

Organizujące się zapalenie płuc – analiza 18 przypadków

Organizing pneumonia – analysis of 18 own cases.

¹⁾Elżbieta Radzikowska, ¹⁾Elżbieta Wiatr, ¹⁾Paweł Remiszewski, ²⁾Iwona Bestry,
¹⁾Jacek Grudny, ³⁾Renata Langfort, ¹⁾Janusz Szopiński, ¹⁾Jacek Zych,
¹⁾Monika Płodziszewska, ⁴⁾Piotr Rudziński, ¹⁾Dariusz Gawryluk, ¹⁾Barbara Roszkowska,
¹⁾Kazimierz Roszkowski

¹⁾ Z III Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, kierownik: prof. K. Roszkowski

²⁾ Z Zakładu Radiologii, kierownik: dr J. Bestry

³⁾ Z Zakładu Patomorfologii, kierownik: R. Langfort

⁴⁾ Z Kliniki Torakochirurgii, kierownik: prof. T. Orłowski

Summary: Organizing pneumonia (OP) is a rarely diagnosed disease, however the incidence ratio was estimated as 6-7 /100 000. Disease can occur in cryptogenic form or as a secondary reaction to various noxious agents, drugs, and ionising radiation, as a concomitant disease to infections, lympho- and myeloproliferative disorders, and connective tissue diseases. Symptoms of OP are non-specific therefore lung biopsy and histological examination are necessary for diagnosis. Eighteen cases of OP, 15 women and 3 men, aged 40 to 76 years, are presented with analysis of clinicopathological characteristic and therapeutic problems. In all cases diagnosis was confirmed by open lung biopsy. In one case radiotherapy and in one transtuzumab treatment was the cause of OP. In further 3 women atyodies against Chlamydia pneumoniae and in one -against Mycoplasma pneumoniae were found in serum. Probably Hashimoto disease was the cause of one case. In 12 patients the OP was idiopathic. Majority of patients were treated by prednisone (0,5mg/kg). In one patient regression without any treatment was noticed and in other one – after cessation of transtuzumab. Five women were treated by clarithromycine. In 3 of them regression was observed but in other 2 corticotherapy was necessary. The observation period ranged from 1 month to 9 years, mean 34 months.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72, 99-104

Key words: organizing pneumonia, diagnosis

Wprowadzenie

Organizujące się zapalenie płuc (OZP) jest rzadką chorobą płuc wynikającą z szeregu reakcji immunologicznych prowadzących do formowania się luźnej tkanki zapalnej przypominającej ziarninę. Zbudowana ona jest z proliferujących fibroblastów, cienkich włókien łącznotkankowych, obrzękniętego podścieliska bogatego w kwaśne mukopolisacharydy z rozproszonymi naciekami zapalnymi z limfocytów, plazmacytów, makrofragów i granulocytów obojętnochłonnych. Tkanka ta formuje polipowate twory wypełniające światło pęcherzyków płucnych oraz drobnych oskrzelików (6,9). Światło pęcherzyków często wypełniają makrofagi o piankowatej cytoplazmie. Nie tworzą się ziarniniaki oraz nie dochodzi do zapalenia naczyń. Architektura miąższu płucnego najczęściej jest zachowana. Jedynie u chorych z progresywną formą choroby dochodzi do rozwoju nasilonego procesu zapalnego w śródmiąższu z postępującym włóknieniem (6,7,9).

OZP może przebiegać w formie samoistnej lub towarzyszyć innym chorobom takim jak: rozrosty mielo i limfoproliferacyjne, nowotwory, zakażenia

Mycoplasma sp, Chalmydia sp, AIDS, chorobom tkanki łącznej. Obserwowano tego typu zmiany po radioterapii i w wyniku podawania czynników biologicznych takich jak interferony czy humanizowane przeciwciała, po wdychaniu kokainy, lub gazów toksycznych (3,4,12,13,15,17,19-21).

Chorobę wyróżniono z szeregu śródmiąższowych zapaleń płuc dopiero przed 20 laty.

Aktualnie szacowana częstość występowania to 5-7 przypadków na 100 000 (6,7,9). Relatywnie mniejsza liczba wykrywanych przypadków OZP może być związana z tendencją do samoistnych regresji choroby, bądź dołączeniem kortykosterydów do antybiotykoterapii u chorych z objawami niewydolności oddechowej. (13,16).

Celem pracy jest prezentacja własnych doświadczeń związanych z diagnostyką i leczeniem chorych na organizujące się zapalenie płuc.

Material

W okresie od 1995 do 2003 roku w III Klinice IGiChP rozpoznano organizujące się zapalenie płuc u 18 chorych. Wśród nich było 15 kobiet i 3 mężczyzn w wieku od 40 do 76 lat (średnia 54 lata).

W jednym przypadku czynnikiem inicjującym chorobę była radioterapia z powodu raka gruczołu piersiowego, w drugim wystąpiła po podawaniu transtuzumabu. W jednym przypadku stwierdzono autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i w jednym zapalenie wielomięśniowe. Wole guzkowe naczynne tarczycy wykryto u 2 chorych.

Wyniki

Charakterystyka chorych

Palenie tytoniu

Siedem pacjentek nigdy nie paliło tytoniu, zaś pozostali pali od 0,5 do 50 paczkołat (średnio 28 paczkołat). Osiem kobiet (50%) i wszyscy mężczyźni palili papierosy.

Objawy

Najczęściej obserwowanym objawem był suchy kaszel (79%), gorączka lub stany podgorączkowe (74%), duszność, najczęściej wysiłkowa (63%). Pięciu (28%) chorych zgłaszało bóle w klatce piersiowej, 4 (22%) obfite pocenie, 2 (11%) ubytek masy ciała (u jednej chorej wiązany z nadczynnością tarczycy) i jedna – krwioplucie (Rycina 1). Objawy te wyprzedzały na 1 do 12 miesięcy przyjęcie do Kliniki i trwały średnio 3,9 miesiąca.

Badania laboratoryjne

Odczyn opadania krwinek wahał się od 3 do 120 mm (średnio 70 mm). Jedynie u dwóch chorych był w normie, zaś u 16 chorych wynosił powyżej 50 mm po godzinie.

Liczba leukocytów wynosiła od 3,74 do 20,8 tys/mm³, średnio 10,3 tys/mm³. U 17 chorych była wyższa od 7000/mm³. Tylko u dwóch chorych stwierdzono podwyższoną liczbę eozynofiliów w surowicy.

Oznaczenia p/ciał przeciwko *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* wykonano u 10 osób. U 3 chorych stwierdzono podwyższone miano p/ciał przeciwko *Chlamydia pneumoniae* a u jednej przeciwko *Mycoplasma pneumoniae*.

W siedmiu przypadkach oznaczono przeciwciała ANA i ANCA oraz czynnik reumatoidalny. W żadnym przypadku nie wykryto tych przeciwciał.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej.

U wszystkich chorych wykonano konwencjonalne badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz badanie tomokomputerowe wysokiej rozdzielczości (TKWR). U wszystkich chorych stwierdzono zmiany obustronne, najczęściej (88%) w formie nacieków z zachowanym powietrznym bronchogramem. W jednym przypadku widoczne były cienie okrągłe, zaś w drugim zmiany rozsiane. U jednego chorego dodatkowo stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych wnek i śródpiersia.

Migrowanie nacieków płucnych obserwowano u 66% chorych. (Ryc. 2)

Bronchoskopia

Zmiany zapalne drzewa oskrzelowego stwierdzono bronchoskopowo u 10 (56%) chorych. Dodatkowo u jednej chorej widoczne były blizny antrakotyczne, u jednej – zwężenie oskrzela, u jednej – zwężenie tchawicy i u jednej – wiotkość oskrzeli. W 7 przypadkach nie stwierdzono zmian chorobowych.

Rycina 2. Zmiany radiologiczne obserwowane u chorych na OP
Figure 2. Radiological appearance of patients with OP

wych w oskrzelach, a w jednym – nie wykonano badania.

Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe

Badanie to wykonano u 6 chorych. Limfocytozę powyżej 20% stwierdzono w 3 przypadkach. U 3 chorych stosunek limfocytów CD4 do CD8 był mniejszy od 0,9 zaś u dwóch chorych – większy od 2,4. W jednym przypadku odsetek granulocytów wynosił 15%. U żadnego z chorych nie stwierdzono komórek kwasochłonnych.

Spirometria i mechanika oddychania

Pojemność życiowa chorych (VC) wahała się od 49 do 127% wartości należnych (w.n.). U 8 chorych VC było poniżej 80% w.n.

Podobnie wartości FEV₁ wahały się w szerokich granicach od 51 do 104% normy. U 10 chorych obserwowano obniżenie tego wskaźnika poniżej 80% w.n.

Badanie mechaniki oddychania wykonano u 14 chorych. Wartości całkowitej pojemności płuc mieściły się w zakresie od 63-130% w.n., u 3 osób były poniżej 80% w.n.

Wartości wskaźnika dyfuzji dla tlenu węgla (DLCO) wahały się od 31,5 do 92,8% w.n. U 9 chorych stwierdzono obniżenie tego wskaźnika poniżej 80% w.n.

Podobnie podatność statyczna płuca wahała się od 20-156% w.n., ale 10 chorych miało obniżenie podatności płuc poniżej 80% w.n.

Gazometria

W 11 (61%) przypadkach obserwowano obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu w arterializowanej krwi żyłnej poniżej 70mmHg. U żadnego z chorych nie stwierdzono retencji dwutlenku węgla, ani zaburzeń kwasowości krwi.

Rozpoznanie

U 16 chorych biopsja otwarta płuca była podstawą ustalenia diagnozy a w 2 przypadkach wykonano przezoskrzelową biopsję płuca.

Leczenie

Większość chorych leczona była prednizonem w dawce od 0,5 do 1mg/kg m.c. Dwie chore nie otrzymały leczenia. U jednej obserwowano samoistną regresję, a u drugiej po zaprzestaniu podawania transtuzumabu. Ponadto w jednym przypadku obserwowano początkowo samoistną regresję zmian ale po 2 latach doszło do progresji wymagającej podania prednizonu. W ciągu 9 lat obserwacji u tej chorej doszło dwukrotnie do nawrotów choroby po zaprzestaniu leczenia sterydami. Aktualnie chora otrzymuje niewielkie podtrzymujące dawki prednizonu.

Pięć chorych leczono klarytromycyną w dawce 0,5 g doustnie co 12 godzin. U 3 chorych, w trakcie leczenia tym antybiotykiem przez 3 miesiące obserwowano regresję zmian płucnych. W jednym przypadku po uzyskaniu częściowej regresji zmian, doszło do progresji i w późniejszym okresie chora wymagała dodania prednizonu. Zaś kolejna chora

nie zareagowała na leczenie klarytromycyną i podano prednizon.

U chorej, u której wykryto wysokie dodatnie miano p/ciał przeciwko *Chlamydia pneumoniae* zastosowano ciprofloksacynę obok prednizonu.

W 11(58%) przypadkach zanotowano całkowitą regresję zmian płucnych, zaś u 7 chorych częściową ze znacznym cofnięciem się uprzednio obserwowanych zmian. Siedmioro (39%) chorych jest nadal leczonych prednizonem. Troje chorych rozpoczęło leczenie prednizonem w ciągu ostatnich 4 miesięcy, zaś pozostałych czworo leczonych jest od 22 do 84 miesięcy (średnio 45 miesięcy). Chorzy, którzy osiągnęli remisję choroby leczeni byli przez okres od 6 do 36 miesięcy, średnio przez 12, 5 miesiąca.

W 6 (30%) przypadkach zanotowano nawroty OZP w trakcie zbyt szybkiej redukcji dawki prednizonu najczęściej po 2-4 miesiącach leczenia. Nawrót dotyczył chorej po radioterapii, u drugiej wystąpił w 4 miesiące od wdrożenia leczenia przy dawce 25mg prednizonu na dobę, zaś kolejnej po krótkotrwałym sześciotygodniowym leczeniu, uzyskaniu regresji i odstawieniu leku. Kolejny przypadek chorej z kilkukrotnymi nawrotami wspomiano wcześniej.

Czas obserwacji chorych wynosił od 1 miesiąca do 9 lat, średnio 34 miesiące. Osoby, u których obserwowana była samoistna regresja zmian obserwowane były przez 42 i 90 miesięcy. Dwie chore, które uzyskały remisję po zastosowaniu klarytromycyny pozostają w obserwacji przez 42 miesiące, jedna zaś aktualnie zakończyła leczenie. Natomiast czas obserwacji 5 chorych, którzy uzyskali remisję po zastosowaniu prednizonu wynosił od 2 do 82 miesięcy, średnio 30 miesięcy. Jedna chora wstępnie otrzymała testowe leczenie przeciwprątkowe, w trakcie którego obserwowano częściową regresję zmian płucnych. Niemniej jednak po zaprzestaniu tego leczenia doszło do progresji zmian i podano prednizon uzyskując po rocznym leczeniu całkowitą regresję zmian.

Jedna chora zmarła w 16 miesiącu leczenia w wyniku powikłań w postaci krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Początkowo obserwowano u tej chorej częściową regresję zmian ale w trakcie redukcji dawki doszło do nawrotu choroby i wymagała ponownego zwiększenia dawki sterydów oraz wydłużenia leczenia.

Omówienie

Prezentowane przypadki ilustrują szerokie spektrum kliniczne OZP od postaci kryptogennych, gdzie nie udało się ustalić czynnika przyczynowego do form, w których ów czynnik został zidentyfikowany (2,3,8). W naszym materiale przeważały kobiety, aczkolwiek w dotychczasowych publikacjach dystrybucja płci była równomierna (4,12,15).

Wydaje się, że palenie tytoniu nie odgrywa istotnej roli w zachorowaniu na OZP (12,15,20). Około połowa zdiagnozowanych w naszym ośrodku chorych nie paliła tytoniu. Jednakże w analizowanej grupie kobiet znacząco częściej niż w ogólnej populacji kobiet obecne były osoby palące tytoń (50% vs 25%); palili też wszyscy mężczyźni.

Objawy występowały średnio na 4 miesiące przed ustaleniem rozpoznania. Podobnie Cordier, Izumi, Cazzato obserwowali objawy OZP na 1 do 14,2 miesięcy przed ustaleniem diagnozy (5,6,11). Chorzy najczęściej zgłaszali się po kilku miesiącach bezskutecznej antybiotykoterapii, w trakcie której nie ustępowały zmiany naciekowe w płucach. Często pojawiały się nowe zmiany naciekowe, a także widywano ich migrację. Stan ogólny chorych w większości przypadków był względnie dobry.

Podobnie jak inni autorzy zaobserwowaliśmy, że kaszel, gorączka i duszność były najczęstszymi objawami choroby. Pozostałe objawy jak poty, bóle w klatce piersiowej, krwioplucie występowały rzadko (5,6,11).

Podkreślenia wymagają obserwowane u tych chorych wysokie wartości odczynu opadania krwinek oraz leukocytoza we krwi obwodowej. Jednakże zanotowano sporadyczne przypadki, w których to wartości wyżej wspomnianych parametrów były w granicach normy.

Najczęściej obserwowanymi zaburzeniami spirometrycznymi były zaburzenia typu restrykcyjnego. Podobnie jak inni autorzy zanotowaliśmy zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (64% chorych) i podatności statycznej płuc (71% chorych) (4,5,6,11,20).

Większość prezentowanych chorych w chwili ustalania diagnozy miała obniżone ciśnienie parcjalne tlenu w arterializowanej krwi żyłnej. Hypoksemia jest najprawdopodobniej związana z rozległością zmian i obecnością przecieku wewnątrzpłucnego. Watanabe i wsp. uważają, że stanowi ona negatywny czynnik prognostyczny(20).

Najczęstszą postacią radiologiczną były nacieki miąższowe w płucach. W dostępnym piśmiennictwie, tego typu zmiany opisano u 40-68% chorych. Wśród prezentowanych chorych nacieki te najczę-

ściej były obustronne. Cazzato i wsp. obserwowali prawie w połowie przypadków (44%) zmiany jednostronne (5). Większość autorów podkreśla fakt migrowania nacieków obserwowany u 22-50% chorych. W naszym materiale zmienną lokalizację zmian płucnych obserwowano u 64% chorych. Tylko w jednym przypadku zmiany były początkowo jednostronne jednakże w okresie obserwacji pojawiły się nacieki w drugim płucu. Również tylko u jednej chorej zmiany miały charakter cieni okrągłych. Podobnie rzadko widywana jest postać rozsiana zmian (1,3,4,5,6,13,20).

Większość chorych na OZP jest w dość dobrym stanie klinicznym. Tylko jedna chora była w ciężkim stanie ogólnym. Dwie chore nie wymagały leczenia. U jednej chorej zmiany ustąpiły po odstawieniu trantuzumabu, zaś u drugiej chorej doszło do samoistnej regresji. Podobną samoistną regresję obserwowano początkowo u jeszcze jednej chorej, ale w przebiegu obserwacji doszło do progresji zmian i chora wymagała podania prednizonu. U 3 chorych zaobserwowaliśmy całkowitą regresję zmian po przedłużonym leczeniu klarytromycyną, u jednej zaś częściową, wymagającą dodatkowo leczenia prednizonem. Skuteczność tego typu leczenia opisali autorzy japońscy (10). Ponadto obserwowano pozytywne efekty leczenia erytromycyną u chorych z uogólnionym zapaleniem oskrzelików (panbrochio-

lity) i letnim alergicznym zapaleniem płuc (14). Makrolidy poza swym działaniem przeciwbakteryjnym mają pewne działanie immunosupresyjne.

Podkreśla się że, OZP indukowane radioterapią wymaga podawania większych dawek kortykosteroidów i przez dłuższy okres czasu. Ponadto w tych przypadkach większe jest prawdopodobieństwo nawrotu choroby. W odróżnieniu od zmian popromiennych ogniska OZP tworzą się poza polem napromienianym, często w przeciwnym płucu (2,3,8). W prezentowanym przypadku choroba dotyczyła kobiety po radioterapii stosowanej z powodu raka piersi i nawróciła przy próbie redukcji dawki prednizonu po 3 miesięcznym leczeniu.

Pomimo, że OZP jest chorobą o stosunkowo łagodnym przebiegu i zazwyczaj dobrym rokowaniu bywają chorzy, u których choroba wstępnie przebiega gwałtownie lub dochodzi do zaostrzeń prowadzących do zgonu (5,6,7,8,9,11,12,15,18,20). Niemniej jednak w opisanej grupie nie obserwowaliśmy zgonów z powodu OZP. Natomiast zanotowaliśmy jeden zgon związany z efektami niepożądanymi sterydoterapii.

Niewątpliwie odczuwany jest brak dużych randomizowanych badań dotyczących OZP ustalających czynniki prognostyczne i właściwe schematy leczenia.

Piśmiennictwo

1. Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H i wsp. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients. *Am J Roentgenol* 2001;176:1053-8
2. Arbetter KR, Parkash UB, Tazelaar HD, Douglas WW. Radiation-induced pneumonitis in the "nonirradiated" lung. *Mayo Clin Proc* 1999;74:27-36
3. Bayle JY, Nesme P, Bejui-Thivolet F i wsp. Migratory organizing pneumonitis "primed" by radiation therapy. *Eur Respir J* 1995;8:322-6
4. Bellomo R, Finlay M, McLaughlin P i wsp. Clinical spectrum of cryptogenic organising pneumonia. *Thorax* 1991;46:554-8
5. Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G i wsp. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir Med* 2000;94:702-708
6. Cordier JF :Organizing pneumonia. *Thorax* 2000;55:318-28
7. Costabel U., Teshler H., Schoenfeld B. i wsp.: BOOP in Europe. *Chest* 1992;102:14-20s
8. Crestani B, Valeyre D, Roden S i wsp. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O"P). *Am J Respir Dis* 1998;158:1929-35
9. Epler GR. Heterogeneity of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Current Opin.Pulm.Med.* 1998;4:93-97
10. Ichikawa Y, Ninomiya H, Katusuki M i wsp. Long-dose/long-term erythromycin for treatment of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Kurume Med J* 1993;40:65-7
11. Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992;102:715-19
12. King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992;102:8-13s
13. King TE Jr. BOOP : an important cause of migratory pulmonary infiltrates? *Eur Respir J* 1995;8:193-5
14. Kudoh S. Erythromycin treatment in diffuse panbronchiolitis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:116-121
15. Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW i wsp.: Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch.Int.Med.*1997;157:1323-9
16. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N i wsp. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur.Respir.J.* 1996;9:2513
17. Radzikowska E, E. Szczepulska, M. Chabowski, I. Bęstry. Organising pneumonia caused by transtuzumab (Herceptin) therapy for breast cancer. *Eur Respir J* 2003;21:552-5
18. Remiszewski P, Słodkowska J, Pawlicka L i wsp. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia – doświadczenia własne. *Pol Merk Lek* 1998;5:372- 376

19. Rosenow EC, Myers JL, Swensen SJ i wsp.: Drug induced pulmonary disease. An update. Chest 1992;102:239-50

20. Watanabe K, Senju S, Wen F-O et al. Factors related to the relapse of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Chest 1998;114:1599-1606

21. Watanabe K, Senju S, Maeda F, Yshida M. Four cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated thyroid disease. Respiration 2000;67:572-6

Wpłynęła: 1.04.2004

Adres: III Klinika IGiChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa