
Interstitiella lungförändringar som incidentella fynd på datortomografi

IDA PESONEN BELO

Incidentella interstitiella lungförändringar (interstitial lung abnormalities, ILA), är förändringar på en datortomografi hos en individ utan symtom eller påverkad lungfunktion. Dessa förändringar inkluderar icke-emfysematiska cystor, besljöning av lungvävnad (s.k. ground glass), retikulärt mönster, traktionsbronkiektasier och bikakemönster. En så kallad fibrotisk typ av ILA har störst risk att progrediera till en interstitiell lungsjukdom (ILD) inom några år. Idiopatisk lungfibros är den vanligaste formen av idiopatisk ILD och den diagnostiseras ofta i ett sent och symtomatiskt stadium med en väntad överlevnad som är sämre än många cancerformer.

Enligt uppskattningar är prevalensen av ILA upp emot tio procent i den äldre befolkningen och är vanligare hos män och dem som exponerats för rökning. Ökad användning av datortomografi, exempelvis inom lungcancerscreening, kommer att öka incidensen av ILA och väcker frågan om hur dessa förändringar ska följas upp. En annan viktig fråga är om screening, som ett verktyg att hitta ILD tidigare, skulle vara möjlig.

I denna artikel presenteras ILA och vad som är känt inom litteraturen just nu. Den ökande incidensen och hur kännedom om ILA kan öka våra möjligheter att diagnostisera ILD tidigare kommer även att diskuteras.

Inledning

Interstitiella lungförändringar (*interstitial lung abnormalities, ILA*) är incidentella förändringar som omfattar mer än 5 procent av en lungas yta (övre, mellersta och nedre) på en datortomografi (DT). Förändringarna inkluderar icke-emfysematiska cystor, besljöning av lungvävnad (s.k. *ground glass*), retikulärt mönster, traktionsbronkiektasier och bikakemönster. Enligt definitionen är individer med ILA asymtomatiska och har varken etablerad interstitiell lungsjukdom (ILD) eller bakomliggande riskfaktor för ILD som till exempel inflammatorisk systemsjukdom. (1, 2) Forskning har visat att ILA, speciellt en fibrotisk undertyp, har risk att etableras till en symtomatisk och progressiv ILD, som till exempel idiopatisk lungfibros (IPF) (1). Interstitiella lungförändringar är associerade med ökad mortalitet (3). Det är viktigt att känna till ILA på grund av det ökade behovet av att diagnostisera patienter med lungfibros i ett tidigare skede och för att lungläkare i framtiden ska veta hur incidentella fynd, som ökar i takt med screening för till exempel lungcancer, ska

SKRIBENTEN

Ida Pesonen Belo, specialistläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, doktorand vid Karolinska Institutet, Stockholm.

hanteras. I artikeln står den engelska förkortningen ILA för interstitiella lungförändringar.

Interstitiell lungsjukdom och idiopatisk lungfibros

Interstitiella lungsjukdomar (ILD) karaktäriseras av en inflammation eller fibrosbildning i interstitiet kring lungans alveoler. Inflammationen och fibrosbildningen påverkar lungans elasticitet och gasutbytesförmåga, vilket slutligen leder till respiratorisk insufficiens och död, om sjukdomen fortskrider. Den vanligaste formen av idiopatiska ILD är idiopatisk lungfibros (IPF). Sedan tidigt 2000-tal, när IPF identifierades som en egen sjukdom (4), har IPF blivit väl karakteriserad både radiologiskt, histologiskt och prognostiskt. Riskfaktorer för IPF är hög

ålder, rökning och manligt kön. Exponering för damm och asbest via yrke, gastroesofageal reflux, virusinfektioner och förekomst av ILD i släkten betraktas även som riskfaktorer för IPF (5, 6). Trots ökad kännedom om bakomliggande patofysiologi är grundorsaken till IPF okänd än idag (7).

Det finns en känd fördröjning mellan symptom och klinisk diagnos, enligt en dansk studie upp emot en median på två år (8). Många patienter får initialt andra vanligare diagnoser via primärvården, såsom astma, kroniskt obstruktiv lungsjukdom och pneumoni innan remiss till specialistvård skickas och diagnosen IPF ställs (8, 9). Typiska statusfynd, vilka även bör väcka misstanke om lungfibros och resultera i vidareutredning, är fina inspiratoriska rassel, så kallade krepitationer, vid lungauskultation, trumpinnefingerar och urglasnaglar. Till skillnad från Finland är det i Sverige vanligt att man redan i primärvården beställer en DT-undersökning av lungorna. Om det finns en signifikant skillnad mellan länderna vad gäller diagnostisk träffsäkerhet är inte studerat.

Radiologiskt och histologiskt ses ett mönster som kallas *usual interstitial pneumonia* (UIP) (10). Vid närvaro av ett typiskt radiologiskt mönster och frånvaro av en känd orsak som exempelvis reumatologisk sjukdom kan diagnosen IPF ställas. I oklara fall kan bronkoskopi (med så kallat bronkoalevolärt lavage) eller lungbiopsi bli aktuell (10).

Patienterna med IPF förlorar årligen i snitt cirka 200 milliliter av sin forcerade vitalkapacitet (FVC) (11), och den uppskattade överlevnaden utan behandling är 3–5 år (5). Sjukdomsförloppet är svårförutsebart vid diagnos (11): vissa patienter försämras långsamt medan andra har ett snabbare förlopp. En del av patienterna drabbas av försämringsepisoder, så kallade exacerbationer, när de plötsligt förlorar en större del av sin lungkapacitet och förhoppningsvis stabiliseras igen efter behandling.

Behandlingsalternativen vid IPF är flera: lungtransplantation, rehabilitering, behandling av gastroesofageal reflux, syrgas och symptomlindrande läkemedel mot hosta och dyspné, behandling av exacerbationer och antifibrotisk läkemedelsbehandling. Eftersom diagnosprocessen är fördröjd (8) och diagnosen i snitt ställs vid 60–70 års ålder, är patienterna på grund av hög ålder och multisjuklighet sällan kandidater för botande lungtransplantation (5). Två antifibrotiska läkemedel, nämligen pirfenidon och nintedanib, har i randomiserade kontrollerade studier (RCT) visats ha en bromsande effekt

på sjukdomsprogressionen med en halvering av den förlorade forcerade vitalkapaciteten (FVC) på gruppnivå (12, 13). Pirfenidon blev tillgängligt i EU 2011 och nintedanib 2015.

ILA, tidig ILD och interstitiell lungsjukdom

Med hänsyn till att IPF, men även andra typer av ILD med så kallad progressiv pulmonell fibrosfenotyp, är potentiellt aggressiva sjukdomar med irreversibel fibrosbildning och förloppet från symptom till diagnos ofta blir förlängd, har forskare världen runt lagt fokus på tidig ILD, och därmed på ILA. De läkemedel som vi har idag har i poolade analyser från randomiserade kontrollerade studier och en nyligen publicerad kohortstudie från USA visat öka överlevnaden hos patienter med IPF (14, 15, 16). De har dessutom visats ha effekt även vid tidigare sjukdomsstadium (17, 18), vilket sätter ytterligare press på att upptäcka patienterna tidigt.

Interstitiella lungförändringar är en radiologisk definition och innebär att patienten har incidentella fynd utan några andra tecken på ILD, såsom symptom eller nedsatt lungfunktion. Individer med radiologiska fynd och en känd riskfaktor för ILD, antingen en reumatologisk sjukdom eller familjär ILD, anses inte ha ILA eftersom fyndet då inte definieras som incidentellt (1, 2). Riskfaktorerna för förekomst av ILA är till viss del desamma som för exempelvis IPF, nämligen hög ålder, manligt kön och rökning. Enligt riktlinjerna (1) delas ILA in i tre kategorier med olika risk för progression och mortalitet: icke-subpleural, subpleural icke-fibrotisk och subpleural fibrotisk ILA. Den sistnämnda kategorin är associerad med högst risk för progression och mortalitet (1). Interstitiella lungförändringar kan med tiden progrediera radiologiskt till tidig och preklinisk ILD. Vid en preklinisk ILD är lungfunktionen fortfarande bevarad och patienten är symptomfri. Vidare kan en preklinisk ILD utvecklas till en lindrig ILD när patienten har symptom eller nedsatt lungfunktion (2). Uppskattningsvis är prevalensen av ILA hos äldre (> 60 år) 4–9 procent hos rökare och exrökare samt 2–7 procent hos aldrig-rökare (1, 19, 20). Tjugo procent av ILA progredierar inom två år och 40 procent inom fem år (1). En aktuell fråga är vilka ILA och vilka individer som löper störst risk och behöver uppföljning (21).

ILA i Sverige

Vi gjorde den största populationsbaserade

studien hittills inom projektet *Swedish CardioPulmonary bioImage Study* (SCAPIS) för att kartlägga prevalensen av ILA i den svenska medelålders populationen (22). Över 30 000 godtyckligt kontaktade 50–64-åriga personer rekryterades av sex universitetssjukhus runtom i landet mellan november 2013 och november 2018 (23). Individerna undersöktes med bland annat DT av lungor, dynamisk spirometri och diffusionskapacitetsmätning. Dessutom fyllde de i frågeformulär. Totalt 29 521 individer inkluderades, av vilka 48,7 procent var män och hälften (50,8 %) aldrig hade rökt. Studien visade att ILA är vanliga i en medelålders population (9,7 %), men även hos en population som aldrig rökt (7,9 %). Prevalensen hos rökare var 13,2 procent, och den så kallade fibrotiska formen hade en förekomst på 0,8 procent. Individer med ILA hade signifikant lägre lungvolym och diffusionskapacitet än individer utan ILA. Emellertid var lungfunktionen inom normalintervallet i bägge grupperna, vilket också ingår i definitionen av ILA. Individerna i ILA-gruppen var äldre och hade rökt mer än individerna utan ILA. Däremot såg vi ingen skillnad i yrkesexponering mellan grupperna. Studien bekräftade att ILA är vanligt förekommande även i den svenska medelålders befolkningen och hos aldrig-rökare. Den icke-rökande populationen är inte föremål för exempelvis lungcancerscreening och löper således större risk att bli diagnostiserad med en ILD i ett senare stadium av sjukdomen.

Bedömning och uppföljning av ILA

Vägledande, evidensbaserade riktlinjer gällande bedömning och uppföljning av ILA har publicerats (1, 19). Vid incidentellt fynd av ILA tar man ställning till om en högupplösande DT (HRDT) behöver göras för en detaljerad bedömning av mönstret. Förekomst av icke-fibrotisk ILD med basal, subpleural utbredning samt fibrotiska ILA med basal, subpleural utbredning med eller utan bikakemönster (kan även kallas möjlig UIP och UIP) betraktas som riskfaktorer för progression. Utöver detta görs en klinisk riskbedömning: förekomst av rökning, andra luftvägsexponeringar, vissa farmakoterapier, radioterapi, toraxkirurgi, fysiologiska mätningar eller gasutbyte i nedre normalintervallet har visats vara korrelerade med progression.

Följande steg i bedömningen är att evaluera om det föreligger en potentiellt kliniskt signifikant ILD: ILA inom tre eller fler lungtytor,

symtom eller kliniska fynd talande för ILD eller lungfysiologiska fynd som kan tillskrivas en ILD. Vid misstanke om kliniskt signifikant ILD ska adekvat utredning initieras. Om fyndet däremot karakteriseras som ILA rekommenderas riskbedömning enligt den radiologiska lokaliseringen och karaktäriseringen tillsammans med övriga riskfaktorer för progression. Individer utan riskfaktorer för progression ska informeras om olika metoder för riskreduktion (rökstopp, undvikande av luftburna exponeringar, riskbedömning inför kirurgi och undvikande av läkemedel som kan orsaka ILD). En ny bedömning görs om individen utvecklar symtom eller om andra tecken på progression förekommer. Individer med en eller fler riskfaktorer följs upp, förslagsvis med symtom- och lungfysiologisk kontroll inom 3–12 månader. Expertgruppen föreslår uppföljande DT inom 12–24 månader utifrån individuell bedömning. Även riskindivider ska erbjudas information om riskreduktion.

ILA och screeningprogram

I takt med ökande användning av DT (till exempel lungcancerscreening, diagnostisk DT av kranskärl och hjärta) kommer lungläkare och radiologer allt oftare att tampas med frågan, vilka personer med ILA som har risk för att utveckla ILD och kräver fortsatt uppföljning (21, 24). Lungcancerscreening finns inte i Sverige idag men rekommenderas starkt i de svenska riktlinjerna (25). I september 2022 startades ett pilotprojekt inom lungcancerscreening på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm (26). Målet är att inkludera 1000 kvinnor som rökt i minst 30 paketår. Kvinnor inom ett specifikt upptagningsområde kontaktas via brev och de som uppfyller kriterierna erbjuds screening inom projektet. Forskarna är övertygade om att lungcancerscreening kommer att införas och syftet med pilotstudien är att bevisa att lungcancerscreening fungerar också i Sverige. Dock medger forskarna att många bifynd, som till exempel ILA, kan förekomma och kräver lungmedicinsk bedömning. Med en prevalens på 13,2 procent kommer var åttonde screenad individ att behöva en bedömning gällande ILA (22).

När screeningprogram införs kommer många storrökare att screenas och förhoppningsvis diagnostiseras med ILD i ett tidigare skede. Däremot är den icke-rökande populationen inte föremål för screening inom lungcancerprogrammet och kommer därför att även i fortsättningen behöva kunniga primärvårdsläkare som kan misstänka ILD och remittera patienter till

en specialist i ett tidigt skede. En diskussion kring screening av ILD har varit aktuell och många lungläkare anser att vissa riskgrupper (till exempel patienter med systemisk skleros) ska screenas för ILD (27, 28).

Slutsats

Interstitiella lungförändringar är incidentella fynd på DT och kan vara ett förstadium till ILD. Individer med så kallade fibrotiska ILA och riskfaktorer har störst risk att senare diagnostiseras med ILD och ska enligt nuvarande rekommendationer erbjudas uppföljning. På grund av ökad användning av DT kommer incidensen av ILA öka, vilket kräver ökade resurser inom lungläkarkåren. Därutöver finns det ett stort intresse för tidig diagnos av ILD, där primärvårdsläkaren spelar en viktig roll och kan, oftast genom en enkel statusundersökning, misstänka ILD hos en andfådd patient och remittera patienten vidare.

Ida Pesonen Belo

ida.pesonen@ki.se

Inga bindningar

Referenser

1. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med* 2020;8(7):726-37.
2. Tomassetti S, Poletti V, Ravaglia C, Sverzellati N, Piciucchi S, Cozzi D, et al. Incidental discovery of interstitial lung disease: diagnostic approach, surveillance and perspectives. *Eur Respir Rev* 2022;31(164).
3. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016;315(7):672-81.
4. American Thoracic Society Committee on BALiILD. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(5):e44-e68.
6. Abramson MJ, Murbadoro T, Alif SM, Benke GP, Dharmage SC, Glaspole I, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: case-control study. *Thorax* 2020;75(10):864-9.
7. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ, Group IPFCW. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51(5).
8. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Wilcke T, Shaker SB. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2019;20(1):103.

9. Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S, Lederer DJ. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):9.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(9):e18-e47.
11. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(4):431-40.
12. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083-92.
13. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-82.
14. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(R) trials. *Respir Med* 2016;113:74-9.
15. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017;5(1):33-41.
16. Dempsey TM, Thao V, Helfinstine DA, Jr., Chang YH, Sangaralingham L, Limper AH. Real-world cohort evaluation of the impact of the antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2023;62(4).
17. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016;48(3):843-51.
18. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72(4):340-6.
19. Hata A, Schiebler ML, Lynch DA, Hatabu H. Interstitial Lung Abnormalities: State of the Art. *Radiology* 2021;301(1):19-34.
20. Grant-Orser A, Min B, Elmrayed S, Podolanczuk AJ, Johannson KA. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Adult Interstitial Lung Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208(6):695-708.
21. Wijsenbeek MS, Brusselle GG. Risk Stratifying Interstitial Lung Abnormalities to Guide Early Diagnosis Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Me* 2022.
22. Pesonen I, Johansson F, Johnsson A, Blomberg A, Boijens M, Brandberg J, et al. High prevalence of interstitial lung abnormalities in middle-aged never-smokers. *ERJ Open Res.* 2023;9(5).
23. Bergstrom G, Berglund G, Blomberg A, Brandberg J, Engstrom G, Engvall J, et al. The Swedish CArdioPulmonary BioImage Study: objectives and design. *J Intern Med* 2015;278(6):645-59.
24. O'Dowd EL, Tietzova I, Bartlett E, Devaraj A, Biederer J, Brambilla M, et al. ERS/ESTS/ESTRO/ESR/ESTI/EFOMP statement on management of incidental findings from low dose CT screening for lung cancer. *Eur Respir J* 2023;62(4).
25. Cancercentrum R. Nationellt vårdprogram lungcancer 2023 [Nationellt vårdprogram lungcancer - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se)]
26. Trysell K. Lungcancerscreening: Snart går startskottet i Stockholm. *Läkartidningen* 2022;19-20.
27. Hunninghake GM, Goldin JG, Kadoch MA, Kropski JA, Rosas IO, Wells AU, et al. Detection and Early Referral of Patients With Interstitial Lung Abnormalities: An Expert Survey Initiative. *Chest* 2022; 161(2):470-82.
28. Spagnolo P, Ryerson CJ, Putman R, Oldham J, Salisbury M, Sverzellati N, et al. Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med* 2021;9(9):1065-76.

Summary

Interstitial lung abnormalities – incidental findings on computed tomography

Interstitial lung abnormalities (ILA) are incidental findings on computed tomography of the lung in individuals without symptoms or impaired lung function. By definition, ILA affects more than five per cent of any lung zone (upper, middle, lower) and consists of ground glass abnormalities, non-emphysematous cysts, reticular pattern, traction bronchiectasis and honeycombing. Especially a fibrotic type of ILA, can progress to an interstitial lung disease (ILD) within couple of years. The increasing introduction of lung cancer screening will increase the incidence of ILA and raises questions on how ILA should be followed up.