

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Diagnostyka i różnicowanie późnych nieinfekcyjnych powikłań płucnych u chorych po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych

Diagnosis and differentiation of late non-infectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

Anna Czyż^{1,*}, Tomasz Piorunek², Szczepan Cofta², Mieczysław Komarnicki¹

¹Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego, Kierownik: prof. dr hab. Mieczysław Komarnicki, Poznań, Polska

²Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego, Kierownik: prof. dr hab. med. Halina Batura-Gabryel, Poznań, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.12.2012

Zaakceptowano: 25.04.2013

Dostępne online: 07.05.2013

Słowa kluczowe:

- transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych
- powikłania płucne
- badania czynnościowe płuc

Keywords:

- Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation
- Pulmonary complications
- Pulmonary function tests

A B S T R A C T

The role of pulmonary function monitoring after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and the prognostic significance of detected airflow impairment are discussed by the authors. The purpose of the work is also to clarify the nomenclature and diagnostic criteria of non-infectious pulmonary complications after allotransplant. The incidence and diagnostic criteria of representative conditions, as bronchiolitis obliterans and cryptogenic organizing pneumonia are presented. The significance of radiologic findings, bronchoscopy and lung biopsy in diagnostic strategy is also discussed. We believe that the presented review of the current multidisciplinary knowledge on late non-infectious pulmonary complications in patients after stem cell transplantation may be useful in improving the quality of long-term care of those patients.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Powikłania płucne są poważną i częstą przyczyną niepowodzenia leczenia za pomocą transplantacji allogenicznych

komórek krwiotwórczych (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; alloHCT*). Występują u około 25–50% chorych po alloHCT i stanowią przyczynę około 50% zgonów związanych z transplantacją. W blisko 50% przypadków wykluczona zostaje przyczyna infekcyjna zaburzeń czynności płuc [1].

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego UM, ul. Szamarzewskiego 84, 61-569 Poznań. Tel.: +48 601753371.

Adres email: aczyz@onet.eu (A. Czyż).

Ustalenie rzeczywistej częstości występowania poszczególnych postaci nieinfekcyjnych powikłań płucnych utrudnia niejednolite nazewnictwo i różnorodne kryteria rozpoznania używane w publikowanych pracach dotyczących tego zagadnienia. Późne nieinfekcyjne powikłania płucne, rozumiane jako powikłania występujące po upływie stu dni od transplantacji, podzielić można ze względu na typ stwierdzonego ograniczenia rezerw wentylacyjnych płuc na obturacyjne i restrykcyjne (przewlekłą chorobę obturacyjną i przewlekłą chorobę restrykcyjną) [2-4]. Częstość występowania po alloHCT każdego z tych typów zaburzeń czynności płuc określa się na 20-50% [3-8]. Do ich rozwoju mogą przyczyniać się cytostatyki i radioterapia stosowane w przygotowaniu mieloablacyjnym do transplantacji, a także mechanizmy allogenicnej odpowiedzi immunologicznej w przebiegu choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (*graft-versus-host disease*; GVHD). Zaburzenia czynności płuc u chorych z przewlekłą GVHD (cGVHD) mają najczęściej charakter obturacyjny. Najpoważniejszą postacią przewlekłej choroby obturacyjnej w przebiegu cGVHD jest zarostowe zapalenie oskrzelików płucnych (*bronchiolitis obliterans*; BO), które stanowi objaw patognomiczny cGVHD [9]. Przewlekła choroba restrykcyjna płuc może rozwinąć się pod postacią organizującego się zapalenia płuc z zarostowym zapaleniem oskrzelików (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*; BOOP), w ostatnich latach nazywanego kryptogennym organizującym się zapaleniem płuc (*cryptogenic organizing pneumonia*; COP) [10]. Również w przypadku tego powikłania wykazano jego związek z występowaniem ostrej lub przewlekłej GVHD [11].

W 2011 roku eksperci *American Thoracic Society* (ATS) opublikowali swoje stanowisko dotyczące podziału nieinfekcyjnych powikłań płucnych po transplantacji komórek krwiotwórczych [12]. Podział ten oparli na anatomicznej lokalizacji uszkodzenia tkanki płucnej. Dla różnych typów nieinfekcyjnego uszkodzenia płuc po HCT zaproponowano wspólny termin „zespołu związanego z idiopatycznym zapaleniem płuc” (*idiopathic pneumonia syndrome*; IPS). Zgodnie ze stanowiskiem ATS, rozpoznanie IPS opiera się na stwierdzeniu rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych. Wyrazem tego uszkodzenia są wieloogniskowe nacieki uwidocznione w radiogramach płuc lub w tomografii komputerowej, objawy kliniczne pod postacią kaszlu, duszności i zmian osłuchowych oraz nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych płuc. Ponadto, aby rozpoznać IPS, należy wykluczyć charakter infekcyjny stwierdzanych zmian. Eksperci ATS zalecają przeprowadzenie bronchoskopii w celu wykonania badania mikrobiologicznego materiału uzyskanego podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL). Należy wykluczyć obecność w uzyskanym materiale patogenów bakteryjnych, w tym prątków kwasoopornych, bakterii z rodzaju *Nocardia* i *Legionella*. Badania w kierunku infekcji grzybiczych lub wirusowych powinny obejmować hodowle, badania cytologiczne i badania immunofluorescencyjne z zastosowaniem swoistych przeciwciał. Wskazane jest wykluczenie infekcji wirusami grypy, paragrypy, wirusami CMV, RSV, HSV, VZV i adenowirusami. Diagnostyka aspergilozy płucnej powinna obejmować oznaczenie w surowicy i w BAL galaktomannanu metodą ELISA. Można rozważyć również wykonanie badań metodą PCR w celu identyfikacji materiału

genetycznego takich patogenów, jak *Aspergillus*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, a także wirusów HHV6, rinowirusów i koronawirusów. Ponadto należy również wykluczyć niewydolność serca, ostrą niewydolność nerek oraz jatrogenne przeciążenie płynami jako potencjalne przyczyny stwierdzanych objawów klinicznych i radiologicznych. IPS u chorych po HCT, zgodnie ze stanowiskiem ATS, można podzielić na trzy grupy: wywołane uszkodzeniem mięszu płucnego, śród-błonka i nabłonka dróg oddechowych. Do pierwszej grupy należy zaliczyć m.in. zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*; ARDS), ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (*acute interstitial pneumonitis*; APS), śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane radioterapią lub karmustyną, do grupy drugiej zespół przesączenia włócnikowego (*capillary leak syndrome*; CLS), rozlane krwawienie pęcherzykowe (*diffuse alveolar hemorrhage*; DAH), płucną postać żyłnej choroby okluzyjnej (*pulmonary veno-occlusive disease*; PVOD), a do grupy trzeciej zespół związany z BO i COP/BOOP. Podział ten wydaje się być cenną próbą ujednoczenia klasyfikacji nieinfekcyjnych powikłań płucnych po HCT.

Znaczenie badań czynnościowych płuc i ich interpretacja u chorych po alloHCT

Badania czynnościowe płuc są niezbędne dla rozpoznania rodzaju zaburzeń wentylacji u chorych po alloHCT i przeprowadzenia diagnostyki różnicowej powikłań płucnych. Badania te należy wykonywać regularnie, niezależnie od obecności objawów klinicznych zaburzeń układu oddechowego, ponieważ choroba obturacyjna płuc w cGVHD może przebiegać bezobjawowo lub skąpoobjawowo, pomimo nieprawidłowych wyników testów czynnościowych płuc. Nie ustalono dotychczas optymalnego zakresu i częstości wykonywania badań czynnościowych płuc u chorych po HCT. W raporcie opracowanym przez grupę roboczą ekspertów zorganizowaną pod auspicjami Narodowego Instytutu Zdrowia w Stanach Zjednoczonych (*National Health Institute*; NIH), dotyczącym leczenia wspomagającego w cGVHD, autorzy zalecają wykonywanie pełnego zakresu testów czynnościowych płuc przed transplantacją i rok po HCT [9, 13]. Pełen zakres obejmuje spirometrię, bodepletyzmografię oraz badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (D_LCO). Dodatkowo w ciągu pierwszego roku wskazane jest powtarzanie spirometrii i D_LCO co 3 miesiące. Jeżeli następuje pogorszenie funkcji płuc o 1 kategorię w ocenie zaawansowania narządowego cGVHD wg NIH, należy ponownie przeprowadzić pełen zakres badań. Badanie spirometryczne umożliwia rozpoznanie i określenie stopnia obturacji oskrzeli w oparciu o pomiar: 1) natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*forced expiratory volume in 1 second*; FEV₁), 2) pojemności życiowej (*vital capacity*; VC), 3) natężonej pojemności życiowej (*forced vital capacity*; FVC), 4) wskaźnika FEV₁/FVC oraz 5) średniej szybkości natężonego przepływu powietrza w środkowej części natężonego wydechu (*forced mid-expiratory flow rate*; FEF_{25-75%}), czyli pomiędzy 25% a 75% FVC. Rozpoznanie restrykcji na podstawie wyniku spirometrii jest niejednoznaczne i nieprecyzyjne. Pomiar referencyjnym jest oznaczenie wartości całkowitej pojemności płuc (*total lung capacity*;

TLC) w badaniu bodypletyzmo graficznym. Bodypletyzmo grafia może stanowić także istotne uzupełnienie badania spirometrycznego w ocenie zaburzeń obturacyjnych z uwagi na możliwość określenia 1) całkowitego oporu oskrzelowego (airway resistance; Raw), 2) objętości zalegającej (residual volume; RV), 3) torakalnej objętości gazu (thoracic gas volume; TGV), których wartości najczęściej są podwyższone. Pomiar D_LCO pozwala określić zdolność płuc dla dyfuzji gazu znacznikowego (tlenku węgla) przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową.

W celu interpretacji otrzymanych wyników porównuje się je z wartościami należnymi, określonymi na podstawie wybranych parametrów antropometrycznych, takich jak: wiek, płeć, wzrost, rasa i waga. Aktualnie zaleca się stosowanie dla dorosłych wartości należnych wg ERS lub wg Falaschetti [14, 15] i dla dzieci wg Hsu i wsp. [16] Wynik badania D_LCO powinien być obliczany w oparciu o aktualne stężenie hemoglobiny. Zakres wartości prawidłowych uzyskanych wyników dla dorosłych zawiera się w przedziale pomiędzy 5. i 95. percentylem, a dla dzieci pomiędzy 3. i 97. percentylem.

Wykonanie badań spirometrycznych oraz D_LCO nie jest możliwe u dzieci poniżej 7. roku życia. U pacjentów w tej grupie wiekowej można rozważyć wykonanie badania bodypletyzmo graficznego, które pozwala wykluczyć lub potwierdzić restrykcję, a w przypadku zwiększonego oporu oskrzelowego (Raw) podejrzewać obturację oskrzeli. Zaburzenia przepływu powietrza w drogach oddechowych można także rozpoznać na podstawie pomiaru oporów oskrzelowych przy zastosowaniu oscylometrii impulsowej [17].

Uzasadnieniem dla regularnego wykonywania testów czynnościowych płuc w pierwszym roku po HCT są wyniki prac Chien i wsp. [5, 7]. Autorzy retrospektywnie przeanalizowali wyniki spirometrii u blisko dwóch tysięcy chorych poddanych alloHCT w latach 1990–2000 w ośrodku w Seattle. W okresie 100 dni po HCT u 40% chorych wykazano zaburzenia przepływów płucnych wyrażone obniżonymi wartościami parametrów FEV_1 i FEV_1/FVC . Zaburzenia przepływów stwierdzone 100 dni po alloHCT związane były ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań płucnych o charakterze obturacyjnym po roku od HCT. Natomiast szybkość narastania zaburzeń przepływów pomiędzy +100. dniem a rokiem po alloHCT związana była ze zwiększoną śmiertelnością po przeszczepieniu. W pracy przedstawiono metodę obliczania przewidywanej rocznej szybkości obniżania się FEV_1 wyrażonej w %. Różnicę pomiędzy wartością FEV_1 w +100. dniu po alloHCT a wartością FEV_1 po roku dzielono przez czas pomiędzy badaniami wyrażony liczbą dni, a następnie mnożono przez 365 $\{[(FEV_1 \text{ w } 100 \text{ dni} - FEV_1 \text{ po roku}) / \text{liczba dni pomiędzy badaniami}] \times 365\}$. Spadek FEV_1 większy od 5% w skojarzeniu z obniżeniem wskaźnika $FEV_1/FVC < 0,8$ uznano za wykładnik obturacyjnych zaburzeń przepływów po alloHCT. W grupie chorych z najszybszym rocznym spadkiem FEV_1 , wynoszącym $> 12,5\%$, stwierdzono najwyższe ryzyko śmierci po alloHCT.

Autorzy raportu NIH ds. Leczenia Wspomagającego cGVHD [13] proponują, aby wyniki badań czynnościowych płuc u chorych po HCT interpretować wg zaleceń Chien i wsp. [7, 18] (Tab. I), pomimo ustalonych nieco odmiennych powszechnie obowiązujących wartości referencyjnych [19, 20]. Wykazano, że $FEV_1 > 80\%$ przewidywanych wartości prawidłowych stwierdza się u ponad 85% chorych po alloHCT, stąd

Tabela I – Interpretacja wyników badań czynnościowych u chorych po HCT Chien i wsp. [7, 14]
Table I – Interpretation of the results of pulmonary function tests in patients after HCT according to Chien and coauthors [7, 14]

Parametr	Interpretacja
% przewidywanej FVC i FEV_1	
>80	prawidłowe
70–80	nieznacznie obniżone
60–70	umiarkowanie obniżone
<60	znacznie obniżone
Współczynnik FEV_1/FVC	
>0,8	prawidłowe
0,7–0,8	nieznacznie obniżone
0,6–0,7	umiarkowanie obniżone
<0,6	znacznie obniżone
% przewidywanej VC i TLC	
>80	prawidłowe
70–80	nieznacznie obniżone
60–70	umiarkowanie obniżone
<60	znacznie obniżone
% przewidywanej RV	
<120	prawidłowe
120–140	nieznacznie podwyższone
140–160	umiarkowanie podwyższone
>160	znacznie podwyższone
% przewidywanej D_LCO	
>70	prawidłowe
60–70	nieznacznie obniżone
50–60	umiarkowanie obniżone
<50	znacznie obniżone

Skróty: HCT – transplantacja komórek krwiotwórczych.

wyróżniono kategorię chorych z nieznacznie obniżonymi wartościami FEV_1 pomiędzy 70% a 80%, ponieważ nawet nieduże obniżenie przepływów oskrzelowych może być związane z istotnymi zmianami histologicznymi w drobnych drogach oddechowych.

Pomiary FEV_1 i D_LCO wraz z oceną nasilenia duszności wysiłkowej i spoczynkowej chorego są niezbędne dla określenia zaawansowania narządowego cGVHD w obrębie płuc zgodnie z nowymi kryteriami klasyfikacji cGVHD wg NIH [9]. Klasyfikacja ta optymalnie powinna być przeprowadzona z zastosowaniem punktowego systemu oceny funkcji płuc (lung function score; LFS), w którym wartościom FEV_1 i D_LCO przyznaje się od 1 do 6 punktów wg wzoru: $> 80\% = 1$, $70-79\% = 2$, $60-69\% = 3$, $50-59\% = 4$, $40-49\% = 5$, $< 40\% = 6$. Uzyskanie odpowiednio 3–5, 6–9 i 10–12 punktów oznacza stopień 1., 2. lub 3. płucnego zaawansowania cGVHD, o ile objawy kliniczne nasilenia duszności nie nakazują przesze regować wyżej zaawansowania zmian.

Przewlekłe zaburzenia czynności płuc typu obturacyjnego po alloHCT – definicje i diagnostyka

Związek pomiędzy występowaniem zaburzeń przepływów oskrzelowych o charakterze obturacyjnym a powikłaniem alloHCT, jakim jest przewlekła choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi, jest bardzo dobrze udokumentowany. Najczęstszą przyczyną zaburzeń obturacyjnych w przebiegu

cGVHD jest zarostowe zapalenie oskrzelików płucnych, którego częstość występowania po alloHCT waha się pomiędzy 1,7% a 26%, w zależności od przyjmowanych przez autorów prac kryteriów rozpoznania [5, 8, 21, 22]. Do czynników ryzyka wystąpienia zarostowego zapalenia oskrzelików płucnych należy transplantacja komórek krwiotwórczych od dawcy nie w pełni zgodnego z chorym w zakresie antygenów HLA, starszy wiek dawcy, mieloablacyjne przygotowanie do alloHCT z zastosowaniem busulfanu, zaburzenia funkcji przełyku z aspiracją, obniżenie stężenia IgG po transplantacji, infekcje wirusowe dróg oddechowych w okresie pierwszych 100 dni po alloHCT [5, 22-25]. Powikłanie to może wystąpić już 3 miesiące po alloHCT, ale mediana pojawienia się objawów wynosi 12 miesięcy po transplantacji [1, 21, 22, 26]. Termin BO jest pojęciem opartym na obrazie histologicznym, który oznacza zmiany o charakterze zapalenia drobnych dróg oddechowych z podśluzówkowym włóknieniem w obszarze oskrzelików i drobnych dróg oddechowych, prowadzącym do zwężenia ich światła i obliteracji [1]. Zespół związany z zarostowym zapaleniem oskrzelików (BOS) jest pojęciem klinicznym, zdefiniowanym u chorych po transplantacji płuc i oznaczającym zespół objawów podmiotowych i przedmiotowych z towarzyszącymi zaburzeniami czynności płuc potwierdzonymi w badaniach czynnościowych [27]. Terminy BO i BOS używane są zamiennie w literaturze, co może być usprawiedliwione bliskością tych dwóch pojęć odnoszących się w zasadzie do jednej grupy chorych. Z drugiej strony należy jednak zauważyć, że teoretycznie możliwe jest stwierdzenie zmian histologicznych charakterystycznych dla BO, przy braku zaburzeń w testach czynnościowych płuc.

Kliniczne objawy opisywanej patologii to postępująca duszność, suchy kaszel oraz zmiany osłuchowe o charakterze świstów i gwizdów. Zaburzenia funkcji płuc w przebiegu BOS zostały dokładnie opisane i zdefiniowane u chorych po transplantacji płuc [27-29]. Szczegółowe kryteria rozpoznania BOS w tej grupie chorych opracowane zostały przez Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc (*International Society for Heart and Lung Transplantation*; ISHT). Obejmują one stwierdzenie nieodwracalnego obniżenia FEV₁ oraz FEF25-75% o 20% lub więcej w porównaniu z pooperacyjną wartością

wyjściową [27-29]. U chorych po transplantacji płuc z BOS wykazano, że obniżenie FEF25-75%, podobnie jak w wielu innych patologich pulmonologicznych, może być czulszym niż FEV₁ wskaźnikiem wczesnych zaburzeń wentylacji o charakterze obturacji [29], pomimo zastrzeżeń co do wartości oznaczania tego parametru u osób zdrowych, u których stwierdza się jego dużą zmienność [30, 31]. Grupa Robocza NIH powołana do opracowania nowych kryteriów diagnostycznych oraz nowej klasyfikacji zaawansowania cGVHD, z której wynikami pracy zapoznali polskiego czytelnika Zaucha i wsp. [32], przyjęła jako spirometryczne kryterium rozpoznania BO obniżenie FEV₁ < 75% i obniżenie wskaźnika FEV₁/FVC < 0,7 [9]. Poza zaburzeniami przepływów oskrzelowych w badaniach czynnościowych płuc stwierdza się także wzrost RV powyżej 120% oraz obniżenie D₁CO (Tab. II). Radiogramy przeglądowe klatki piersiowej w BOS zwykle są prawidłowe lub stwierdza się cechy nadmiernego upowietrzenia płuc. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (*high-resolution computed tomography*; HRCT) we wczesnym okresie może nie wykazywać patologicznych zmian. Pierwszą radiologiczną oznaką choroby jest objaw pułapki powietrznej w fazie końcowowdechowej. Wykazano, że jest to najczulszy objaw radiologiczny BOS obserwowany w HRCT u chorych po transplantacji płuc. W miarę postępu choroby w tomografii komputerowej stwierdza się również rozstrzenia oskrzeli i pogrubienie ich ścian, wykładniki nierównomiernej perfuzji o charakterze określanym jako mozaikowy oraz guzki środkowej części zrazika świadczące o rozległym okołoskrzelowym zapaleniu [8, 12, 33]. Wyniki badania bronchoskopowego z oceną materiału uzyskanego podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (*bronchoalveolar lavage*; BAL) są zwykle niespecyficzne, stwierdza się zazwyczaj wykładniki zapalenia z obecnością granulocytów i/lub limfocytów. Wykonanie badania z pobraniem popłuczyn podczas wizualizacji bronchoskopowej jest jednak obligatoryjne w celu wykluczenia przyczyny infekcyjnej stwierdzanych zaburzeń. Wykonanie biopsji przezoskrzelowej płuca jest pomocne w ustaleniu ostatecznego rozpoznania, jednak wykonanie jej tą drogą daje wyniki o niewielkiej czułości. W pracy Chan i wsp. wykazano, że jedynie u 15-40% chorych udaje się potwierdzić histologicznie BOS, wykorzystując tę technikę [34]. Uzyskanie

Tabela II – Porównanie wyników badań czynnościowych płuc i HRCT w BOS i COP
Table II – Comparison of the results of pulmonary functions tests and HRCT in BOS and COP

	BOS	COP
FEV ₁ /FVC	obniżony	prawidłowy
FEV ₁	obniżony	obniżony
FEF25-75%	obniżony	prawidłowy
TLC	prawidłowy	obniżony
RV	podwyższony	prawidłowy lub obniżony
RV/TLC	podwyższony	prawidłowy
D ₁ CO	obniżony	obniżony
Charakter zaburzeń	zaburzenia typu obturacyjnego	zaburzenia typu restrykcyjnego
Obraz HRCT	nierównomierna perfuzja o typie mozaikowym, objaw pułapki powietrznej, śródzrazikowe guzki, rozstrzenia oskrzeli, pogrubienie ścian oskrzeli i przegród międzyzrazikowych	plamiste zaciemnienia mięszu, obraz mlecznej szyby, guzkowe zaciemnienia mięszu

Skróty: HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; BOS – zespół związany z zarostowym zapaleniem oskrzelików; COP – kryptogenne organizujące się zapalenie płuc.

materiału histopatologicznego w technice wideotoroskopii lub otwartej biopsji płuca pozwala w sposób pewny ustalić rozpoznanie, lecz ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych powikłań wykonuje się ją jedynie u chorych, u których BOS stanowi izolowany objaw cGVHD. Według nowych kryteriów rozpoznania i klasyfikacji cGVHD Grupy Roboczej NIH, zarostowe zapalenie oskrzelików potwierdzone histopatologicznie stanowi narządowy objaw patognomiczny cGVHD, natomiast BOS potwierdzone jedynie spirometrycznie i radiologicznie to objaw wskazujący na cGVHD, ale niewystarczający do rozpoznania, jeżeli nie towarzyszą mu inne zmiany narządowe [9]. Taka definicja kryteriów rozpoznania cGVHD oznacza, że potwierdzenie histologiczne na drodze biopsji otwartej płuca jest obligatoryjne wtedy, gdy płuca stanowią jedyny narząd zajęty w przebiegu cGVHD. W przypadku obecności innych objawów narządowych wskazujących na cGVHD, do rozpoznania BO upoważnia stwierdzenie charakterystycznych zaburzeń czynnościowych ($FEV_1 < 75\%$, $FEV_1/FVC < 0,7$, $RV > 120\%$) i radiologicznych (pułapka powietrzna, pogrubienie ścian oskrzeli, rozstrzenia oskrzeli), po wykluczeniu infekcji dróg oddechowych i organizującego się zapalenia płuc z zarostowym zapaleniem oskrzelików.

Przydatność kliniczna kryteriów rozpoznawania BOS wg NIH oceniona została w dużym, retrospektywnym badaniu obejmującym ponad 1000 chorych poddanych alloHCT w latach 2002–2006 w ośrodku w Seattle [8]. Stosując kryteria NIH, powikłanie to rozpoznano u 5,5% z wszystkich analizowanych chorych i u 14% z objawami cGVHD. Mediana czasu pojawienia się spirometrycznych wykładników BOS po alloHCT wyniosła 14 miesięcy. Niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju BOS w tym badaniu okazały się: obniżone stężenie IgG, inne niż kaukaskie pochodzenie etniczne chorego, obniżony wyjściowo współczynnik FEV_1/FVC oraz cGVHD. W podsumowaniu wyników pracy autorzy podkreślili, że rozpoznanie BOS pozostaje nadal trudnym zadaniem diagnostycznym. Autorzy stwierdzili również, że badania spirometryczne są niezwykle przydatne we wczesnym wykrywaniu BOS, jednak nie są wystarczająco specyficzne i powinny być uzupełnione badaniem HRCT klatki piersiowej i pełnym badaniem czynnościowym płuc.

Przewlekłe zaburzenia czynności płuc typu restrykcyjnego po alloHCT – definicje i diagnostyka

Wśród późnych nieinfekcyjnych powikłań płucnych o charakterze restrykcyjnym po HCT w przebiegu cGVHD najczęściej stwierdza się organizujące się zapalenie płuc z zarostowym zapaleniem oskrzelików (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*; BOOP). Powikłanie to występuje u około 2% chorych po HCT [1]. W badaniu histologicznym zmiany w przebiegu BOOP obejmują oskrzeliki, przewody pęcherzykowe i pęcherzyki płucne, których światło zostaje zamknięte przez złogi tkanki ziarniniakowej zbudowanej z fibroblastów i macierzy luźnej tkanki łącznej. Zmianom w świetle dróg oddechowych towarzyszy przewlekłe śródmiąższowe zapalenie. W opublikowanym konsensusie *European Respiratory Society* i *American Thoracic Society* dotyczącym klasyfikacji idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc zaproponowano zastąpienie nazwy zapalenie płuc z zarostowym

zapaleniem oskrzelików przez termin kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (*cryptogenic organizing pneumonia*; COP) dla uniknięcia terminologicznych pomyłek z BO [10]. Jednak pomimo tego ustalenia, w literaturze ostatnich lat nadal często używana jest nazwa BOOP. Wykazano związek pomiędzy wystąpieniem ostrej lub przewlekłej GVHD a późniejszym rozwojem COP [11]. U chorych, u których rozpoznaje się COP, częściej stwierdza się ostrą GVHD z zajęciem skóry oraz przewlekłą GVHD z zajęciem jelit i jamy ustnej, typu progresywnego (postępującego). Według kryteriów rozpoznania i klasyfikacji cGVHD Grupy Roboczej NIH, COP stanowi objaw wspólny ostrej i przewlekłej GVHD [9]. COP może rozwinąć się również u chorych nieleczonych za pomocą alloHCT, u których nie występuje allogeniczna odpowiedź immunologiczna. Powikłanie to opisywano po transplantacji syngenicznych komórek krwiotwórczych, po radioterapii, infekcjach, ekspozycji na leki i w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej. W populacji chorych nieleczonych za pomocą alloHCT najczęściej jednak stwierdza się idiopatyczną postać COP. Kliniczne objawy COP to suchy kaszel, duszność i gorączka, której obecność pomaga w różnicowaniu z zarostowym zapaleniem oskrzelików. Dolegliwościom tym towarzyszą rzężenia przy osłuchiwaniu klatki piersiowej. Objawy pojawiają się najczęściej 3 miesiące po alloHCT (mediana 108 dni, zakres 5–2819 dni) [11]. W badaniach czynnościowych płuc u większości chorych stwierdza się zaburzenia przepływów typu restrykcyjnego z obniżeniem FEV_1 , FVC, TLC i D_LCO . U niewielkiego odsetka chorych mogą jednak występować zaburzenia typu obturacyjnego [11], o czym należy pamiętać, prowadząc diagnostykę różnicową z BOS (Tab. II). Zmiany radiologiczne opisywane w COP rozwijającym się u chorych po alloHCT są podobne do stwierdzanych w idiopatycznym COP. Najczęściej występują wielogniskowe plamiste zaciemnienia pęcherzykowe, mogą pojawić się także rozlane obustronne niesymetryczne nacieki lub pojedyncze ognisko zapalenia płuc [11]. Zagęszczenia występują najczęściej podopłucnowo lub okołooskrzelowo [35]. U chorych po HCT częściej niż w idiopatycznym COP stwierdza się obraz typu matowej szyby [35, 36].

Badanie bronchoskopowe i BAL są niezbędne dla wykluczenia infekcji płuc i potwierdzenia rozpoznania. W badaniu immunofenotypowym komórek z BAL stwierdza się limfocytózę ze zmniejszeniem stosunku limfocytów CD4 do CD8 [1]. Biopsja płuca drogą przezoskrzelową dostarcza materiału do badania histologicznego. W przeciwieństwie do BO technika ta jest wystarczająco czuła dla rozpoznania COP i biopsja otwarta płuca nie jest konieczna [1]. Materiał pobrany na drodze biopsji płuca powinien być również poddany badaniu mikrobiologicznemu w celu wykluczenia infekcyjnego charakteru stwierdzanych zmian. U chorych po alloHCT, u których obraz kliniczny i histologiczny odpowiadał COP, stwierdzano obecność wirusów CMV, parainfluenzy III, RSV oraz grzybów *Candida parapsilosis* w hodowlach z uzyskanych biopłatów [11].

W różnicowaniu COP z innymi postaciami zaburzeń czynności płuc o charakterze restrykcyjnym u chorych po HCT, leczonych wysokimi dawkami karmustyny lub radioterapią, należy rozważyć śródmiąższowe zapalenie płuc. Powikłanie to rozwija się podostro 2–4 miesiące po transplantacji, z objawami klinicznymi podobnymi do objawów COP, tj. z kaszlem, dusznością i gorączką. W badaniu przedmiotowym

Tabela III – Proponowany schemat wykonywania badań układu oddechowego u chorych po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych**Table III – Possible scheme for pulmonary monitoring after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation**

Badanie	Wskazania do wykonania badania
Badania czynnościowe – pełen zakres – spirometria, D _L CO, bodypletyzmografia	przed alloHCT, 12 miesięcy po oraz dodatkowo, gdy nastąpi pogorszenie czynności płuc o 1 kategorię w ocenie zaawansowania narządowego cGVHD wg NIH
Badania spirometryczne i D _L CO	co trzy miesiące przez pierwszy rok i co 6 miesięcy przez drugi rok po alloHCT oraz dodatkowo co miesiąc u chorych z rozpoznaniem BOS lub COP do czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie
Badanie HRCT	u chorych z podejrzeniem IPS i/lub, jeżeli nastąpi pogorszenie czynności płuc o 1 kategorię w ocenie zaawansowania narządowego cGVHD wg NIH (w oparciu o badanie spirometryczne i D _L CO lub objawy kliniczne)
Bronchoskopia i BAL	u chorych z podejrzeniem IPS w celu wykluczenia przyczyny infekcyjnej stwierdzanych zaburzeń
Biopsja płuca drogą przezoskrzelową	u chorych z podejrzeniem COP
Biopsja wideotorakoskopowa lub otwarta płuca	u chorych z podejrzeniem BOS, jeżeli powikłanie to stanowi izolowany objaw cGVHD

Skróty: alloHCT – transplantacja alogenicznych komórek krwiotwórczych; IPS – zespół objawów związany z idiopatycznym zapaleniem płuc; BOS – zespół związany z zarostowym zapaleniem oskrzelików; COP – kryptogenne organizujące się zapalenie płuc; HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; cGVHD – przewlekła choroba-przeszczep-przeciw gospodarzowi.

objawom podmiotowym towarzyszą fuczenia i tarcie opłucnej. W obrazie HRCT stwierdza się obustronne nacieki śródmiąższowe, wyjściowo z rozlanymi naciekami okołowęnkowymi. W obrazie histopatologicznym bioptatów tkanki płucnej dominują zmiany o charakterze zwłóknień, którym wyjściowo mogą towarzyszyć subtelne zmiany o charakterze zapalenia śródmiąższowego [12].

Podsumowanie

U chorych po alloHCT wskazane jest regularne wykonywanie badań czynnościowych płuc, optymalnie co 3 miesiące. Pojawienie się zaburzeń wentylacji może poprzedzać wystąpienia objawów klinicznych powikłań płucnych. Szybkie narastanie zaburzeń przepływów oskrzelowych o charakterze obturacyjnym w pierwszym roku po alloHCT wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością po transplantacji. W przypadku narastania zaburzeń wentylacji lub pojawienia się objawów klinicznych konieczne jest wykonanie badań radiologicznych, w tym tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości. W przebiegu cGVHD może rozwinąć się BOS z zaburzeniami wentylacji o typie obturacyjnym i charakterystycznymi objawami radiologicznymi lub COP z zaburzeniami wentylacji o typie restrykcyjnym. Diagnostyka różnicowa opiera się w głównej mierze na badaniach czynnościowych i radiologicznych (Tab. II). Badanie bronchoskopowe i BAL niezbędne są dla wykluczenia infekcyjnego tła stwierdzanych zaburzeń. Biopsja przezoskrzelowa umożliwia ostateczne potwierdzenie rozpoznania COP, natomiast biopsja otwarta płuca lub przy użyciu wideotorakoskopii niezbędna jest dla potwierdzenia rozpoznania BOS u chorych, u których powikłanie to stanowi izolowany objaw cGVHD. Proponowany schemat wykonywania badań diagnostycznych układu oddechowego u chorych po alloHCT przedstawiono w tabeli III.

Wkład autorów/Authors' contributions

AC – koncepcja pracy, przegląd piśmiennictwa, opracowanie tekstu, weryfikacja tekstu. TP – przegląd piśmiennictwa, współpraca przy opracowaniu i weryfikacji tekstu. SC, MK – weryfikacja tekstu.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:749-759.
- [2] Yanik G, Cooke KR. The lung as a target organ of graft-versus-host disease. *Semin Hematol* 2006;43:42-52.

- [3] Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G, et al. Lung function abnormalities after bone marrow transplantation in children: has the trend recently changed? *Chest* 2001;120:1900-1906.
- [4] Crawford SW, Pepe M, Lin D, et al. Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:690-695.
- [5] Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:208-214.
- [6] Sullivan KM, Mori M, Sanders J, et al. Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10(Suppl 1):127-134.
- [7] Chien JW, Martin PJ, Flowers ME, et al. Implications of early airflow decline after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:759-764.
- [8] Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1072-1078.
- [9] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-956.
- [10] American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- [11] Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, et al. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003;102:3822-3828.
- [12] Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1262-1279.
- [13] Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:375-396.
- [14] Official statement of the European Respiratory Society. Standardized lung function testing. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:1-100.
- [15] Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J* 2004;23:456-463.
- [16] Hsu KH, Jenkins DE, Hsi BP, et al. Ventilatory functions of normal children and young adults - Mexican-American, white, and black I. Spirometry. *J Pediatr* 1979;95:14-23.
- [17] Wojsyk-Banaszak I, Bręborowicz A. Zastosowanie kliniczne badań czynnościowych układu oddechowego u dzieci w wieku przedszkolnym. *Pneumonol Alergol Pol* 2010;78:133-137.
- [18] Chien JW, Madtes DK, Clark JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:429-435.
- [19] American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-1218.
- [20] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-968.
- [21] Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:657-666.
- [22] Santo Tomas LH, Loberiza Jr FR, Klein JP, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest* 2005;128:153-161.
- [23] Erard V, Chien JW, Kim HW, et al. Airflow decline after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: the role of community respiratory viruses. *J Infect Dis* 2006;193:1619-1625.
- [24] Yoshihara S, Tateishi U, Ando T, et al. Lower incidence of Bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1195-1200.
- [25] Holland HK, Wingard JR, Beschoner WE, et al. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *Blood* 1988;72:621-627.
- [26] Curtis DJ, Smale A, Thien F, et al. Chronic airflow obstruction in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:169-173.
- [27] Cooper JD, Billingham M, Egan T, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:713-716.
- [28] Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:297-310.
- [29] Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Badier M, et al. Early detection of airway involvement in obliterative bronchiolitis after lung transplantation. Functional and bronchoalveolar lavage cell findings. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1924-1929.
- [30] Cochrane GM, Benatar SR, Davis J, et al. Correlation between tests of small airway function. *Thorax* 1974;29:172-178.
- [31] Cochrane GM, Prieto F, Hickey B, et al. Early diagnosis of airways obstruction. *Thorax* 1974;29:389-393.
- [32] Zaucha J, Dytfeld D, Rokicka M, et al. Nowe kryteria rozpoznania i klasyfikacji przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi- raport z Warsztatów Transplantologicznych Warszawa 2006. *Acta Haematol Pol* 2007;38:91-105.
- [33] Gunn ML, Godwin JD, Kanne JP, et al. High-resolution CT findings of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *J Thorac Imaging* 2008;23:244-250.
- [34] Chan A, Allen R. Bronchiolitis obliterans: an update. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:133-141.
- [35] Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Muller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am JRoentgenol* 1994;162:543-546.
- [36] Dodd JD, Muller NL. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after bone marrow transplantation: high-resolution computed tomography findings in 4 patients. *JComput Assist Tomogr* 2005;29:540-543.