



Fibrosi Pulmonar Idiopàtica

M^a Emilia Miquel Zurita
Eugènia Santacana Juncosa
18/12/2012

INDEX

- ▣ Generalitats
- ▣ Epidemiologia
- ▣ Fisiopatologia
- ▣ Diagnòstic
- ▣ Fenotips i pronòstic
- ▣ Estadiatge
- ▣ Tractament
- ▣ Cas clínic

GENERALITATS

- La fibrosi pulmonar idiopàtica (FPI) és una malaltia pulmonar crònica, progressiva, irreversible i, normalment, mortal.

- La FPI és la més comú de les malalties idiopàtiques intersticials.

- Mecanisme patogènic poc clar:

Comportament anormal de les cèl·lules de l'epiteli alveolar (CEA) .



Migració, proliferació i activació de cèl·lules mesenquimals



Formació de fibroblasts i miofibroblasts (*focus fibroblàstic, FF*)



Miofibroblasts activats segreguen ↑↑ molècules de matriu extracel·lular

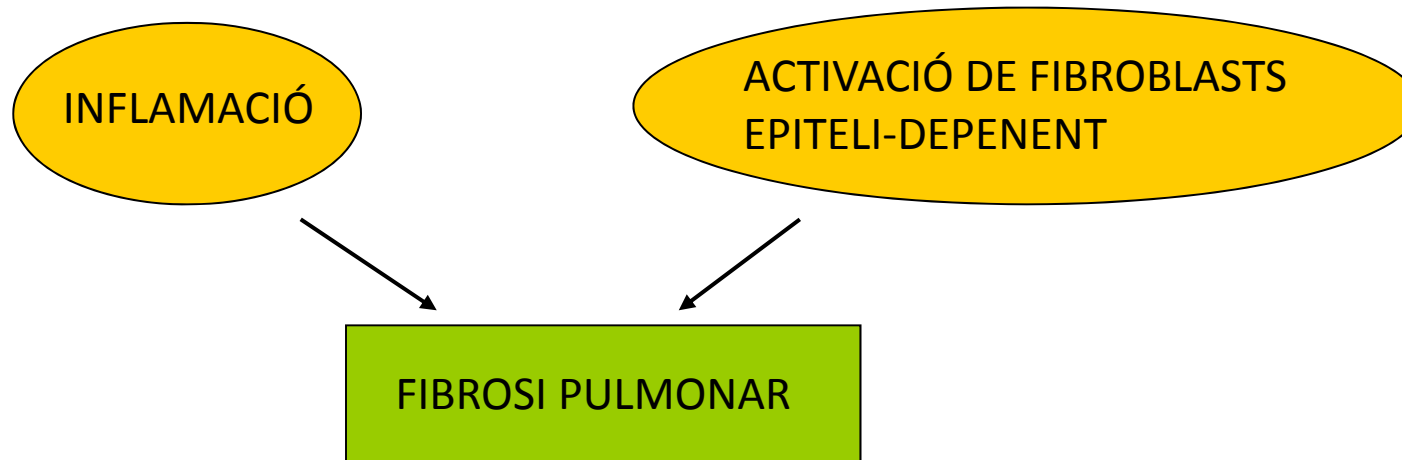


Destrucció de l'arquitectura pulmonar

EPIDEMIOLOGIA

- ❑ Incidència: 4,6-16,3/100.000
- ❑ Prevalença: 13-20/100.000
- ❑ Major proporció d'homes (1,5-1,7:1)
- ❑ La freqüència augmenta amb l'edat (diagnòstic als 55-75 anys)
- ❑ Factors de risc ambiental més importants:
 - Tabac
 - Exposició a la pols de metalls o fusta
- ❑ Transmissió genètica: 0.5-3.7% (potser és major). Les famílies afectades presenten un patró de transmissió autosòmic dominant.
- ❑ Es desconeix l'efecte de moltes comorbiditats en el curs clínic de FPI: obesitat, DM, reflux gastroesofàgic, HP, apnea del son, malaltia coronària i emfisema.

FISIOPATOLOGIA



La desregulació de mecanismes immunitaris adaptatius i la conseqüent inflamació podrien també tenir cert paper en l'inici o la progressió de la malaltia en algun subgrup de pacients amb FPI.

FISIOPATOLOGIA.

Dany epitelial i activació

- Factors que poden contribuir al dany epitelial → Apoptosi.
 - Tabac
 - Microaspiració crònica silent
 - Infecció viral crònica (Herpes Virus)

- De moment no hi ha factors genètics associats a FPI:
 - Mutacions en la proteïna C surfactant
 - Polimorfisme en la regió promotora del gen de la mucina 5B (MUC5B)
 - MUC5Bs'expressa en cèl·lules epitelials dels bronquis (formació gel). Desregulació associada a obstrucció aèria crònica (possible paper en la patogènesi de la fibrosi)
 - *Genome-wide scan*: en 6 famílies amb FPI familiar s'ha identificat un haplotip en el cromosoma 4q31 que és més freqüent que en població control.
 - Haplotip ELMOD2 disminuït → ELMOD2 és essencial en el procés cel·lular i sembla que té un efecte antiviral en CEAs.

- Desregulació mecanisme embriològic → Possible explicació del comportament anormal de les CEA i fibroblasts

FISIOPATOLOGIA.

Dany epitelial i activació

- **Lligand Wnt:** família de glicoproteïnes essencials per processos morfogènètics.
 - Sobreexpressió de rutes Wnt/wingless
 - Acumulació β -catenina

Ruta Wnt- β -catenina activada en CEA i fibroblasts
- **Homòleg de la fosfatasa i tensina (PTEN):** participa en la regulació de processos com la polaritat, proliferació i apoptosi.
 - *Down-regulation* de l'expressió PTEN en miofibroblasts en el focus fibroblàstic → resistència a l'apoptosi.
 - Fibroblasts normals: β 1-integrina-col·lagen → activació PTEN → regulador negatiu del creixement.
 - Feedback negatiu disminuït en pacients amb FPI
- **Sonic hedgehog (Shh):** lligand que permet que les cèl·lules evitin l'apoptosi → proliferació.
 - Elevada expressió de Shh en pacients amb FPI

FISIOPATOLOGIA.

Dany epitelial i activacio

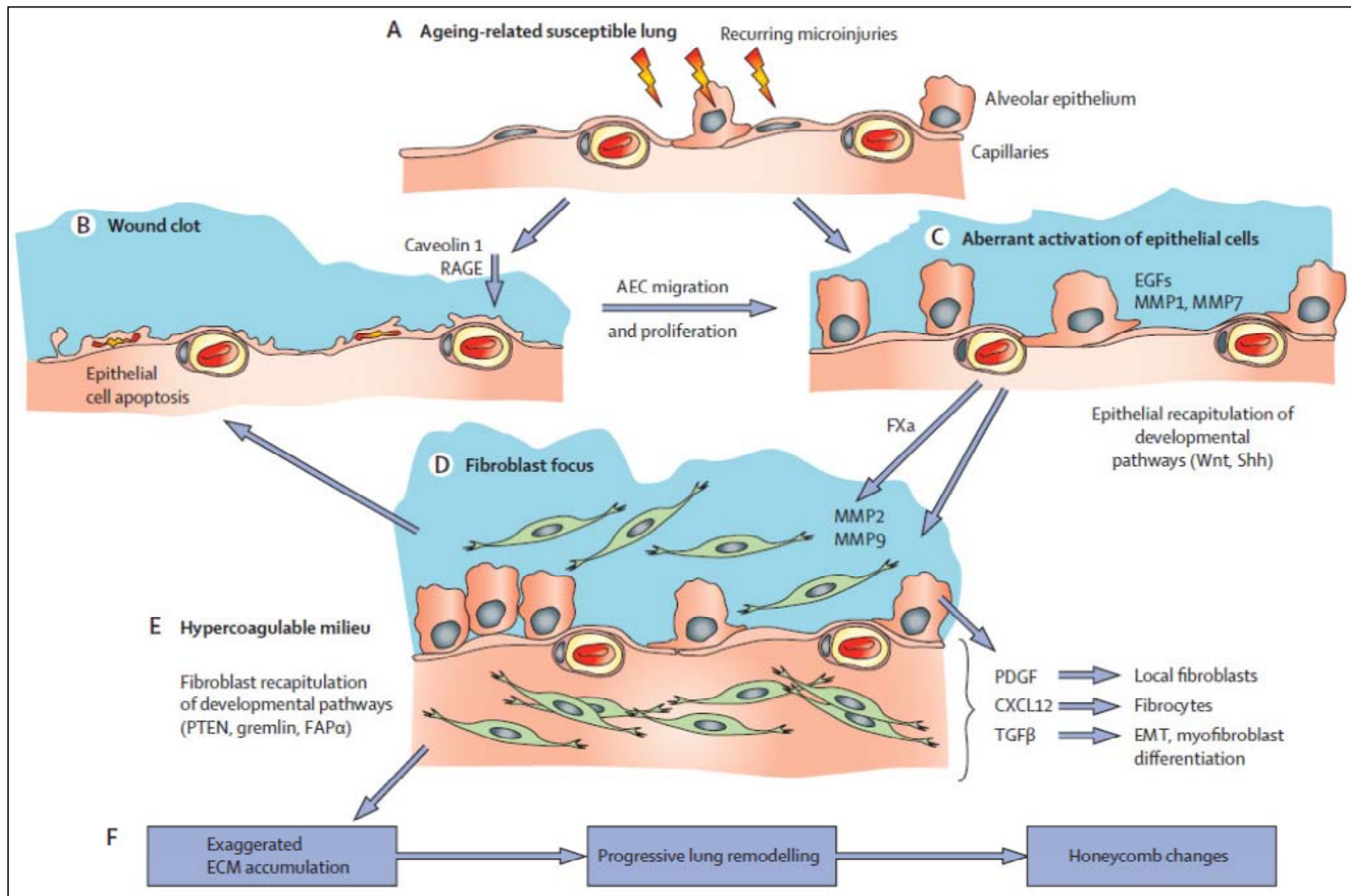
- **Proteïnes de la superfamília del Factor de creixement β (TGF β):** paper essencial en el desenvolupament embrional i post-natal. En adults, pot contribuir a la progressió de malalties cròniques degeneratives.

- Gremlin-1

- ↑ transició de cèl·lules epitelials a mesenquimals (TEM)
- ↓ apoptosi de miofibroblasts

“procés de reparació mal-adaptat o aberrant”

- *Up-regulation* de Wnt, Shh i Gremlin1
- *Down-regulation* de PTEN

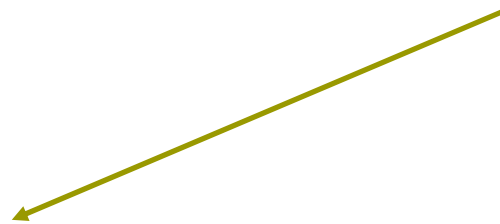


FISIOPATOLOGIA.

Efecte profibròtic de les CEA activades

□ Activació de la **cascada de la coagulació**:

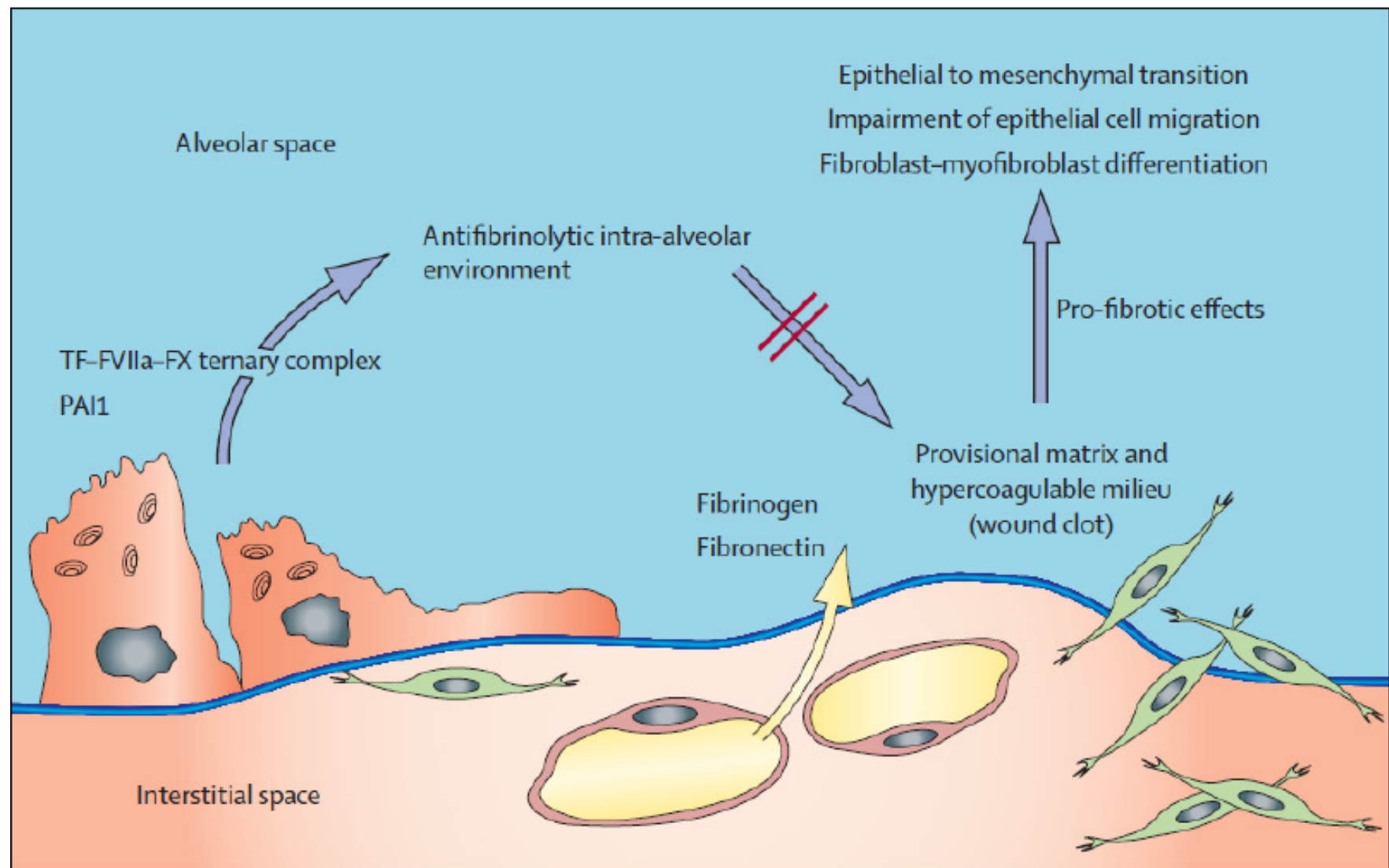
- Formació del complex FT-FVIIa-FX en l'epiteli alveolar → activació FX → estimulació fibroblasts
- Matriu provisional formada per fibrina i fibronectina → estimulació TEM (inclòs en absència de TGFβ1)
- Trombina i FX → diferenciació dels fibroblasts a miofibroblasts via receptor de proteinasa-activat 1



Dipòsit de matriu extracel·lular en el locus fibroblàstic



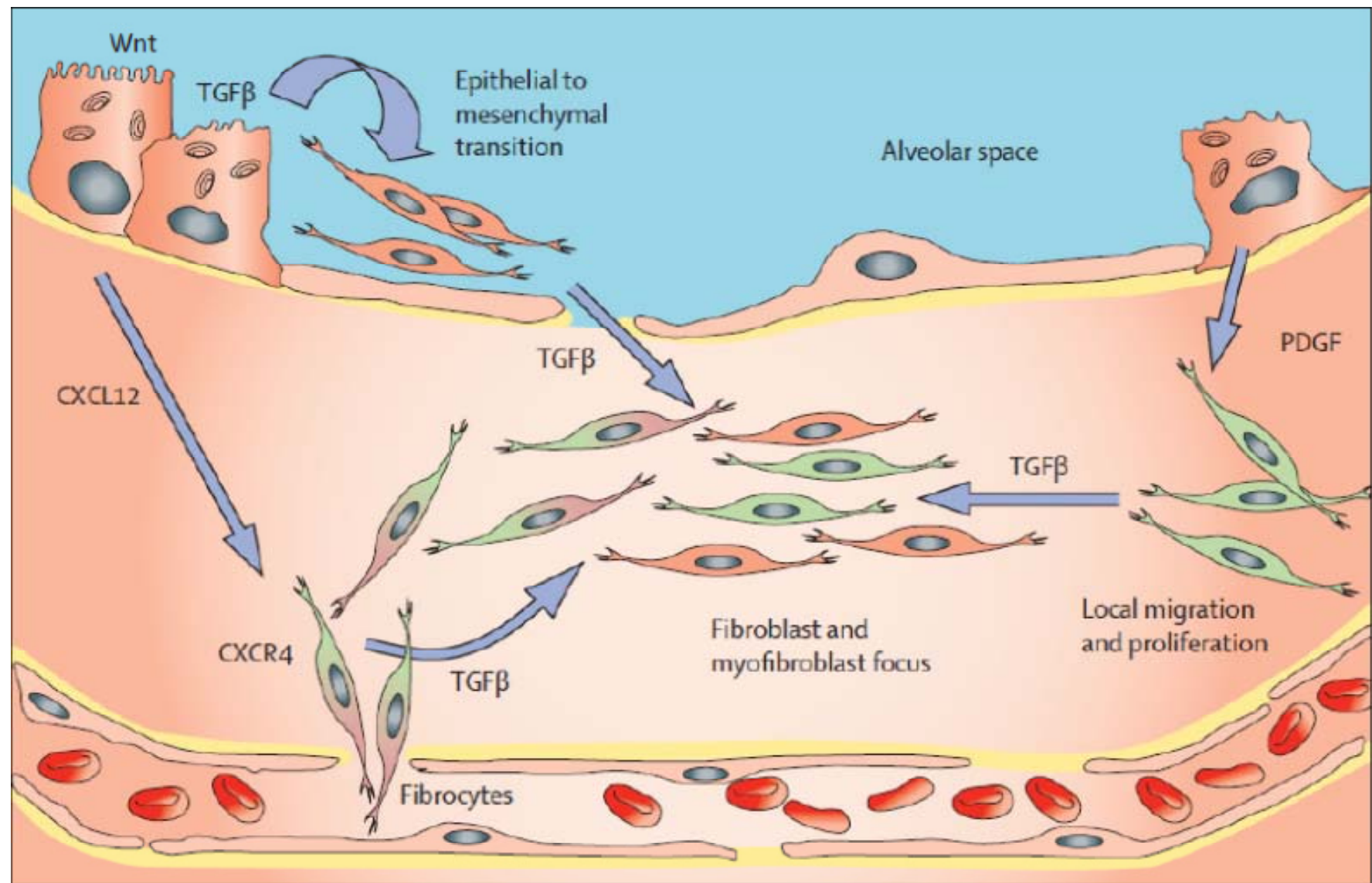
Destrucció estructura pulmonar



FISIOPATOLOGIA.

Efecte profibròtic de les CEA activades

- Fibroblasts i miofibroblasts → Hipòtesis d'origen i organització en FF:
 - CEA → segreguen factors quimiotàctics o mitògens per les cèl·lules mesenquimals (PDGF, TGF β , TNF α , endotelina-1).
 - Fibròcits → expressen el receptor de quemoquina CXCR4.
CEA (pacients amb FPI) → expressen CXCL12 que s'uneix a CXCR4.
 - L'epiteli pot contribuir directament en l'expansió de fibroblasts i miofibroblasts mitjançant la TEM → ↑ capacitat per sintetitzar matriu intersticial.



FISIOPATOLOGIA.

Diferenciació fibroblasts a miofibroblasts

❑ 3 factors:

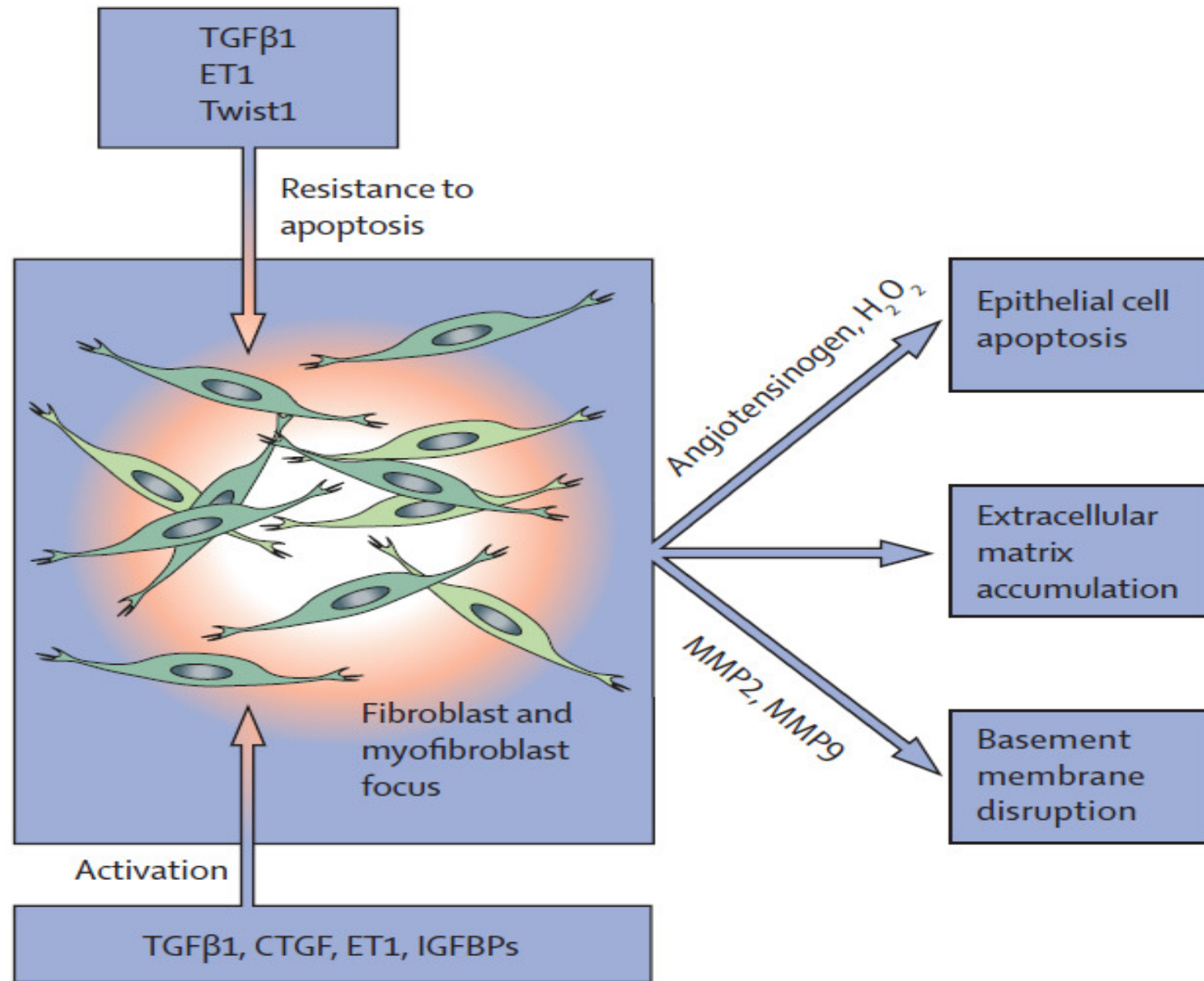
- Estrès mecànic (indueix la diferenciació a proto-miofibroblasts)
- Augment de TGF β 1 (principalment produït per AECs)
- Presència de proteïnes de matriu especialitzades

❑ Miofibroblasts:

- Acumulació exagerada de matriu extracel·lular (fibrosi)
- Trencament de la membrana i mort cel·lular epitelial

Apoptosi dels miofibroblasts → No es produeix en el locus fibroblàstic en IPF:

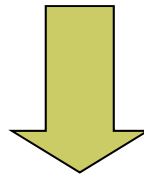
- ❖ TGF β 1 i endotelina 1 (sintetitzat per AECs) promouen resistència a l'apoptosi
- ❖ “Paradoxa de l'apoptosi”: sobreviuen miofibroblasts i fibroblasts, però no les cèl·lules epitelials
- ❖ Possible relació amb el dèficit del PGE2 en FPI → ↑ sensibilitat a l'apoptosi en cèl·lules epitelials i ↓ sensibilitat en fibroblasts



FISIOPATOLOGIA.

Absència de pneumòcits tipus I

- Superfície alveolar: CEAs tipus I (90%) + capil·lars pulmonars → Permeabilitat als gasos
 - ↓CEAs tipus I en FPI → Efecte poc clar sobre la resposta fibròtica
- Transdiferenciació de CEAs tipus II a tipus I → indispensable per restablir l'epileli alveolar
 - Mecanisme alterat en FPI



La pèrdua de CEAs tipus I pot provocar:

- ↓ permeabilitat
- Reducció del nº de molècules antifibròtiques (p.ex caveolina 1)
- Alteració de la re-epitelització dels alvèols durant la fibrogènesi.

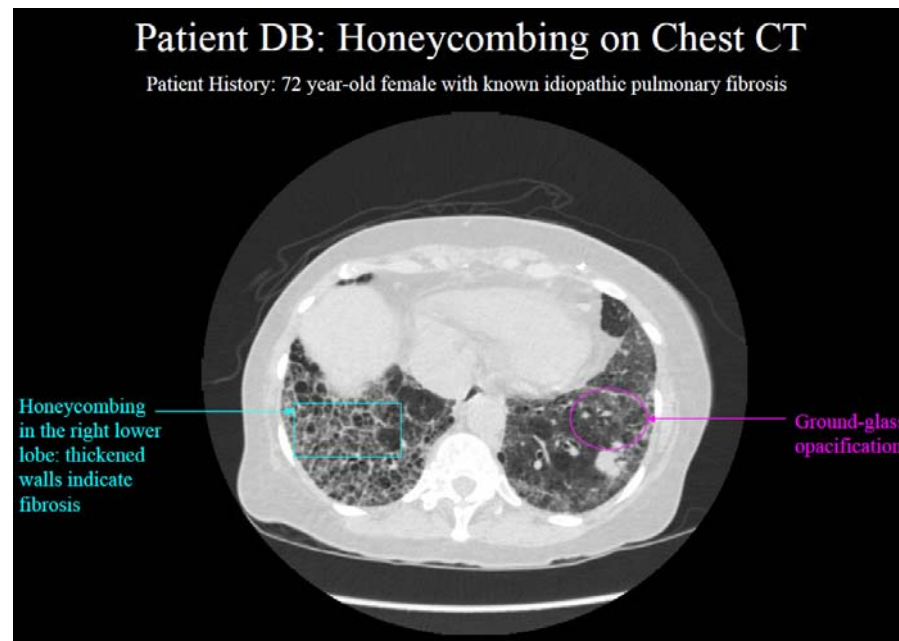
FISIOPATOLOGIA.

Angiogènesi i remodelació vascular

- ❑ Neovascularització: procés fonamental en la reparació de teixits (moltes quimioquines promouen/inhibeixen angiogènesi).
- ❑ Remodelació vascular aberrant en pacients amb FPI:
 - Les zones de teixit fibrós tenen menys vasos però les zones no fibròtiques adjacents són altament vascularitzades.
 - En els focus fibroblàstics no s'observen capil·lars, per tant, sembla que el procés fibròtic no necessita neovascularització.
- ❖ Remodelació pulmonar anormal → sobreexpressió metalloproteïnes de matriu (MMP7, MMP1, MMP2)
 - ❖ Faciliten la migració de cèl·lules epitelials

DIAGNÒSTIC

- ▣ Abordatge multidisciplinar
- ▣ Patró histopatològic o radiològic de penumònia intersticial usual (PIU)



- ▣ Biomarcadors poc definits en hemograma o BAL
- ▣ CVF, FEV1, 6MW, DLCO

FENOTIPS I PRONÒSTIC

- ❑ Existeixen diferents fenotips amb diferents comorbiditats i supervivències



- ❑ Supervivència mitja: 2.5-3.5 anys després del diagnòstic

Pitjor pronòstic:

- > 70 anys
- Fumador
- IMC baix
- Alteració fisiològica greu
- Patró radiològic extens
- HTP

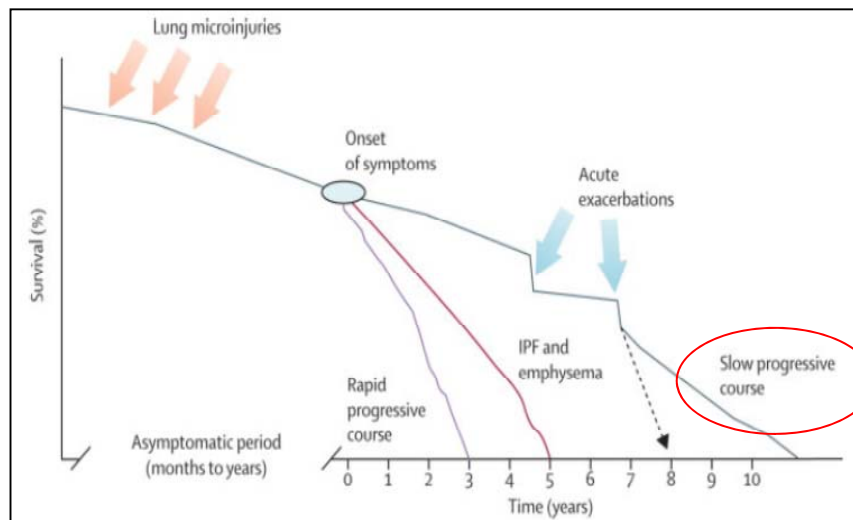
Canvis conseqüents amb progressió de la malaltia:

- Dispnea progressiva (objectivada)
- ↓ progressiva i mantinguda de la CVF
- ↓ progressiva i mantinguda del DLCO
- Progressió de la fibrosi (comprovada per imatge)
- Exacerbació aguda
- Mort per fallada respiratòria

FENOTIPS

1. ESTABLE O DE PROGRESSIÓ LENTA

Síntomes inicials: tos i dispnea progressiva → Consulta mèdica mesos/anys després.



S'observa:

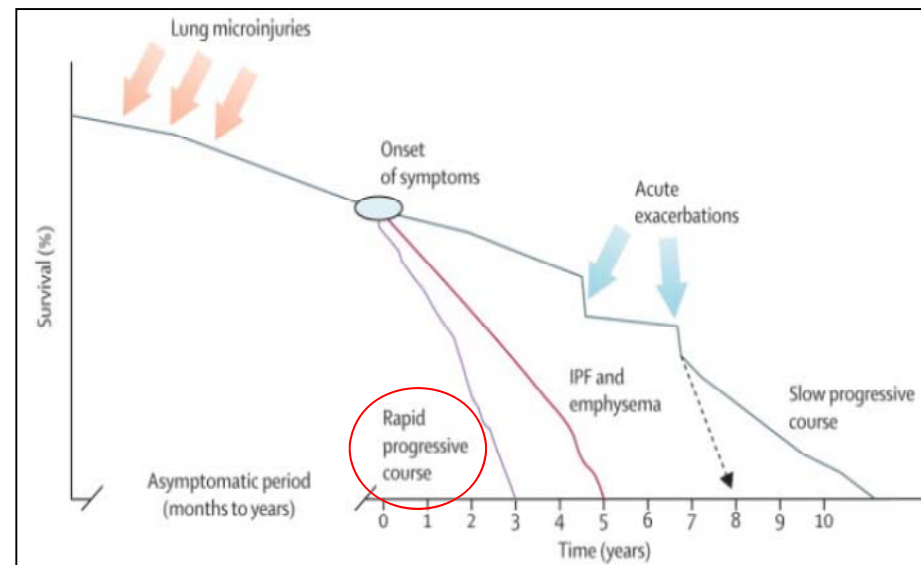
- ↓ volums i capacitats pulmonars
- Hipoxèmia en repós que empitjora amb l'esforç

FENOTIPS

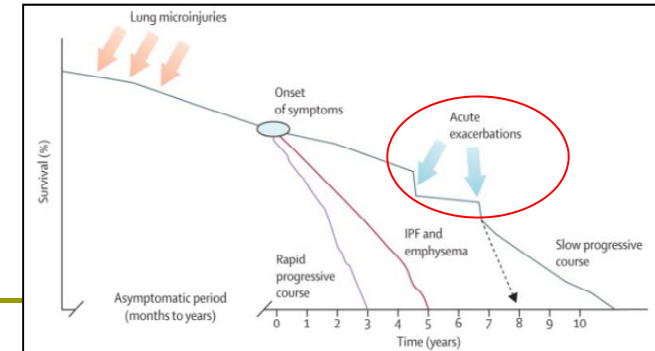
2. PROGRESSIÓ ACCELERADA

Progressió ràpida de la simptomatologia → Baixa supervivència

Homes fumadors → *upregulation* de gens de la cascada MAPK-EGR1-HSP70 (*mitogen-activated protein kinase-early-growth response gene protein heat shock protein 70*), que regula la inflamació induïda pel fum del tabac.



EXACERBACIÓ AGUDA



- ❑ Deteriorament ràpid de la malaltia (5-20% dels casos) sense que aparegui infecció, insuficiència cardíaca, embolisme pulmonar o qualsevol altra causa identificable.
- ❑ Mecanisme desconegut pero sembla ser que es produeix una extensa apoptosi epitelial.
 - En el 27% dels pacients es detecta el virus Torque teno o TTV = *transfusion transmitted* (família Circoviridae).
- ❑ Diagnòstic:
 - Clínic → empitjorament de la dispnea en dies o poques setmanes
 - Disminució greu de la PaO₂ arterial
 - Rx: opacitat bilateral en vidre desllustrat + TC: dany alveolar difús sobreimposat al patró de pneumònia intersticial
- ❑ Mal pronòstic → mortalitat > 60% durant l'ingrés hospitalari i, en aquells que sobreviuen, >90% als 6 mesos post-alta.

Altres patologies pulmonars

EMFISEMA

- ❑ Diagnòstic per TC → lesions emfisematoses als lobuls superiors + patró de pneumònia intersticial en lobuls inferiors.
- ❑ Perfil pacients: homes grans, fumadors, amb dispnea greu i volums pulmonars relativament conservats associat a una alteració desproporcionada en l'intercanvi de gasos.

HIPERTENSIÓ PULMONAR

- ❑ Mal pronòstic → < DLCO, 6MW, desaturació amb l'exercici i increment de mortalitat.

CARCINOMA BRONCOGÈNIC

- ❑ en el 9,8-38% dels pacients amb IPF. Factors implicats:
 - Tabac
 - Mutació del gen p53, pèrdua del gen que codifica per FHIT (*fragile histidine triad*) i mutacions rares del gen que codifica per la proteïna surfactant A2 (SFTPA2).
 - Virus Toque teno

ESTADIATGE. “GAP model”

- Model validat: pronòstic i estadiatge de la IPF
- Variables incloses en el model: **G**ender – **A**ge – **P**hysiology

Factor		Punts*
G ender	Home	1
A ge	61-65	1
	>65	2
P hysiology	FVC 50-75% pred	1
	<50% pred	2
	DLCO 36-55% pred	1
	<36% pred	2
	Pt. cannot perform	3

*Si les característiques del pacients no es poden incloure en cap dels criteris descrits a la taula, es puntua com 0.

Estadiatge		Mortalitat (%)		
Punts	Estadi	1 any	2 anys	3 anys
0-3	I	5.6	11	16
4-5	II	16	30	42
6-8	III	39	62	77

(Ley B et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med 2012;156:684-691)

TRACTAMENT

- ❑ Cap tractament efectiu per la FPI, excepte el trasplantament pulmonar.
- ❑ Assaigs clínics realitzats amb interferó-gamma, bosentan, imatinib i etanercept → resultats negatius .
 - Exclusió de pacients amb FPI moderada-greu i amb comorbiditats associades (HP)→ No reflexen pacients que es vegin a la pràctica clínica habitual.
- ❑ 2011-2012: 7 assaigs clínics randomitzats fase 2 i 3



	ACE-IPF	PANTHER-IPF	TOMORROW	MUSIC	Thalidomide	CNTO 888	ASCEND-3
Identificador	NCT00957242	NCT00650091	NCT00514683	NCT00903331	NCT00600028	NCT00786201	NCT01366209
Descripció de l'estudi	Efectivitat del tractament anticoagulant (fase 3, randomitzat doble cec, controlat per placebo)	Eficàcia de prednisona, azatioprina i NAC (fase 3, randomitzat, doble cec)	Seguretat i eficàcia de BIBF 1120 (fase 2, 12 mesos, doble cec, randomitzat, controlat per placebo)	Macitentan (fase 2, randomitzat, doble cec)	Tractament de la tos crònica amb talidomida (fase 3, randomitzat, doble cec, controlat per placebo)	Seguretat i eficàcia de CNTO 888 IV (fase 2, multicentric, multinacional, randomitzat, doble cec, controlat per placebo)	Continuació dels estudis CAPACITU 1 i 2 (fase 3, doble cec, controlat per placebo)
Tractament	Warfarina vs placebo	Prednisona + azatioprina + NAC vs NAC vs placebo	BIBF 1120 (dosi oral escalonada: 50 mg/dia, 50 mg/12 h, 100 mg/12 h i 150 mg/12 h)	10 mg/24 h	Talidomida vs placebo	CNTO 888 (anti CC-chemokine ligand 2) 1 mg/kg o 5 mg/kg o 15 mg/kg vs placebo	Pirfenidona
Pacients inclosos	256	390	432	156	20	120	500
Tipus de pacient	Malaltia en estadi avançat	Tractament naïve (< 12 setmanes de tractament del IPF)	IPF Lleu-moderada	IPF lleu-moderada	IPF lleu-moderada	IPF lleu-moderada amb evidència de progressió abans d'incloure	IPF
Endpoint primari	Mortalitat; ingrés hospitalari; disminució del FVC >=10% del nivell basal	Canvis en la FVC a la setmana 60	Canvis en la FVC a la setmana 52	Canvis en la FVC	Supressió de la tos	Eficàcia (PFTs) i seguretat	Confirmar eficàcia (FVC i 6MW) i seguretat
Promotor	NIH	NIH	Boehringer Ingelheim	Actelion	John Hopkins	Centocor	InterMune
Observacions	2012: no benefici	Octubre 2011 STOP braç triple (augment significatiu de la mortalitat i ram).	Resultats: NEJM 2011				Pirfenidona està aprovada al Japó.

TRACTAMENT. Pirfenidona

- ❑ Mecanisme d'acció poc conegut → **propietats antifibròtiques i antiinflamatòries** in vitro i en models animals de fibrosi pulmonar (fibrosi induïda per bleomicina).
- ❑ ↓ Acumulació de cèl·lules inflamatòries en resposta a diversos estímuls (citoquines proinflamatòries alliberades en FPI: TNF- α i IL-1 β)
- ❑ ↓ Proliferació de fibroblasts i ↓ producció de citoquines i proteïnes relacionades amb fibrosi i ↑ de biosíntesi i acumulació de matriu extracel·lular (factor de creixement transformant beta (TGF- β) i el factor de creixement derivat de les plaquetes (PDGF)).



TRACTAMENT. Pirfenidona

- ❑ **3 estudis** fase 3 multicèntrics, aleatoritzats, doble cec, controlat per placebo:
 - PIPF 004 i 006 (multinacionals) i SP3 (Japó).
 - Pirfenidona vs Placebo.
 - Criteri de valoració principal: variació en el percentatge de la capacitat vital forçada (CVF) a la setmana 72.
 - Altres criteris de valoració: 6MW
 - Efectes adversos: GI, rash, fotosensibilitat

- ❑ PIPF 004 i PIPF 006 (CAPACITY):
 - Disminució significativa de la reducció de CVF en el grup de pirfenidona en PIPF 004 (no en PIPF 006) i en l'anàlisi combinat.

- ❑ FDA demana un altre assaig clínic randomitzat abans de l'aprovació del fàrmac → ASCEND-3, en curs.

Taniguchi H et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase III clinical trial in Japan. Eur Respir J 2010;35:821-29

Azuma A et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. Respir Res 2011; 12:143.

Noble et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011; 377:1760-69

TRACTAMENT. Pirfenidona

POSOLOGIA

- ❑ Inici gradual fins a la dosi recomanada de 9 càpsules(267 mg/càps) al dia durant un període de 14 dies:
 - Dies 1 a 7 → 1 càpsula, 3 vegades al dia (801 mg/dia)
 - Dies 8 a 14 → 2 càpsules, 3 vegades al dia (1.602 mg/dia)
 - A partir del dia 15 → 3 càpsules, 3 vegades al dia (2.403 mg/dia)
- ❑ La dosi diària recomanada és de 3 càpsules tres vegades al dia **amb aliments** (↑absorció i ↓efectes adversos).
- ❑ En cap cas es recomanen dosis superiors a 2.403 mg/dia.
- ❑ Si es deixa de prendre el tractament durant 14 dies consecutius o més, cal reiniciar l'escalada gradual.

TRACTAMENT. Pirfenidona

PK / PD

❑ Biotransformació:

- Metabolisme principal: CYP1A2

Inhibidors CYP1A2	Inductors CYP1A2
• Evitar FLUVOXAMINA: inhibidor potent de CYP1A2 (redueix CI de pirfenidona) • Evitar suc d'aranja: inhibidor de CYP1A2 • Precaució quan s'administrin inhibidors del CYP1A2 + inhibidors potents de CYP2C9 (amiodarona, fluconazol), 2C19 (cloramfenicol) i 2D6 (fluoxetina, paroxetina) • Precaució amb altres inhibidors moderats o potents de CYP1A2 (ciprofloxací, amiodarona, propafenona)	Tabac: exposició 50% menor en fumadors vs no-fumadors • Evitar inductors potents de CYP1A2 (rifampicina) • L'ús d'inductors moderats de CYP1A2 (omeprazol) poden teòricament reduir les concentracions plasmàtiques de pirfenidona.

❑ Eliminació:

- 80% de la dosi s'elimina via renal com a metabolit inactiu

TRACTAMENT. Pirfenidona

EFFECTES ADVERSOS

Molt freqüents:

- Dispèpsia, nàusees i diarrea
- Fotosensibilitat

Freqüents:

- Infecció de vies respiratòries altes i vies urinàries
- Pèrdua de pes, anorèxia i pèrdua de gana
- Insomni
- Mareig, mal de cap, somnolència, disgèusia
- Dispnea, tos, tos productiva
- Reflux esofàgic, vòmits, distensió abdominal, molèsties abdominals, dolor abdominal, gastritis, estrenyiment, flatulència.
- Augment de ALT, AST i GGT
- Prurigen, eritema, sequedat de pell, erupció eritematosa, erupció macular, erupció prurítica
- Miàlgia i artràlgia
- Astènia i dolor toràcic no cardíac
- Cremades solars

TRACTAMENT

BIBF 1120

- ❑ Inhibidor de tirosin quinasa que té com a dianes diversos receptors involucrats en la FP:
 - Receptor del factor de creixement endotelial vascular (VEGFR)
 - Receptor del factor de creixement de fibroblasts (FGFR)
 - Receptor del factors de creixement derivats de plaquetes (PDGFR)
- ❑ Posologia: 150 mg / 12 h

CNTO 888

- ❑ Anticòs monoclonal anti-CCL-2 (nivells de CCL-2 augmentats en FPI).
- ❑ Posologia: 1, 5 i 15 mg/kg/4setmanes (IV).

TRACTAMENT

SILDENAFIL

- ❑ En pacients amb FPI pot millorar l'intercanvi de gasos (dispnea) i la qualitat de vida.
- ❑ No benefici clar en el 6MW però sí en objectius secundaris

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2010; 363:620-628.

TRACTAMENT DEL REFLUX GASTROESOFÀGIC (GERD)

- ❑ Probable implicació del GERD en la patogènesi de la FPI o en l'acceleració de la progressió (per microaspiració).
- ❑ Tractament “no agressiu” del GERD → IBPs

Lee J, Ryu J, Collard H et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Dec 15;184(12):1390-4.

CAS CLÍNIC

- ❑ Home de 71 anys
- ❑ No AMC
- ❑ Exfumador
- ❑ Diagnosticat de FPI (2008) per biòpsia pulmonar al HUB.



7/6/2010

- ❑ Inclusió en estudi MUSIC (macitentan vs placebo). Fase II.
Pràcticament assintomàtic: dispnea d'esforç, no tos.
Exploració: subcrepitants pulmonars bilaterals, tons rítmics sense bufs.

25/10/2010

- ❑ Clínicament sense canvis.
- ❑ Exploració: crepitants bibasals, MVC.

CAS CLÍNIC

29/12/2010

- ❑ Consulta a URG per dolor en hemitòrax esquerre.
- ❑ Proves:
 - ECG sense alteracions
 - Analítica: no elevació de marcadors de dany miocàrdic.
- ❑ Bolus de SLN → no milloria del dolor → descarten sd. coronari agut.
- ❑ Alta amb tractament simptomàtic (paracetamol 1g/8h) i recomanació de consultar pneumòleg habitual

11/4/2011

- ❑ PFR: CVF 91%, DLCO 84, KCO 91%.
- ❑ Exploració física sense canvis.
- ❑ Sol·liciten TAC tòrax i 6MW.

05/2011 → Stop macitentan per ↑progressiu de transaminases (des de 01/2011).

CAS CLÍNIC

4/7/2011

- DLCO 72.4% (reducció del 10% respecte valor anterior).
- TAC tòrax: no progressió.
- Programen control en 4 mesos per decidir:
 - Continuació en fase oberta de MUSIC (macitentan)
 - Inici BIBF 1120 (no si Sintrom)
 - Ús compassiu amb pirfenidona

4/10/2011

- Consulta URO: Refereix aparició de varicocele 1 any abans.

5/3/2012

- No progressió (dispnea d'esforç).
- Inici pirfenidona a D creixents.
- Seguir tractament habitual amb NAC 600mg/dia i omeprazol 20mg/d.

CAS CLÍNIC

13/3/2012

- ▣ BQ → segueix amb GOT i GGT elevades, GPT normal.
Possible relació GGT / consum alcohol.
Es recomana abstinència alcohòlica durant escalada del tractament i protecció solar.

- ▣ URO → Epidíidims dolorosos.
Falcol (aceclofenaco) 100mg/12h.

20/3/2012

- ▣ Control durant escalada de pirfenidona.
- ▣ Fx hepàtica sense canvis, hemograma normal, assintomàtic.
- ▣ Decideixen escalar lentament.

12/4/2012 → Inici dosis plenes (3 càps / 8h = 2403mg/dia).

CAS CLÍNIC

25/9/2012

- ❑ Efectes 2aris importants: fotosensibilitat.
- ❑ No empitjorament de la funció hepàtica.
- ❑ TAC tòrax: discreta milloria de les imatges radiològiques (segueix patró NIU).
- ❑ PFRs: FVC 114%, DLCO 68 (reducció del 4%, menor respecte a la del 10% de l'any anterior).
- ❑ Seguir igual dosis.
- ❑ Control en 4 mesos → revalorar reducció de dosi en funció de reacció cutània.

Prova	12/03/12	19/03/12	23/04/12	19/09/12
AST	0.87	0.84	0.78	0.70
ALT	0.58	0.52	0.55	0.63
GGT	2.75	2.65	5.48	5.67
Clcrea	>60	>60	>60	>60

Evolució		
Prova	27/02/2012	19/09/2012
FVC	85,4%	114,8%
FEV1	86,8%	113,6%
DLCO	66,8	67,7
6MWT	514	510

Gràcies

