

Stefan Wesołowski, Karina Onisz^{*}, Jan Kuś

Z I Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc i Zakładu Radiologii
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. J. Kuś

ZNACZENIE KLINICZNE TYPU ZMIAN W OBRAZIE TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ WYSOKIEJ ROZDZIELCZOŚCI U CHORYCH NA SAMOISTNE WŁÓKNIENIE PŁUC

SIGNIFICANCE OF HRCT PATTERN IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS.

Summary: The aim of the study was to assess significance of two types of HRCT pattern in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), corresponding to usual interstitial pneumonia. The study population consisted of 34 patients, 11 women and 23 men, mean age 64.5 ± 10.5 years. The patients were divided into two groups according to HRCT appearance: Group A – reticular pattern with some ground-glass attenuation (30 patients); group B – reticular pattern only (4 patients). Age, level of dyspnea, pulmonary function tests were similar in both groups. Longer history of dyspnea and more frequent finger clubbing (all patients) were found in Group B. 30 patients were followed-up for at least 12 months. In this period 4 out of 27 patients died in Group A, and 2 out of 3 patients died in Group B ($p < 0.05$).

Conclusion: HRCT showing reticular pattern only corresponds to late phase of IPF and is connected with very short survival.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, HRCT, prognosis

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2000, 68, 9-10, 434-440

Wstęp Samoistne włóknienie płuc (SWP) należy do grupy chorób śródmiąższowych płuc o nieznannej etiologii. Choroby te charakteryzuje współistnienie aktywnego zapalenia i włóknienia mięszu płuc. Zgodnie z aktualną klasyfikacją SWP jest klinicznym odpowiednikiem zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (usual interstitial pneumonia, UIP), najczęstszej postaci histologicznej śródmiąższowego włóknienia płuc o nieznannej etiologii (6, 7). W dalszej części pracy termin SWP będzie używany jako synonim zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc. Podstawowe objawy kliniczne SWP, stopniowo postępująca duszność wysiłkowa i suchy kaszel są mało charakterystyczne. Przez wiele lat jedyną metodą umożliwiającą pewne rozpoznanie SWP było badanie histologiczne wycinków z otwartej biopsji płuca. Wprawdzie biopsja płuca pozostaje nadal „złotym standardem” rozpoznania ale wprowadzenie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości HRCT (high resolution computed tomography) zmieniło podejście do diagnostyki SWP. Stwierdzenie charakterystycznych zmian w obrazie HRCT umożliwia postawienie właściwego rozpoznania z około 90% pewnością (10). Typowy dla SWP obraz HRCT to

Praca finansowana z tematu 7 Planu Naukowego Działalności Statutowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

wyraźne pogrubienie przegród międzypęcherzykowych i międzyzrazikowych, co tworzy zmiany typu siatki zlokalizowane obwodowo, podopłucnowo, o największym nasileniu w płatach dolnych płuc. Mogą być również widoczne obszary mlecznej szyby, ale nigdy nie są zmianą dominującą. Bardziej zaawansowane zmiany obejmują rozstrzenie oskrzeli i oskrzelików z pociągania oraz obraz plastra miodu (3). Biorąc pod uwagę fakt, że wielu chorych z podejrzeniem SWP ma przeciwwskazania do biopsji otwartej płuc lub torakoskopii, to HRCT należy uznać za niezwykle cenne badanie w diagnostyce SWP. Rola HRCT nie ogranicza się tylko do diagnostyki, ale jak wykazały badania, pozwala przewidywać odpowiedź na leczenie i rokowanie u chorych na SWP (4). Stwierdzenie obszarów mlecznej szyby wiąże się z obecnością czynnego zapalenia, cechującego wcześniejsze stadia choroby i potencjalnie odwracalnego pod wpływem leczenia. Zmiany radiologiczne o typie siatki czy plastra miodu uznaje się za cechy zaawansowanego zwłóknienia, nie rokującego reakcji na leczenie.

Celem naszego badania było określenie znaczenia klinicznego typu zmian (z lub bez obecności mlecznej szyby) w obrazie HRCT u chorych na SWP i próba weryfikacji hipotezy, że obecność komponentu zmian o typie mlecznej szyby wskazuje na mniej zaawansowany proces chorobowy o lepszym rokowaniu.

Materiał i metodyka

Analizą objęto 34 chorych, u których w okresie od lipca 1994 r. do stycznia 2000 r. rozpoznano SWP na podstawie następujących kryteriów:

1. Stopniowo rozwijająca się duszność
2. Zmiany osłuchowe w postaci trzeszczeń nad płucami
3. Zaburzenia czynności płuc o typie restrykcji (obniżenie VC lub TLC poniżej 80% normy) i/lub obniżenie pojemności dyfuzyjnej DLCO poniżej 80% normy
4. Charakterystyczne zmiany w obrazie TKWR (omówione we wprowadzeniu)
5. Wykluczenie innych przyczyn choroby śródmiąższowej płuc (choroby tkanki łącznej, zmiany polekowe, narażenie na czynniki środowiskowe)

Stosowane kryteria były zasadniczo zgodne z zaproponowanymi ostatnio przez wspólny komitet American Thoracic Society i European Respiratory Society (7).

Wśród chorych było 11 kobiet i 23 mężczyzn (68% całej grupy). Średnia wieku wynosiła 64.5 ± 10.5 lat.

U chorych uwzględniono w analizie następujące dane kliniczne: długość trwania objawów, nasilenie duszności, obecność palców pałeczkowatych. Nasilenie duszności oceniano według pięciostopniowej skali, gdzie 0 odpowiada brakowi poczucia duszności, 1 duszności przy intensywnych wysiłkach, 2 duszności przy wejściu na co najmniej drugie piętro schodów, 3 duszności po wejściu na mniej niż 2 piętro, 4 duszności przy niewielkich wysiłkach jak ubieranie się czy posiłki, 5 duszności spoczynkowej. U chorych z przynajmniej rocznym okresem obserwacji oceniono częstość zgonów w tym okresie.

W okresie ustalania rozpoznania u wszystkich pacjentów wykonano mechanikę oddychania (aparat Masterlab, firmy Jaeger, Niemcy) mierząc objętości płuc,

pojemność dyfuzyjną oraz podatność płuc. W tym samym czasie wykonywano również tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (aparatury Picker PQS, Picker International, USA), a stwierdzone zmiany stanowiły podstawę do podziału badanych osób na dwie grupy. Do grupy A zaliczono 30 chorych, u których w obrazie HRCT stwierdzano oprócz dominujących zmian o typie siatki, obszary mleczej szyby (Ryc. 1). Do grupy B kwalifikowano 4 pacjentów, u których wykazano jedynie zmiany typu siatki lub plastra miodu, bez komponentu mleczej szyby (Ryc. 2). Oceny badań radiologicznych dokonywał radiolog bez znajomości danych klinicznych pacjentów.

Dane liczbowe przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe. Różnice między grupami chorych badano stosując odpowiednio analizę wariancji lub test chi-kwadrat. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.



Rycina 1. Obraz HRCT płuc chorego z grupy A. Widoczne są pogrubiałe przegrody i zrąb międzyzrakowy tworzące obraz siatki, pomiędzy nimi ogniska matowej szyby i plastra miodu.

Figure 1. HRCT scan of a patient from group A. Reticular pattern with ground glass opacities and some honeycombing is seen.



Rycina 2. Obraz HRCT płuc chorego z grupy B. Widoczne są pogrubiałe przegrody międzyzrakowe z tworzeniem obrazu plastra miodu; pęcherze rozedmy, matowa szyba nieobecna.

Figure 2. HRCT scan of a patient from group B. Reticular pattern with honeycombing and emphysematous cysts but no ground glass opacities is seen.

Wyniki Oceniane parametry kliniczne w poszczególnych grupach przedstawiono w Tabeli I.

Wiek badanych osób w obu grupach był bardzo zbliżony, podobnie jak nasilenie duszności. Pacjenci z grupy A częściej podawali krótszy wywiad chorobowy, jednak ze względu na znaczny rozrzut danych różnica nie osiągnęła znaczącości statystycznej. Czternaścioro spośród 30 chorych (47%) z grupy A podawało wywiad nie przekraczający roku, natomiast w grupie B tylko u jednego chorego spośród czterech, dolegliwości trwały krócej niż rok. Palce pałeczkowate stwierdzono u połowy chorych z grupy A i u wszystkich z grupy B (różnica na granicy istotności statystycznej $p=0.06$).

Nie stwierdzono istotnych różnic we wskaźnikach czynności płuc między analizowanymi grupami, chociaż stopień hipoksemii był nieco większy u chorych z grupy B. Zwraca uwagę bardzo znaczny stopień zaburzeń czynności płuc u badanych w obu grupach, zwłaszcza w zakresie wymiany gazowej (średnia wartość zdolności dyfuzyjnej wynosiła jedynie około 50%) oraz bardzo obniżona podatność płuc (około 30% normy). (Tab. II)

Po ustaleniu rozpoznania u 28 chorych rozpoczęto leczenie (22 prednizonem, 5 kolchicyną i 1 prednizonem z azatiopryną). Pięcioro chorych z grupy A nie było leczonych ze względu na stabilny przebieg choroby. Jeden chory z grupy B nie był leczony wobec równoczesnego rozpoznania raka płuca. U 9 cho-

Tabela I. Charakterystyka badanych grup pod względem parametrów klinicznych.
Table I. Clinical characteristic of analyzed groups.

	Grupa A N=30	Grupa B N=4	p
Wiek (lata) / Age (years)	64,5 ± 10,4	64,3 ± 12,9	ns
Wywiad* (mies.) / Duration of symptoms*(month)	20,2 ± 13,9	30,0 ± 36,2	ns
Stopień duszności / Degree of dyspnea	2,7 ± 0,7	2,8 ± 0,5	ns
Palce palczkowate / Finger clubbing	15 / 30	4 / 4	ns

*długość trwania objawów w miesiącach / in months

Tabela II. Wskaźniki czynności płuc w ocenianych grupach.
Table II. Pulmonary function tests in analyzed groups.

	Grupa A N=30	Grupa B N=4	p
VC (L)	2,53 ± 0,78	2,63 ± 0,79	ns
VC%normy	81,5 ± 21,2	67,4 ± 21,4	ns
TLC (L)	4,0 ± 0,90	4,82 ± 1,42	ns
TLC%normy	70,7 ± 13,7	72,0 ± 18,5	ns
DLCD (mmol/min/kPa)	4,03 ± 1,37	4,48 ± 0,85	ns
DLCD%normy	51,1 ± 16,1	51,3 ± 15,8	ns
Cst (L/kPa)	0,98 ± 0,47	1,01 ± 0,44	ns
Cst%normy	32,0 ± 12,9	29,8 ± 9,1	ns
PaO ₂ (mmHg)	66,9 ± 12,7	62,2 ± 5,0	ns

rych leczonych wstępnie prednizonem zmieniono leczenie dodając azatioprynę lub cyklofosfamid z powodu progresji choroby.

Oceniając rokowanie w badanych grupach poddano analizie 30 chorych, których obserwowano przynajmniej przez rok lub którzy w tym czasie zmarli z powodu SWP. Z oceny wyłączono 2 chorych z grupy A, u których czas obserwacji był krótszy niż rok, jednego chorego z grupy A, który zmarł z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego oraz jednego chorego z grupy B, który zmarł z powodu raka płuca. Wśród 27 badanych z grupy A zmarło w ciągu roku 4 chorych, a w grupie B zmarło w tym czasie 2 spośród 3 chorych ($p < 0,05$, test chi-kwadrat).

Omówienie SWP jest przewlekłą, podstępnie rozwijającą się chorobą co powoduje, że pacjenci zgłaszają się do lekarza dopiero po długim okresie trwania choroby. Choroba zostaje rozpoznana późno, już w zaawansowanej fazie i nie poddaje się leczeniu. Ze względów praktycznych przydatna jest znajomość czynników o znaczeniu rokowniczym, które

pozwalają określić dalszy przebieg choroby i pomagają podejmować decyzje co do leczenia (2, 16). Bardzo istotnym czynnikiem rokowniczym odnośnie odpowiedzi na leczenie i przeżycie jest obraz histologiczny (1, 11, 13). Wyniki badań korelujących zmiany histologiczne z przebiegiem klinicznym SWP sugerowały, że cechy czynnego zapalenia z dużą ilością komórek wskazują na potencjalnie dobrą reakcję na podanie glikokortykoidów i są związane z lepszym rokowaniem. Natomiast nasilone włóknienie i obraz plastra miodu wskazywał na brak odpowiedzi na glikokortykoidy i złe rokowanie. Ocena histologiczna jest możliwa jednak u niedużego odsetka chorych, u których wykonano otwartą biopsję płuca lub torakoskopię, czyli zabiegi inwazyjne. W kolejnych badaniach wykazano, że typ zmian radiologicznych widocznych w HRCT koreluje ze zmianami histologicznymi i obraz mleczej szyby odpowiada bogatokomórkowemu, aktywnemu zapaleniu, a obraz siatki i plastra miodu dokonanemu – nieodwracalnemu włóknieniu (8, 9, 15). Można więc było na podstawie badania TKWR wnioskować o potencjalnej odwracalności zmian pod wpływem leczenia i rokowaniu. Rozległość zmian świadczących o włóknieniu okazała się istotnym czynnikiem rokowniczym jeśli chodzi o czas przeżycia chorych (1). Wykazano, że u chorych ze zmianami typu mleczej szyby następuje poprawa czynności płuc po leczeniu glikokortykoidami (14), a u chorych leczonych z powodu złuszczonego śródmiąższowego zapalenia płuc zmiany tego typu ulegały regresji (5). U chorych z rozpoznaniem zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc obraz mleczej szyby może wskazywać na zmiany mniej zaawansowane, bowiem wykazano że wraz z postępem choroby obszary mleczej szyby zostają zastąpione przez zmiany typu siatki i plastra miodu (12). Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie wyników naszego badania dotyczącego jednorodnej grupy pacjentów z rozpoznaniem SWP rozumianym jako zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP). Większość cytowanych badań z piśmiennictwa obejmowała chorych z różnymi postaciami włóknienia płuc jak włóknienie w przebiegu chorób tkanki łącznej, niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc czy złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc. Nasze wyniki również wskazują, że obecność komponentu mleczej szyby sugeruje wcześniejszy okres choroby, natomiast stwierdzenie wyłącznie zmian o typie siatki lub plastra miodu świadczy o zaawansowanym włóknieniu. Przemawiają z tym dane kliniczne. Chorzy z grupy B (bez zmian typu mleczej szyby) podawali dłuższy wywiad i częściej stwierdzano u nich palce pałeczkowate. Nie znalazło to wprawdzie odbicia w badaniach czynnościowych płuc, gdzie stopień zaburzeń był podobnie głęboki w obu grupach, poza nieco większym nasileniem hipoksemii w grupie B. Grupa ta liczyła jedynie 4 chorych i trudno wtedy udokumentować istotność statystyczną różnic. Mimo małej liczebności różnice jeśli chodzi o przeżycie pacjentów w stosunkowo krótkim czasie 12 miesięcy były wyraźne.

Z przedstawionych wyników można wyciągnąć wniosek, że wykazanie w obrazie HRCT wyłącznie zmian o typie siatki lub plastra miodu, bez komponentu mleczej szyby, sugeruje zaawansowane stadium samoistnego włóknienia płuc, szybką progresję mimo leczenia i bardzo złe rokowanie co do przeżycia w krótkim okresie czasu.

Piśmiennictwo:

1. Bjoraker J.A. i wsp.: Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157, 199-203
2. Gay S.E. i wsp. Idiopathic pulmonary fibrosis. Predicting response to therapy and survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157, 1063-1072
3. Hansell D.M.: High-resolution computed tomography in the evaluation of fibrosing alveolitis. *Clin. Chest Med.* 1999, 20, 739-759
4. Hansell D.M., Wells A.U.: CT evaluation of fibrosing alveolitis – applications and insights. *J. Thoracic Imaging* 1996, 11, 231-249
5. Hartman T.E. i wsp.: Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with desquamative interstitial pneumonia. Assessment with serial CT. *Chest* 1996, 110, 378-382
6. Katzenstein A-L.A., Myers J.L.: Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157, 1301-1315
7. King T.E. i wsp.: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 161, 646-664
8. Muller N.C. i wsp.: Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 1987, 165, 731-734
9. Remy-Jardin M.F. i wsp.: Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic – CT correlation. *Radiology* 1993, 189, 693-698
10. Ryu J.H., Colby T.V., Hartman T.E.: Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts. *Mayo Clin. Proc.* 1998, 73, 1085-1101
11. Schwartz D.A. i wsp.: Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994, 149, 450-454
12. Terriff B.A. i wsp.: Fibrosing alveolitis: chest radiology and CT as predictors of clinical and functional impairment at follow-up in 26 patients. *Radiology* 1992, 184, 445-449
13. Watters L.C. i wsp.: Idiopathic pulmonary fibrosis pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 135, 696-704
14. Wells A.U. i wsp.: The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993, 148, 1076-1082
15. Wells A.U. i wsp.: Prediction of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1994, 7, 637-639
16. Wesolowski S. Czynniki rokownicze u chorych na samoistne śródmiąższowe włóknienie płuc. *Nowa Medycyna* 1998, 5, 14-17
17. Znaczenie kliniczne typu zmian w obrazie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości u chorych na samoistne włóknienie płuc.

Wpłynęła: 22.05.2000 r.

Adres: I Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy Chorób Płuc 01-138 Warszawa ul. Płocka 26