

**Adam Nowiński¹, Barbara Burakowska², Iwona Bestry²,
Renata Langfort³, Dorota Górecka¹**

1. Z Kliniki Chorób Płuc kierownik: prof. dr hab med J. Zieliński

2. Z Zakładu Radiologii kierownik: dr I. Bestry

3. Z Zakładu Patomorfologii kierownik: dr med R. Langfort
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc W Warszawie

ORGANIZUJĄCE SIĘ ZAPALENIE PŁUC – PROBLEM DIAGNOSTYCZNY I LECZNICZY

ORGANIZING PNEUMONIA – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEM.

Summary: Organizing pneumonia (OP) is a well histopatologically defined disease, which can be induced by many factors - infections, drugs, connective tissue diseases etc. In many cases a rapidly progressive course is observed with clinical picture of pneumonia. We report a case of organizing pneumonia with an acute onset and rapid deterioration in 58-year-old women. After unsuccessful treatment with antibiotics, prompt biopsy of the lung (videothoracoscopy) helped to establish the diagnosis. A rapid improvement after corticoid therapy was observed. Low dose corticoid treatment is continued. Patients remains well 20 months after onset of symptoms.

Key words: BOOP, diagnosis organizing pneumonia

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2002, 70, 5-6, 305-311

Wstęp

W 1901 r. Lange (8), opierając się na badaniach autopsyjnych, opisał historię dwóch pacjentów, których choroba zaczęła się objawami paragrypowym i postępującą niewydolnością oddychania, prowadząc do zgonu w ciągu kilku miesięcy. Mikroskopowy obraz płuc w badaniu pośmiertnym opisano jako zarostowe zapalenie oskrzelików z zajęciem pęcherzyków płucnych. W 1985 r. G.R. Epler i wsp. zaproponowali dla tej jednostki (opisywanej w międzyczasie pod różnymi nazwami) nazw organizujące się zapalenie płuc z zarostowym zapaleniem oskrzelików (BOOP). Wkrótce pojawiła się nazwa „samoistne organizujące się zapalenie płuc” (Cryptogenic Organizing Pneumonia) odpowiadająca BOOP o nieznanym przyczynie oraz wykluczające patologię samych oskrzelików (bronchiolitis obliterans), która stanowi odrębną jednostkę chorobową (3, 17). Obecnie proponowana jest też nazwa organizujące się zapalenie płuc (OP).

Gwałtowny rozwój metod obrazowania układu oddechowego, głównie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) spowodował w ostatnich latach zwiększoną wykrywalność choroby. W Polsce przypadki OP opisali w ostatnich latach Meleniewska-Maciszewska A. i wsp.(10) i Remiszewski P. i wsp. (15).

Poniżej przedstawiamy przypadek chorej, skierowanej do Instytutu z rozpoznaniem obustronnego zapalenia płuc. W trakcie przeprowadzonej diagnostyki różnicowej ostatecznie rozpoznano OP.

Opis**przypadku**

58 letnia kobieta z zawodu pielęgniarka, od czterech lat na emeryturze, nigdy nie paląca papierosów, pracująca przez ostatnie piętnaście lat w oddziale chorób płuc szpitala miejskiego, została przyjęta do Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie z powodu trwającej od około miesiąca wysokiej gorączki i postępującego pogorszenia stanu ogólnego.

Choroba zaczęła się nagle wzrostem ciepłoty ciała do 38-39 stopni, suchym męczącym kaszlem, uczuciem rozbicia i ogólnym osłabieniem. W ciągu miesiąca chora straciła 3 kg m. c. stopniowo narastała duszność. Była leczona dalcyną przez 7 dni, a następnie rowamycyną przez 7 dni – bez efektu. Cały czas utrzymywała się podwyższona ciepłota ciała.

Po dwóch tygodniach leczenia w domu została skierowana do rejonowego oddziału chorób płuc gdzie przebywała przez dwadzieścia dni. Wykonano wówczas szereg badań – stwierdzono przyspieszone opadanie krwinek czerwonych (OB 120 mm/h, a następnie 70 mm/h), narastającą niedokrwistość – stężenie hemoglobiny wynosiło początkowo 9,6 g/dl, a następnie 8,8 g/dl; liczba erytrocytów 3,15 oraz 2,83 x 10⁹ /l. Odczyn tuberkulinowy był ujemny. W badaniach radiologicznych klatki piersiowej obserwowano obustronne plamiste zagęszczenia o zmiennym umiejscowieniu. W badaniu spirometrycznym zwracało uwagę niewielkie obniżenie pojemności życiowej płuc. Wykonano również badanie bronchoskopowe, które nie wykazało nieprawidłowości w drzewie oskrzelowym. Badanie serologiczne w kierunku antygenu *Mycoplasma pneumoniae* było ujemne. W popłuczynach oskrzelowych nie znaleziono prątków kwasoopornych. Stosowano wiele antybiotyków nie uzyskując poprawy stanu ogólnego chorej. Ze względu na utrzymujące się stany gorączkowe podjęto również dwutygodniową próbę leczenia przeciwprątkowego, które nie spowodowało poprawy.

Chora została przeniesiona do Instytutu. Przy przyjęciu stan ogólny chorej był średnio ciężki – chora była blada, spocona, ważyła 48 kg przy wzroście 155 cm, ciepłota ciała wynosiła 38,4 stopni. W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę wyczuwalne węzły chłonne podżuchwowe oraz wyraźnie blade spojówki. Czynność serca była miarowa 80/min, częstość oddechów wynosiła 18/min, ciśnienie tętnicze 110/80 mmHg.

Odgłos opukowy w dole płuca prawego był stłumiony, a drżenie piersiowe wzmożone. Wyraźnie słyszalne były trzeszczenia u podstawy obu płuc do kątów łopatek.

W badaniach dodatkowych stwierdzono niedokrwistość (Hb 8 g/dl) z niskim stężeniem żelaza, ciężką hipokalemię - stężenie potasu wynosiło 2,8 mEq/l, zaburzenia w proteinogramie (niski poziom białka całkowitego, podwyższony poziom 1,2 i globulin oraz obniżony poziom albumin).

Badanie spirometryczne wykazało cechy restrykcji (FVC = 1,67 L. czyli 73% normy, FEV₁ = 1,27 L czyli 66% wartości należnej, FEV₁/FVC 0,76). W badaniu gazometrycznym stwierdzono cechy niewielkiej hipoksemii (paO₂=65 mmHg, PaCO₂ 35mmHg, pH 7,46).

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono w polach dolnych obustronnie masywne zagęszczenia plamisto-pasmowate zlewające się po stro-

nie lewej w większy obszar o kształcie okrągłym. Widoczne były cechy odczynu opłucnowego. W porównaniu z badaniem sprzed dwóch tygodni obserwowano zmienność obrazu radiologicznego z przewagą progresji.

Radiolodzy wysunęli sugestię rozstrzeni oskrzeli.

Ze względu na ciężki stan chorej i brak rozpoznania rozpoczęto szeroką diagnostykę stanów gorączkowych. W badaniu preparatu trepanobiopsji szpiku nie stwierdzono komórek nowotworowych, preparat był średnio-bogatokomórkowy. Tor dojrzewania krwinek był czerwonekrwinkowy. W układzie białokrwinkowym obserwowano zwiększoną (47%) liczbę dojrzałych granulocytów obojętnochłonnych. Powtórzone badanie bronchoskopowe wykazało prawidłowe drzewo oskrzelowe. Badanie cytologiczne wydzieliny oskrzelowej oraz badania w kierunku prątków gruźlicy były ujemne, w badaniu mikologicznym stwierdzono pojedyncze kolonie *Candida albicans*. Wielokrotnie wykonywane posiewy moczu oraz krwi były ujemne. Wykonano cały szereg badań serologicznych w kierunku atypowych zapaleń płuc – *Pneumocystis carini*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* – wyniki wszystkich badań były ujemne. Ujemne były również wyniki badań serologicznych w kierunku zakażeń typowymi wirusami.

Wyniki odczynów precypitacyjnych z szeregiem antygenów m.in. aspergiliną, antygenami płuca farmera, z odchodami kaczek, papug, gołębi i indyków – były ujemne.

Przeprowadzona diagnostyka w kierunku chorób tkanki łącznej i ziarniniaka Wegenera także nie przyniosła rozstrzygnięcia.

Konsultant laryngolog nie znalazł ogniska infekcji w obrębie nosogardzieli. Antygeny HIV i markery wirusowego zapalenia wątroby wypadły ujemnie. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej nie wykazało odchyłeń od normy.

Badanie mechaniki oddychania wykazało cechy znacznie podwyższonej sprężystości tkanki płucnej, niewielkiego obniżenia pojemności dyfuzyjnej, obniżenie pojemności życiowej i ograniczenie przepływów obwodowych. (Tab.1)

Ze względu na niejasny obraz radiologiczny wykonano badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości uwidoczniając obustronne podopłucnowe obszary zagęszczeń miąższowych oraz obszary matowej szyby. (Ryc.1, 2)

Pomimo szeroko zakrojonych badań nie udało się ustalić rozpoznania, a stan chorej pomimo leczenia objawowego pozostawał średnio-ciężki. Zdecydowano się na wykonanie biopsji płuca.

Po dwóch tygodniach od przyjęcia do Kliniki wykonano u chorej wideotoraskopię, w trakcie której pobrano kilka wycinków płuca.

W badaniach histopatologicznych wycinków stwierdzono liczne rozproszone ogniska polipowatych rozrostów tkanki łącznej z naciekami zapalnymi, wrastającymi do światła oskrzelików, ogniska włóknienia śródpecherzykowego. Przegrody łącznotkankowe były pogrubiałe, włókniejące z rozproszonymi naciekami zapalnymi z komórek jednojądrowych. W świetle pęcherzyków płucnych widoczne były złuszczone makrofagi. Całość obrazu przemawiała za organizującym się zapaleniem płuc z zapaleniem oskrzelików. (Ryc.3, 4, 5)

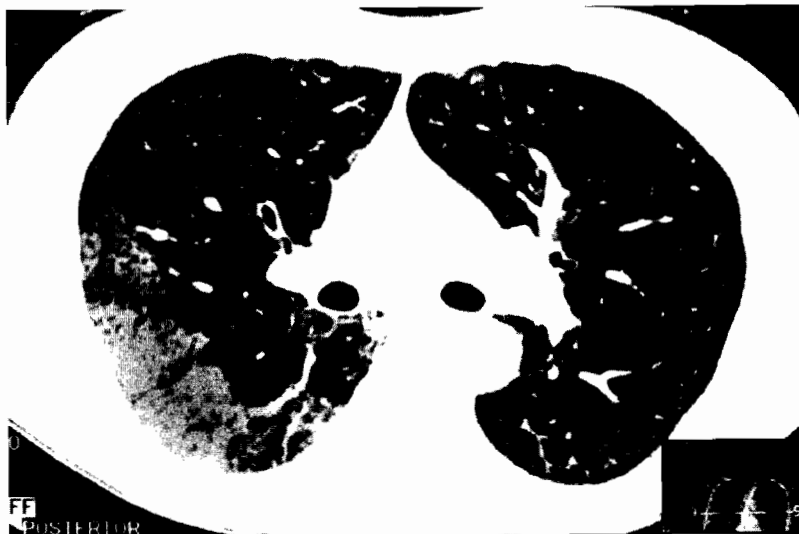
Wynik badania histopatologicznego skojarzony z obrazem klinicznym układał się w spójną całość. Rozpoczęto leczenie Encortonem w dawce 50 mg (1 mg na kg idealnej masy ciała) uzyskując szybka poprawę stanu ogólnego chorej, ustąpienie gorączki oraz szybką poprawę radiologiczną.

Tabela 1 Porównanie wyników mechaniki oddychania przed leczeniem i po miesiącu leczenia.
Table 1. Lung function tests before and after one month of treatment

	Badanie przed leczeniem		Badanie po miesiącu leczenia	
	wartość zmierzona	% wartości należnej	wartość zmierzona	% wartości należnej
FVC (l)	1,64	76	2,86	132,6
FEV ₁ (l)	1,52	84,6	2,51	140,3
VC _{max} (l)	1,67	75,2	2,92	131,3
FEV ₁ %VC _{max}	90,9	116	86,2	110,5
FEF 25 (l/s)	5,33	100	3,77	113,0
FEF 50 (l/s)	2,13	63,8	1,22	100,5
FEF 75 (l/s)	0,78	64	2,92	104,2
Rtot (kPa*s/l)	0,291	96,9	0,199	66,5
ITGV (l)	2,41	101	2,98	125,4
ERV (l)	0,676 l	88,2	1,1	142,9
RV (l)	1,73	107	1,88	117,0
TLC (l)	3,4	85,4	4,92	123,7
RV%TLC	51,1	132	38,2	98,8
Cst (l/kPa)	0,971	49,6	2,4	122,7
TLC0sb (mmol/min/kPa)	4,77	73,2	5,79	88,7



Ryc.1 Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) Przekrój na poziomie wnek
 W segmencie tylnym górnego płata i segmencie szczytowym dolnego płata płuca prawego
 Fig. 1 HRCT scan at the level of the hila.
 In the right upper lobe and apical segment of the right lower lobe subpleural, air-space
 consolidation and ground-glass opacities.



Ryc. 2 Obraz TKWR. Przekrój na poziomie serca.
 Obustronne, podopłucnowe zagęszczenia miąższone i obszary matowej szyby, poszerzone światło oskrzeli w obszarach zmienionych.
 Fig. 2 HRCT scan at the level of the heart.
 Bilateral, subpleural air-space consolidation and ground-glass opacities, bronchial dilatation in abnormal areas.

Po miesiącu leczenia uzyskano prawie całkowitą regresję zmian radiologicznych oraz kliniczne cechy powrotu chorej do zdrowia. Normalizacji uległy także wyniki badań czynnościowych układu oddechowego, w szczególności mechaniki oddychania. (Tab.1)

Sterydoterpię kontynuowano obniżając stopniowo dawkę leku.

Chora jest obserwowana przez 2 lata od rozpoznania. Stale utrzymuje się dobry stan ogólny oraz regresja zmian płucnych. Normalizacji uległo OB, oraz obraz morfologii krwi obwodowej.

Omówienie

Przedstawiony przypadek ilustruje trudności diagnostyczne u chorej na OP o ciężkim przebiegu. Szeroko zakrojona diagnostyka wraz z szybką decyzją wykonania biopsji płuca pozwoliła na postawienie rozpoznania i w rezultacie doprowadziła do jej opanowania.

OP nie jest chorobą jednorodną(3,9). W opisanym powyżej przypadku nie udało się znaleźć czynnika, który wywołał chorobę. Postaci wtórne OP występują często po infekcjach wirusowych, bywają wywołane przez zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*, chlamydie oraz grzyby. W opisywanym przypadku pomimo szerokiej diagnostyki bakteriologicznej i wirusologicznej nie udało się zidentyfikować drobnoustroju, który mógł przyczynić się do rozwoju choroby. Wtórne postaci OP bywają czasami związane z chorobami tkanki łącznej, lub polekowe (często po lekach immunosupresyjnych i niesterydowych lekach prze-

ciwzpalnych), współistniejące z defektami immunologicznymi i zakażeniem wirusem HIV, po przeszczepach płuc i szpiku kostnego, po ekspozycji na trujące gazy i pyły oraz wiele innych (6). Również tych czynników w opisywanym przypadku nie było.

Podejrzewając OP należy dążyć do zidentyfikowania czynnika wywołującego, ponieważ to w istotny sposób wpływa na rokowanie. Samoistny OP dobrze reaguje na kortykoterapię, choć dość często zdarzają się nawroty choroby. Natomiast wtórne postaci choroby szczególnie związane z chorobami tkanki łącznej np. dermatomyositis, lub zaburzeniami odporności słabo reagują na kortykoterapię. Ciężki przebieg choroby prowadzący do niewydolności oddychania oraz zgonu pomimo leczenia zdarza się u ok. 5 % pacjentów (6).

Choroba zwykle rozpoczyna się objawami paragrypowymi, gorączką, kaszlem, osłabieniem, niekiedy dusznością z jednakową częstością wśród mężczyzn jak u kobiet, najczęściej w średnim wieku. W badaniu przedmiotowym u większości chorych stwierdza się rozlane trzeszczenia nad polami płucnym (6,7,9). Podobne objawy obserwowano w opisywanym przypadku.

W badaniu radiologicznym opisywanej chorej obserwowano zmiany plamiste o zmiennym umiejscowieniu. Taki obraz - obecność obustronnych zacień mających niekiedy dość zmienny charakter, sugerujący czasami przerzuty nowotworowe bywa obserwowany dość często (2,9). W rozpoznaniu pomocne bywa TKWR.

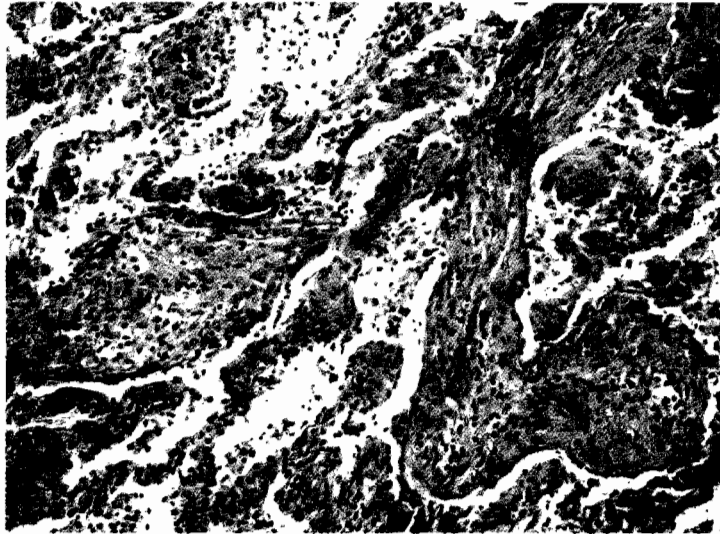
Badania czynnościowe układu oddechowego wykonane w opisywanym przypadku wykazywały zaburzenia o typie restrykcji z obniżonym DLCO i podatnością płuc oraz cechy niewydolności oddychania. Podobne zaburzenia mechaniki oddychania są częste u chorych na OP (3) natomiast objawy niewydolności oddychania są rzadsze i gorzej rokują (12). Obturacja oskrzeli jest rzadka u chorych na OP. Występuje u palaczy i jest zapewne związana z współistnieniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (6).

Czynnikiem wspólnym wszystkich postaci OP jest mikroskopowy obraz proliferującej do wnętrza oskrzelików ziarniny, obecności polipowatych tworów zbudowanych z fibroblastów i łącznotkankowego podścieliska. (6). Taki też obraz występował w materiale pobranym z płuca opisywanej chorej.

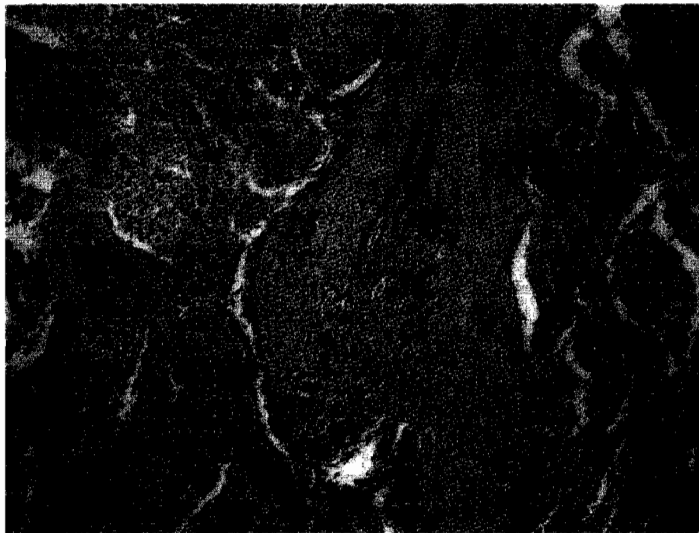
W opisanym przypadku o rozpoznaniu zadecydowało badanie histopatologiczne wycinka płuca. Najlepsze wyniki uzyskuje się przy pobraniu wycinka metoda otwartą lub wideotorakoskopową (1,6), niekiedy udaje się jednak postawić rozpoznanie wykorzystując biopsję przezoskrzelową (1). Niektórzy autorzy podkreślają, że biopsja przezoskrzelowa ze względu na swą małą inwazyjność powinna być standardową procedurą w trakcie diagnostyki OP. (1)

Pomocnym elementem procesu diagnostycznego jest płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, które wykazuje zwiększony odsetek limfocytów T oraz zmniejszony stosunek CD4 do CD8. W opisanym przypadku badania tego nie wykonano ze względu na ciężki stan ogólny chorej oraz zaburzenia gazometryczne.

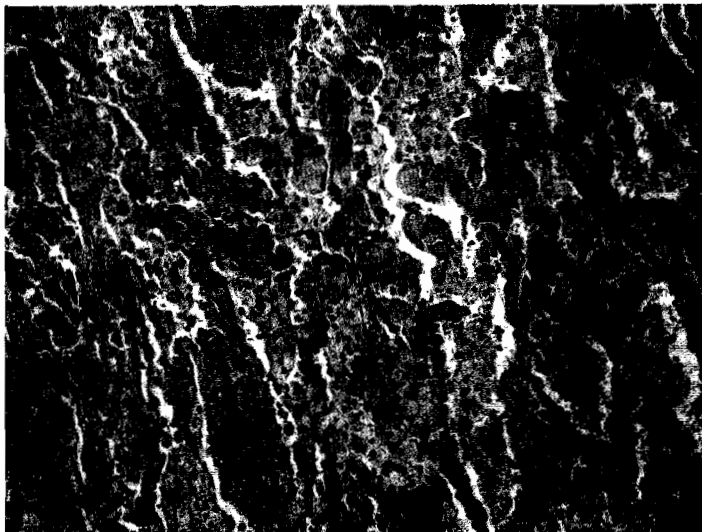
Chorzy na OP, szczególnie postać samoistną, dobrze reagują na leczenie kortykosteroidami. (6,10,11,14-16). Szybka regresja po zastosowaniu steroidów oraz nieobecność czynnika przyczynowego u opisywanej chorej przemawia za rozpoznaniem samoistnego OP.



Ryc.3 Mikrofotografia OP. Przestrzenie powietrzne wypełnione są przez polipowate struktury zbudowane z wydłużonych fibroblastów i obrzękniętego podścieliska łącznotkankowego. W otaczającym mięszu płuca stwierdza się cechy zapalenia śródmiąższowego. Barwienie H+E, małe powiększenie.
 Microphotograph of OP. The obliteration of airspaces by typical fibroblast plugs characterized by elongated fibroblasts embedded in a myxoid matrix. An interstitial pneumonia accompanies the airspace fibrosis. H+E stain, low magnification.



Ryc.4 Mikrofotografia OP. Wydłużone, polipowate struktury zbudowane z fibroblastów i łącznotkankowego podścieliska wypełniają przewód pęcherzykowy. W otaczającym mięszu widoczne są rozproszone przewlekle i aktywne nacieki zapalne, skupienia makrofagów w świetle pęcherzyków. Barwienie H+E, duże powiększenie.
 Microphotograph of OP shows an elongated shaped fibroblast plugs filling an alveolar duct. Chronic and acute inflammatory cells and macrophages are numerous. H+E stain, high magnification.



Ryc.5 Mikrofotografia OP. Widoczne są piankowate makrofagi wypełniające światło pęcherzyków oraz pogrubiałe przegrody międzypęcherzykowe z niewielkimi naciekami zapalnymi z granulocytów obojętno- i kwasochłonnych. Barwienie H+E, małe powiększenie.
Microphotograph of OP. Accumulation of foamy macrophages within airspaces and alveolar septal thickening by inflammatory cell infiltrate (neutrophils and eosinophils) are seen. H+H stain, low magnification.

Leczenie należy kontynuować zmniejszając stopniowo dawkę. Dawka początkowa 40 mg prednizonu na dobę bywa wystarczająca u wielu chorych. Stosowanie leków cytostaticznych szczególnie azatiopryny i cyklofosfamidu u chorych na OP jest ograniczone do bardzo ciężkich przypadków, gdy pomimo dużych dawek kortykosteroidów nie udaje się uzyskać remisji. W odróżnieniu od kortykosteroidów rola cytostatyków w OP nie jest dostatecznie udokumentowana. (6,9) W piśmiennictwie można znaleźć opisy innych metod leczenia np. ze pomocą doustnej erytromycyny (12, 14). U części chorych z ciężką oporną na leczenie steroidami formą choroby jedynym ratunkiem może być transplacja płuc (7).

Rokowanie co do dalszych losów chorej jest niepewne. Choć zdecydowana większość chorych wraca do zdrowia, źle rokują przypadki wymagające długotrwałego podawania prednizonu w dawkach powyżej 40 mg na dobę. W części przypadków choroba miewa charakter nawrotowy (12). Nawroty związane są najczęściej ze zmniejszaniem dawki kortykosteroidów. Zwykle ponowne zwiększenie dawki doustnego prednizonu powoduje ponowną remisję choroby.

Piśmiennictwo:

1. Cazzato S., Zompatori M. i wsp. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir. Med.* 2000, 94(7), 702-708
2. Chander K., Feldman L., Mahajan R., Spontaneous regression of lung metastases: possible BOOP connection?. *Chest.* 1999, 115(2), 601-602
3. Cordier J.F. Organising pneumonia. *Thorax.* 2000, 55(4), 318-328
4. Davison A., i wsp. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q.J.Med.* 1983, 207, 382-394
5. Epler G.R., i wsp. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 152-158
6. Epler G.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Sem.Resp.Inf.* 1995, 10, 65-77
7. Epler G.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2001, 161(2), 158-164
8. Lange W. Ueber eine eigenthumliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1901, 70, 342-364
9. Lazor R. i wsp. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Malades „Orphelines” Pulmonaires (GERM“O”P). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 162, 571-577
10. Meleniewska-Maciszewska A., i wsp. Pneu-
monol. *Alergol. Zarostowe zapalenie oskrze-
lików z organizującym się śródmiąższowym
zapaleniem płuc. Pneumonol. Alergol.*
Pol. 1997, 65, 211-219
11. Meleniewska-Maciszewska A., Korzeniew-
ska-Kosela M. Zarostowe zapalenie oskrze-
lików z organizującym się zapaleniem płuc,
a zarostowe zapalenie oskrzelików. *Pneumol.*
Alergol. Pol. 1992, 60, 5-8
12. Nagai S., Izumi T. Bronchiolitis obliterans
with organizing pneumonia. *Cur. Opin. Pulm.*
Med. 1996, 2, 419-423
13. Nagai S., Kitaichi M.. Idiopathic nonspecific
interstitial pneumonia/fibrosis: comparison
with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP.
Europ. Respir. J. 1998, 12, 342-364
14. Radzikowska E. Zapalenie oskrzelików z or-
ganizującym się zapaleniem płuc. W: Choro-
by śródmiąższowe płuc pod red. Rowińska
–Zakrzewska E., Wiatr E., Pirożyński M., α-
medica press, Bielsko-Biała, 2001, 252-258
15. Remiszewski P., i wsp. Bronchiolitis obliterans
organizing pneumonia – doświadczenia wła-
sne *Pol. Merk. Lek.*, 1998, 30, 372-376
16. Watanabe K., Senju S. Factors related to the
relapse of bronchiolitis obliterans organizing
pneumonia. *Chest.* 1998, 114, 1599-1606
17. Olivieri D., du Bois R.M. Interstitial Lung Di-
seases. *Eur. Respir. Mon.* 2000, 14

Wpłynęła: 4.02.2002

Adres: KLinika Chorób Płuc IGIChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa