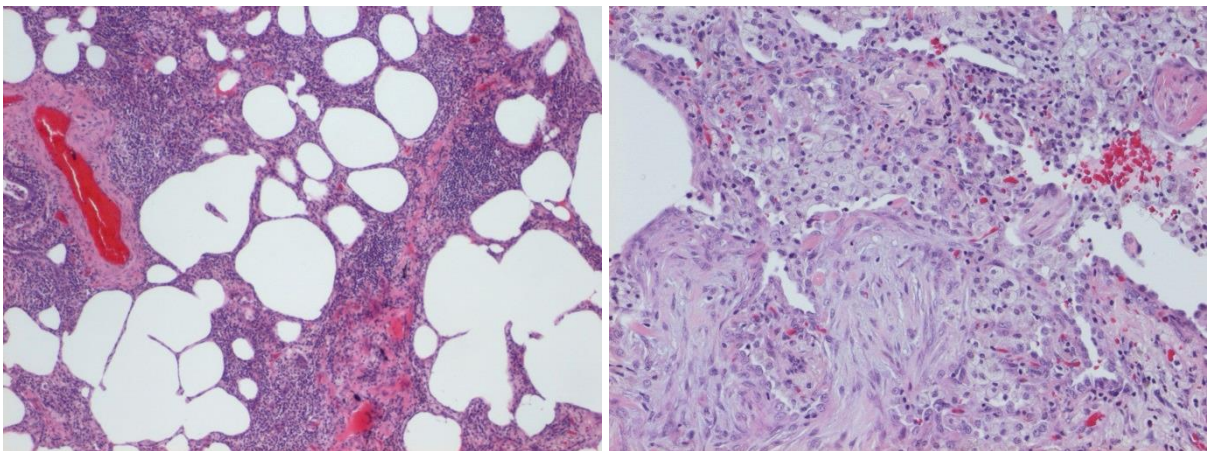
**Hypersensitivitetspneumonit (HP):** Hypersensitivitetspneumonit, tidigare kallat allergisk alveolit, är ett tillstånd som orsakas av allergisk reaktion på organiskt material (t.ex. protein från burfåglar mm, ett mycket stort antal kända orsaker finns). **Ovanlober involveras något oftare/mer uttalat än underlober. HP delas upp i icke-fibrotisk (cellulär) och fibrotisk typ, där histologisk provtagning sällan är aktuellt vid icke-fibrotisk typ. Se tabeller nedan för fynd och klassifikation baserat på aktuell konsensus från 2020 (Raghu förstanamn). Vid fibrotisk typ förekommer bronkiocentriska fibroblastfoci oftare än vid UIP/IPF. Vid akut hög exponering av antigen kan histologisk bild liknande DAD ses.**

<b>Icke-fibrotisk HP</b>	<b>Sannolik icke-fibrotisk HP</b>
Alla kriterier 1-3 i minst en biopsi och avsaknad av samtliga motsägande fynd	Kriterium 1 och 2 i minst en biopsi och avsaknad av samtliga motsägande fynd
1 Cellulär interstitiell pneumoni <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronkiolocentriskt</li> <li>• NSIP-lik</li> <li>• Lymfocyt-predominant</li> </ul>	
2 Cellulär bronkiolit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymfocyt-predominant med max fokala germinalcenter</li> <li>• ± Organiserande pneumoni</li> <li>• ± Skumcelliga makrofager i alveolar/terminala bronkioler</li> </ul>	
3 Dåligt formade icke-nekrotiserande granulom <ul style="list-style-type: none"> <li>• Luckra formationer av epiteloida histiocyter o/e multinukleära jätteceller</li> <li>• I peribronkiolärt interstitium, alveolar/terminala bronkioler eller i organiserande pneumoni</li> </ul>	<b>Obestämbar för icke-fibrotisk HP</b> Kriterium 1 eller 2 eller något av nedan i minst en biopsi och avsaknad av samtliga motsägande fynd <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organiserande pneumoni</li> <li>• Peribronkiolär metaplasi utan andra fynd som tyder på fibrotisk HP</li> </ul>
Avsaknad i samtliga biopsier av: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmacells-predominant inflammation</li> <li>• Uttalad lymfoid hyperplasi</li> <li>• Uttalade välformade sarkoidala granulom eller nekrotiserande granulom</li> <li>• Aspirerat material</li> </ul>	

<b>Fibrotisk HP</b>	<b>Sannolik fibrotisk HP</b>
Alla kriterier 1-3 i minst en biopsi och avsaknad av samtliga motsägande fynd	Kriterium 1 och 2 i minst en biopsi (± cellulär interstitiell pneumoni, cellulär bronkiolit, organiserande pneumoni) och avsaknad av samtliga motsägande fynd
1 Tät fibros <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arkitekturdestruerande, fibroblastfoci ± subpleural honeycombing</li> <li>• NSIP-lik fibros</li> </ul>	
2 Luftvägscentrerad fibros <ul style="list-style-type: none"> <li>• ± Peribronkiolär metaplasi (bronkiolisering)</li> <li>• ± Bryggbildande fibros (relativt smala fibrosstråk som förbinder bronkiolära områden med subpleurala eller andra bronkiolära områden)</li> </ul>	
3 Dåligt formade icke-nekrotiserande granulom <ul style="list-style-type: none"> <li>• ± Cellulär interstitiell pneumoni</li> <li>• ± Cellulär bronkiolit</li> <li>• ± Organiserande pneumoni</li> </ul>	<b>Obestämbar för fibrotisk HP</b> Kriterium 1 i minst en biopsi (± cellulär interstitiell pneumoni, cellulär bronkiolit, organiserande pneumoni) och avsaknad av samtliga motsägande fynd
Avsaknad i samtliga biopsier av: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmacells-predominant inflammation</li> <li>• Uttalad lymfoid hyperplasi</li> <li>• Uttalade välformade sarkoidala granulom eller nekrotiserande granulom</li> <li>• Aspirerat material</li> </ul>	

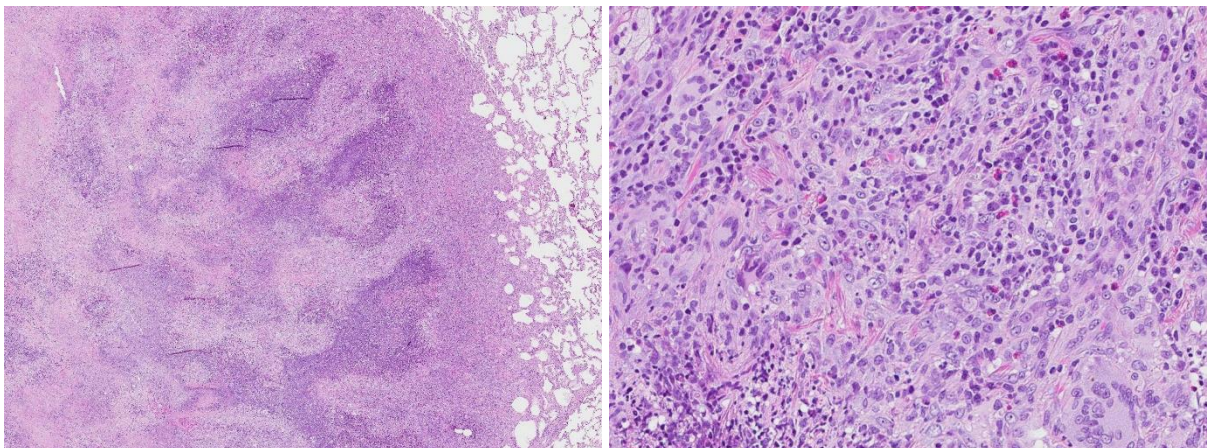


Dåligt formade granulom och kronisk interstitiell inflammation vid icke-fibrotisk hypersensitivitetspneumonit (HP).



Kronisk interstitiell inflammation resp. organiserande pneumoni och makrofager vid icke-fibrotisk hypersensitivitetspneumonit (HP).

Granulomatös polyangiit (GPA): Granulomatös polyangiit, tidigare kallat Wegeners granulomatos, är en vaskulit sjukdom (cANCA-positiv) som drabbar fr.a. ÖNH och lunga, men ibland också njure, öga eller systemiskt. Typiskt ses nekrotiserande vaskulit, stora geografiska nekroser, mikroabscesser, dåligt formade granulom, isolerade jätteceller och kronisk inflammation. Ofta finns interstitiell fibros som kan vara nodulär och ibland även organiserande pneumoni. Eosinofiler kan förekomma i lätt till måttlig mängd (och innebär inte per automatik eosinofil granulomatos med polyangiit).





Granulomatös polyangiit med geografiska nekrosor resp. mikroabscess, eosinofiler och jätteceller.

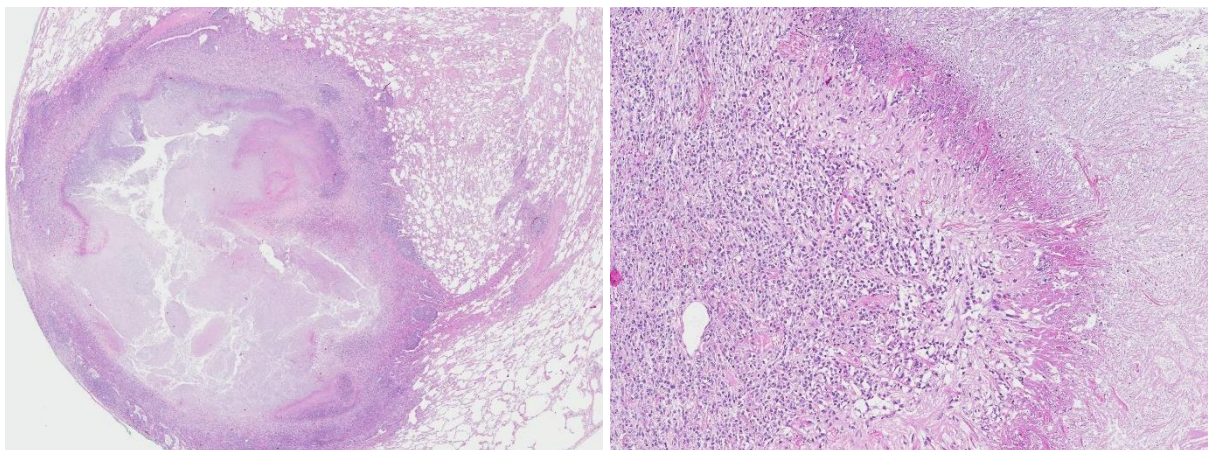
Eosinofil granulomatös med polyangiit (EGPA): Eosinofil granulomatös med polyangiit, tidigare kallat Churg-Strauss syndrom, är en vaskulitsjukdom (pANCA-positiv) som kan förekomma hos astmatiker och ofta drabbar lungor och hud och ibland njure eller hjärta. Typiskt ses nekrotiserande vaskulit och kraftig eosinofili. Dåligt formade granulom, ofta med nekrosinslag, och isolerade jätteceller kan förekomma, men långt ifrån alltid.

### Systemiska bindvävssjukdomar/kollagenoser

Lungengagemang vid systemiska bindvävssjukdomar/kollagenoser (CTD-ILD) är mycket vanligt. Vid fibros ses ofta NSIP och/eller OP men även UIP-mönster förekommer, och inte sällan blandat mönster. Vid t.ex. UIP-bild utan att helt passa med UIP-IPF är det viktigt att tänka på systemiska bindvävssjukdomar/kollagenoser (utöver läkemedel och fibrotisk HP). Lymfocytära (inkl. LIP-lika) eller lymfoplasmacytiska infiltrat är också vanligt, inte sällan med follikelbildning eller pleural/perikardiell inflammation, liksom kärlförändringar relaterade till pulmonell hypertension. Även granulom har rapporterats vid systemiska bindvävssjukdomar/kollagenoser. Termen interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) har föreslagits för lungsjukdom som bedöms vara relaterad till, men utan att kriterier är uppfyllda för, systemisk bindvävssjukdom/kollagenos.

Fynd	RA	SLE	MCTD	SSc	PM/DM	SjS
UIP-mönster	++	+	+	++	+	+
NSIP-mönster	+	+	++	++++	++	+
Organiserande pneumoni	++	+	+	+	++	
LIP-mönster						+
Pulmonell hypertension	+	+	+	++		+
Bronkiektasier	++					++
Obliterativ bronkiolit	++	+				
Rheumatoida noduli	+					
CPFE-mönster	+		+	+	+	+

CPFE, kombinerat pulmonellt emfysem och fibros; LIP, lymfoid interstitiell pneumoni; MCTD, mixed connective tissue disease; NSIP, non-specific interstitial pneumonia; PM/DM, polymyosit/dermatomyosit; RA, reumatoid artrit; SjS, Sjögrens syndrom; SLE, systemisk lupus erythematosus; SSc, systemisk skleros (sklerodermi); UIP, usual interstitial pneumonia (Tabellen modifierad från Lynch et al 2009 och Raghu et al 2018 suppl.)



Rheumatoid nodulus med antytt palissaderande histiocytos kring nekrotiskt/fibrinöst centrum.

## Läkemedel

Läkemedel kan ge alla möjliga lungskador; DAD, organiserande pneumoni, eosinofil pneumoni, lungödem, diffus lungblödning och NSIP-mönster är relativt vanliga, men även UIP-mönster, granulom och andra tillstånd förekommer. En bra hemsida som utöver läkemedel även tar upp droger och en hel del andra exogena faktorer är <http://www.pneumotox.com/>.

## Andra sjukdomar

Inflammatorisk tarmsjukdom: Fr.a. Mb Crohn har rapporterats ge lungförändringar i form av oblitererande/konstriktiv bronkiolit, bronkit, förekomst av enstaka multinukleära jätteceller eller (ovanligare) granulom, eosinofil pneumoni, organiserande pneumoni, och även NSIP-, DIP- (främst hos rökare) eller UIP-mönster (samt serosit och lungembolism). Man tror dock att behandling kan vara en orsak till en del av förändringarna.

IgG4-relaterad lungsjukdom: IgG4-relaterad lungsjukdom är mycket ovanlig. Typiskt ses täta lymfocytinfiltrat, fibros som ofta är storiform, obliterativ flebit (inflammatorisk venös ocklusion), kluster av IgG4-positiva plasmaceller >50/HPF i resektat eller >20/HPF i biopsi med >40% i IgG4/IgG-kvot (men endast förhöjd kvot med få IgG4-positiva celler eller IgG4-positiva celler utan andra fynd motiverar inte diagnosen). Eosinofiler, neutrofiler och NSIP-lik fibros kan förekomma.

Lungförändringar vid immunbristsjukdomar: Granulomatös och lymfocytär interstitiell lungsjukdom (GL-ILD) har föreslagits som term för lungförändringar vid common variable immunodeficiency (CVID). Typiskt ses lymfocytära infiltrat (LIP-lik), diffus lymfoid hyperplasi, follikulär bronkiolit, icke-nekrotiserande granulomatos, organiserande pneumoni och fibros (honeycombing kan förekomma).

Andra differentialdiagnoser: Andra differentialdiagnoser (inklusive några som inte räknas in i ILD) inkluderar pneumokonioser (icke-allergisk reaktion på oftast oorganiskt damm), pulmonell alveolär proteinos (PAP), diffus alveolär blödning, pulmonell hemosideros (t.ex. vid Goodpastures syndrom, SLE eller idiopatisk), simpel lungeeosinofili (Löfgrens syndrom), akut och kronisk eosinofil pneumoni, olika cellhistiocytoser inkl. Langerhans cellhistiocytos (LCH), lymfangioleiomyomatos (LAM), diffus panbronkiolit, lungförändringar vid primär biliär kolangit, olika typer av amyloidos, aspirationspneumoni/t, lipoid pneumoni, olika ärftliga sjukdomar, pulmonell deposition av lätta kedjor (LCDD), pyoderma gangenosum, kärmissbildningar, pulmonell hypertension, embolisk eller venocklusiv sjukdom, graft-vs-host-reaktion (fr.a. vid benmärgstransplantation) mm.

## Diagnostikalgoritm

Dominerande fibros		Fläckvis fibros, fibroblastfoci	UIP
		Stjärnformad och peribronkiolär fibros, RB, ev. Langerhansceller, stark koppling rökning	Fibrotisk LCH
	Fibrosen destruerar lungarkitekturen	Varierande inkl. peribronkiolär fibros, fokal kronisk inflammation, peribronkiolär metaplasi, isolerade jätteceller och/eller dåligt formade granulom, fibroblastfoci	HP (fibrotisk)
		Subpleural fibros ovanlober, mycket ovanligt	PPFE
		Ospecifik bild	Oklassificerbar fibros
		Relativt bevarad lungarkitektur	NSIP (fibrotisk)
		Intraalveolär fibros, akut/subakut förlopp	OP (fibroserande)
Dominerande inflammation		Interstitiell kronisk inflammation	NSIP (cellulär)
		Peribronkiolär och interstitiell kronisk inflammation, fokal OP, dåligt formade granulom	HP (icke-fibrotisk)
		Langerhansceller, stark koppling rökning	LCH
		Peribronkiolär kronisk inflammation, pigmenterade makrofager i bronkioler, stark koppling rökning	RB
		Pigmenterade makrofager i alveoler, stark koppling rökning	DIP
		Hyalina membraner, interstitiella fibroblaster diffust, akut/subakut förlopp	DAD (akut/organiserande)
		Intraalveolär lucker fibros, akut/subakut förlopp	OP
		Uttalad interstitiell kronisk inflammation, mycket ovanligt	LIP
	Annan eller ospecifik bild	T.ex. infektion, läkemedel, systemsjukdom, aspiration, eosinofil pneumoni	
Förekomst av granulom		Välformade granulom med fibros runt, subpleural/paraseptal och bronkovaskulär utbredning	Sarkoidos
		Peribronkiolär och interstitiell kronisk inflammation, fokal OP, dåligt formade granulom	HP (icke-fibrotisk)
		Inflammation med dominans av eosinofiler, fokal OP, dåligt formade granulom	Kronisk eosinofil pneumoni
		Vaskulit, geografiska nekroser, uttalad blandad inflammation, dåligt formade granulom	Granulomatös polyangiit
		Vaskulit, nekroser, uttalad blandad inflammation med dominans av eosinofiler, dåligt formade granulom, astma och blodeosinofili (obligat)	Eosinofil granulomatos med polyangiit
		Uttalad interstitiell kronisk inflammation, relativt få granulom, mycket ovanligt	LIP
		Ev. nekros, förekomst av svamp eller annan eller ospecifik bild	T.ex. infektion, läkemedel, systemsjukdom, aspiration

Förkortningar: DAD, diffuse alveolar damage; DIP, deskvamativ interstitiell pneumoni; HP, hypersensitivitetspneumonit; LCH, Langerhans cellhistiocytos; LIP, lymfoid interstitiell pneumoni; NSIP, non-specific interstitial pneumonia; OP, organiserande pneumoni; PPFE, pleuroparenkymatös fibroelastos; RB, respiratorisk bronkiolit; UIP, usual interstitial pneumonia (Tabellen modifierad från Katzenstein et al. 2008)