

Celem tego opracowania jest przedstawienie uproszczonej klasyfikacji chorób śródmiąższowych, omówienie ramowych zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz zwrócenie uwagi na odrębności wieku dziecięcego.

Dokument koncentruje się na praktycznych wskazówkach pomocnych w rozpoznaniu i omawia wybrane, najczęściej spotykane sytuacje kliniczne.

Choroby śródmiąższowe płuc (ILD – *interstitial lung diseases*) stanowią ważny, a zarazem trudny problem diagnostyczno-terapeutyczny – jeśli uwzględnimy je łącznie jako jedną grupę – ILD stanowią ok. 16% wszystkich chorób układu oddechowego. Jednak biorąc pod uwagę występowanie poszczególnych jednostek chorobowych, należą one w większości do schorzeń rzadkich. Występują w każdym wieku, w podobnym stopniu dotyczą kobiet i mężczyzn. Często rozpoznawane są zbyt późno lub pozostają w ogóle nierozpoznane.

Rozpoznanie ILD jest proste, ale tylko w tych przypadkach, gdy czynnik sprawczy jest znany i można go usunąć, co pomaga zminimalizować uszkodzenie płuc, a w niektórych przypadkach nawet spowodować ustąpienie zmian. Jednak szeroki wachlarz przyczyn związanych z występowaniem chorób śródmiąższowych sprawia, że zarówno rozpoznanie, jak i identyfikacja czynnika etiologicznego bywają zazwyczaj trudne, a czasem nawet niemożliwe. Podobny schemat patogenetycznego rozwoju tych chorób pozwolił jednak na stworzenie wspólnej klasyfikacji chorób śródmiąższowych płuc, która została opracowana zarówno przez towarzystwa naukowe amerykańskie (ATS – *American Thoracic Society*), jak i europejskie (ERS – *European Respiratory Society*).

Pierwszym krokiem w rozwoju chorób śródmiąższowych płuc jest znaczna ekspozycja na czynnik sprawczy lub predyspozycja na jego działanie. Ekspozycja na ten czynnik pęcherzyków płucnych, naczyń oraz/lub drobnych dróg oddechowych prowadzi do reakcji zapalnej oraz odpowiedzi immunologicznej z uwolnieniem cytokin i innych mediatorów zapalnych. W konsekwencji dochodzi do pogrubienia błon komórkowych i uszkodzenia płuc. U uruchamiany zostaje mechanizm naprawczy związany z wydzielaniem mediatorów stymulujących migrację i proliferację fibroblastów, jak również z ich przemianą w miofibroblasty, która najczęściej prowadzi do włóknienia, pogrubienia śródmiąższu, utrudnienia wymiany gazowej i w konsekwencji do nieydolności oddechowej.

## Definicja

Śródmiąższowe choroby płuc to niejednorodna grupa chorób, w których podstawowy proces patologiczny toczy się między błoną podstawną nabłonka pęcherzyków płucnych a śród błonką kapilarów płucnych. Wraz z postępem choroby proces chorobowy zwykle obejmuje również nabłonki naczyń, przestrzenie powietrzne, dystalne drogi oddechowe i naczyńna płucna. Toczący się proces najczęściej, choć nie zawsze, prowadzi do włóknienia.

## Klasyfikacja chorób śródmiąższowych

Według klasyfikacji ATS/ERS z 2002 r. wyróżnia się cztery grupy chorób.

### 1. Choroby o znanej przyczynie:

- jatrogenne (polekowe, popromienne, po tlenoterapii, związane z używaniem narkotyków),
- w przebiegu innych chorób (choroby tkanki łącznej, zakażenia),
- reakcje nadwrażliwości po ekspozycji na pyły organiczne i nieorganiczne.

### 2. Idiopatyczne (samoistne) śródmiąższowe zapalenia płuc (IIP – *idiopathic interstitial pneumonia*).

IIP zostały w 2002 r. podzielone w w oparciu o zmiany histologiczne na 7 podgrup (wg zaleceń ATS/ERS opublikowanych w *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 165, 277-304).

- UIP (*usual interstitial pneumonia*) – zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc, równoznaczne z samoistnym włóknieniem płuc (IPF – *idiopathic pulmonary fibrosis*),
- DIP (*desquamative interstitial pneumonia*) – złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc,
- OP (*organizing pneumonia*) – organizujące się zapalenie płuc (COP – *cryptogenic organizing pneumonia*),
- RB-ILD (*respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease*) – śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych,
- AIP (*acute interstitial pneumonia*) – ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (choroba Hamanna-Ritcha, H-R),
- NSIP (*non-specific interstitial pneumonia*) – nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc,
- LIP (*lymphocytic interstitial pneumonia*) – limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc.

### 3. Choroby ziarniniakowe:

- BBS (*Besnier-Boeck-Schaumann disease*) – sarkoidoza,

- EAA (*extrinsic allergic alveolitis*) – alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP),
  - PLCH (*pulmonary Langerhan's cell histiocytosis*) – histiocytoza z komórek Langerhansa.
4. Inne dokładnie opisane choroby:
- LAM (*lymphangioleiomyomatosis*) – limfangioleiomiomatoza,
  - PAP (*pulmonary alveolar proteinosis*) – proteinoza pęcherzyków płucnych,
  - PAM (*pulmonary alveolar microlithiasis*) – mikrolitiaz pęcherzyków płucnych,
  - eozynofilie płucne:
    - ABPA (*allergic bronchopulmonary aspergillosis*) – alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna,
    - ICEP (*idiopathic chronic eosinophilic pneumonia*) – idiopatyczne przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc,
    - CSS (*Churg-Strauss syndrome*) – zespół Churga-Straussa (opisany po raz pierwszy przez dra Jacoba Churga i dr Lotte Strauss).

## Epidemiologia śródmiąższowych chorób płuc

Śródmiąższowe choroby płuc są heterogenną grupą ok. 200 jednostek chorobowych o różnej etiologii. Opracowania epidemiologiczne poszczególnych schorzeń są na ogół fragmentaryczne i obejmują zazwyczaj dane o zasięgu lokalnym, a prowadzone kilkanaście lat temu badania epidemiologiczne posługiwały się innym nazewnictwem tych schorzeń niż obecnie obowiązujące.

W opublikowanych w 1994 r. danych amerykańskich z lat 1988-1990 ze stanu Nowy Meksyk chorobowość ogólna na śródmiąższowe choroby płuc wynosiła 80/100 tys., a zachorowalność była na poziomie 30/100 tys. osób. Według nowszych danych opublikowanych przez Ryu J. i wsp. (Mayo Clin. Proc. 2007, 82, 976-986) wskaźniki te pozostają na podobnym poziomie – odpowiednio 31,5 i 26,1/100 tys.

Szacuje się, że u 75% osób z rozpoznaną ILD zdiagnozowano samoistne włóknienie płuc (IPF), sarkoidozę lub chorobę tkanki łącznej.

Wśród przyczyn o nieznannej etiologii najczęściej rozpoznaje się idiopatyczne (samoistne) zwłóknienie płuc (IIP), które stanowi od 25% do 35% wszystkich przypadków ILD.

Wśród przyczyn chorób śródmiąższowych o znanej etiologii najczęściej wymienia się narkotyki i wziewnie inhalowane środki ochrony środowiska.

Brak jest danych na temat częstości występowania chorób śródmiąższowych płuc w Polsce. Do najczęstszych należą również: samoistne włóknienie płuc, sarkoidoza i choroby tkanki łącznej.

## Częstość występowania samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (IIP)

Samoistne włóknienie płuc (IPF) w grupie samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc występuje najczęściej (40-70%). Zapadalność wzrasta z wiekiem. W grupie wiekowej 35-44 lat zachorowalność wynosi 2,7/100 tys./rok, a po 75 r.ż. – 175/100 tys./rok. Średnio wiek w chwili rozpoznania wynosi od 61 do 66 lat. Częściej chorują mężczyźni (20,2/100 tys.) niż kobiety (13,2/100 tys.). W 0,5-3,7% przypadków choroba występuje rodzinnie i dziedziczy się prawdopodobnie jako cecha autosomalna ze zmienną penetracją.

Nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP) jako samodzielna jednostka chorobowa występuje prawdopodobnie u 13-14% chorych na IIP. Może także występować wtórnie w przebiegu chorób tkanki łącznej, długotrwałego narażenia na pyły lub alergeny zewnątrzpochodne albo reakcji polekowych (w 50% przypadków).

Złuszczające zapalenie pęcherzyków płucnych (DIP) stanowi 3%, a organizujące się zapalenie płuc (COP) 12-14% przypadków IIP. COP występuje u osób w wieku 50-70 lat.

Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (AIP) jest rzadką chorobą, a dane epidemiologiczne nie są znane. Występuje w średnim wieku. Około 60% chorych umiera w ostrym okresie choroby.

Limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP) rzadko występuje jako choroba samodzielna, częściej w przebiegu chorób tkanki łącznej. Chorują głównie kobiety w wieku ok. 50 lat.

## Częstość występowania chorób ziarniniakowych

**Sarkoidoza** jest chorobą ziarniniakową o nieznannej etiologii. Występuje w każdym wieku. Najczęściej dotyczy chorych w wieku 20-40 lat. Częściej chorują kobiety – 19/100 tys., rzadziej mężczyźni – 16,5/100 tys. W Japonii i Skandynawii zaobserwowano drugi szczyt zachorowań u kobiet po 50 r.ż. Sporadycznie chorują też małe dzieci częściej 4 r.ż. – 0,06/100 tys. Szacuje się, że na świecie częstość występowania sarkoidozy wynosi od 3 do 64/100 tys. W Europie najmniej zachorowań obserwuje się w Portugalii (2/100 tys.), a najwięcej w Skandynawii

(50/100 tys.). W Polsce brakuje dokładnych danych na temat zachorowań. W latach 1976-1978 estymowana chorobowość wynosiła 7,1/100 tys., a średnia zapadalność 1,3/100 tys.

**Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP)** jest trzecią co do częstości chorobą śródmiąższową płuc. Należy do chorób ziarniniakowych o znanej etiologii. Częstość występowania na świecie jest różna i zależy od stopnia narażenia na alergeny organiczne. Szacuje się, że choroba rozwija się u 5-15% narażonych przez długi okres czasu na duże stężenie alergenów. W Polsce występuje z częstością 12,6/100 tys. mieszkańców.

**Płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa (PLCH)** – stanowi 3-6% wszystkich chorób śródmiąższowych płuc. Chorują prawie wyłącznie palacze tytoniu w wieku 20-40 lat. Należy, podobnie jak sarkoidoza, do chorób ziarniniakowych o nieznanym etiologii.

### **Częstość występowania innych chorób śródmiąższowych płuc**

**Proteinoza pęcherzyków płucnych (PAP)** w 90% jest chorobą nabytą, z tego w 30% z powodu narażenia na zanieczyszczenie powietrza. Dwie trzecie osób chorujących to palacze tytoniu. Szacuje się, że na postać nabytą choruje 0,36-3,7 osób na 1 mln. Szczyt zachorowań występuje między 30 a 40 r.ż. Trzy razy częściej chorują mężczyźni. Poniżej 10% chorych na proteinozę ma postać wtórną w przebiegu chorób nowotworowych, autoimmunologicznych lub infekcji. U 2% chorych proteinoza ma postać wrodzoną.

**Limfangioleiomiomatoza (LAM)** występuje z częstością 1/1 mln rocznie, u kobiet w wieku rozrodczym w postaci izolowanej z częstością ok. 1/400 000 oraz u ok. 40% kobiet chorych na stwardnienie guzowate. Chorują prawie wyłącznie kobiety w wieku prokreacyjnym, a średni wiek zachorowania wynosi 33 lata. U mężczyzn opisano pojedyncze przypadki.

**Mikrolitiaza pęcherzyków płucnych (PAM)** jest chorobą rzadką, występuje w każdym wieku, najczęściej w wieku średnim. Może być wrodzona, dziedziczona autosomalnie recesywnie, lub wtórna, np. w przebiegu chorób przytarczyc, kości, w sarkoidozie i niewydolności nerek.

### **Częstość występowania eozynofilii płucnych**

**Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (ABPA)** występuje każdym wieku, choruje

1-2% chorych w przebiegu wieloletniej astmy i 7-35% chorych na mukowiscydozę.

**Idiopatyczne przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc (ICEP)** stanowi poniżej 2,5% chorób śródmiąższowych płuc. Występuje dwukrotnie częściej u kobiet. Połowa chorych jednocześnie choruje na astmę.

**Zespół Churga-Strauss (Churg-Strauss syndrome)** – częstość występowania w Europie wynosi 2-38 /1 mln mieszkańców, a zapadalność 0,5-4/1 mln/rok.

Dla innych chorób śródmiąższowych płuc, przebiegających z obecnością eozynofili w pęcherzykach płucnych i tkance śródmiąższowej, nie ma danych epidemiologicznych.

Brak jest również opracowań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania zmian śródmiąższowych w wyniku działania czynników jatrogennych, leków, promieniowania, wysokich stężeń tlenu, w przebiegu nadwrażliwości na pyły organiczne i nieorganiczne.

Zmiany śródmiąższowe w chorobach tkanki łącznej najczęściej występują u chorych na twardzinę układową (25-90% chorych), u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) w 15%, częściej występują u mężczyzn po 60 roku życia.

### **Rokowanie**

W grupie osób z chorobami śródmiąższowymi występują różnorodne objawy i różny jest też przebieg kliniczny. Niektóre choroby, np. EAA, DIP czy COF, mogą ustępować samoistnie. Wiele chorób śródmiąższowych ma – mimo stosowanego leczenia – postępujący przebieg i może doprowadzić do zgonu. Do źle rokujących chorób śródmiąższowych płuc należą: AIP, IPF, histiocytoza, LAM, amyloidoza. Najgorzej rokuje UIP – czas przeżycia chorych różni się zależnie od rodzaju zmian histologicznych.

### **Zasady rozpoznawania chorób śródmiąższowych płuc (ILD)**

Standardy postępowania diagnostycznego ciągle budzą kontrowersje, zwłaszcza kiedy sięga się po diagnostykę inwazyjną.

Obecnie za złoty standard w ustalaniu ostatecznego rozpoznania choroby śródmiąższowej płuc przyjmuje się stanowisko, które jest wynikiem badania klinicznego, radiologicznego i patologicznego. Pulmonolog analizuje objawy, przebieg choroby i wyniki badania czynnościowego układu oddechowego, radiolog interpretuje obraz tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), a patolog ocenia zmiany pato-

morfologiczne wycinków pobranych w czasie biopsji przezoskrzelowej (TBLB) lub wideotorkoskopii.

Diagnostyka choroby śródmiąższowej płuc powinna być prowadzona, o ile to możliwe, w ośrodkach specjalistycznych, zwłaszcza w przypadku trudności w ustaleniu rozpoznania, szczególnie jeśli konieczne jest wykonanie biopsji płuca i płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL), oraz w przypadku trudności z podjęciem decyzji terapeutycznych, a także przy braku możliwości monitorowania przebiegu choroby. Diagnostyka jest bezwzględnie konieczna w każdym przypadku poddania chorego nowym metodom leczenia czy też w celu kwalifikacji do wykonania przeszczepienia płuca.

### **Dane z wywiadu i objawy chorobowe w przebiegu ILD**

Z uwagi na przebieg i początek dolegliwości, choroby śródmiąższowe płuc można podzielić na ostre (czas trwania objawów krótszy niż 3 tygodnie), podostre i przewlekłe.

Wiele chorób śródmiąższowych (np. sarkoidoza, pylice płuc, proteinoza, mikrolitiazja czy histiocytoza płucna z komórek Langerhansa) może początkowo przebiegać zupełnie bezobjawowo, a chorzy zgłaszają się do lekarza dopiero po wykryciu zmian na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej, często w czasie badań okresowych lub badań wstępnych przy podejmowaniu pracy.

Podczas zbierania wywiadu należy uwzględnić: domniemane czynniki etiologiczne, czynniki ryzyka, dotychczasowy przebieg choroby, ocenić nasilenie objawów chorobowych.

Należy ustalić, czy wystąpiła ekspozycja zawodowa na pyły pochodzenia organicznego i nieorganicznego i/lub gazy drażniące, a jeśli tak, to jaki był czas jej trwania i czy była stosowana ochrona układu oddechowego. Wywiad winien także uwzględniać pytania o nawyki, hobby, środowisko i podróże.

Do uznanych czynników ryzyka rozwoju niektórych chorób śródmiąższowych zalicza się palenie papierosów, np. w RB-ILD, DIP, PLCH, IPF oraz w zespole Goodpasture'a.

Istotne są pytania o występowanie objawów ogólnych, jak: gorączka, poty, ogólne złe samopoczucie i spadek masy ciała. Uwzględnić należy objawy z układu kostno-stawowego: bóle i obrzęki stawów, bóle mięśniowe i osłabienie proksymalnych mięśni kończyn, obecność objawu Raynauda, zgrubienia skóry, zaburzenia połykania i zarzucanie kwaśnej treści, objawy oczne, zespół suchości („suche oczy i usta”).

W rozpoznaniu niektórych chorób śródmiąższowych mogą niekiedy pomóc objawy występujące w przeszłości, np. przebyty krwionoczn, może sugerować zapalenie naczyń krwionośnych, a astma i zapalenie błony śluzowej nosa mogą sugerować obecność zespołu Churga-Straussa czy alergicznej aspergilozy. Wykluczyć należy także popromienne uszkodzenie płuc lub zmiany po chemioterapii. Przebyta odma może sugerować histiocytozę lub LAM.

Zasadne są pytania dotyczące stosowanych w przeszłości i aktualnie leków oraz ich dawki kumulacyjnej, a także pytania o wydawane bez recepty preparaty ziołowe, ponieważ liczne grupy leków powodują niepożądane działania płucne. Należy uwzględnić ryzyko zakażenia wirusem HIV, w tym u chorych leczonych już lekami immunosupresyjnymi.

Wywiad rodzinny może czasem wskazywać na rodzinne częstsze występowanie sarkoidozy i niekiedy IPF.

### **Objawy sugerujące śródmiąższową chorobę płuc**

Zasadniczymi objawami ILD są duszność i kaszel. Duszność, początkowo wysiłkowa, dopiero w zaawansowanych stadiach choroby przybiera formę duszności stałej, spoczynkowej. Ocena ciężkości choroby obejmuje m.in. ocenę tolerancji wysiłku.

Ważne jest określenie, czy pacjent jest ograniczony w swojej aktywności przez duszność, czy też z powodu innych objawów, takich jak np. bóle stawów.

Kaszel występuje najczęściej w przebiegu sarkoidozy, AZPP, COP oraz IPF. Produktywny kaszel występuje w przypadku współistniejącego przewlekłego zapalenia oskrzeli lub rozstrzeni oskrzeli i jest związany z nadmiarem wydzieliny w drogach oddechowych.

Świszczący oddech może wystąpić w zespole Churga-Straussa, eozynofilowym zapaleniu płuc, alergicznej aspergilozie oskrzelowo-płucnej oraz w zwięźnieniu oskrzeli u chorych na sarkoidozę.

Krwioplucie może być manifestacją zespołu krwawienia do pęcherzyków płucnych, np. w ziarniniakowości Wegenera lub zespole Goodpasture'a, ale także następstwem powikłań lub współistnienia innych chorób płuc, jak np. raka, rozstrzeni oskrzeli lub zatoru u chorych na IPF.

Bóle w klatce piersiowej występują rzadko i najczęściej są następstwem odmy opłucnowej towarzyszącej np. histiocytozie X, LAM czy neurofibromatozie, mogą być też objawem współist-

niejącej z chorobą śródmiąższową zatorowości płucnej, złamania żeber czy zapalenia opłucnej.

Zapalenie opłucnej najczęściej sugeruje chorobę tkanki łącznej (przede wszystkim RZS i układowy toczén trzewny), choroby związane z ekspozycją na azbest lub polekowe zmiany w płucach. WILD, które są następstwem chorób tkanki łącznej, np. w sklerodermii, toczniu czy w RZS, objawy płucne często są na drugim planie, a zasadnicze objawy związane są z chorobą podstawową.

### **Badanie fizykalne u chorych na ILD**

Należy zwrócić uwagę na występowanie palców pałeczkowatych, częste u chorych na IPF (ok. 49-66% chorych), azbestozę (ok. 40% chorych), AZPP czy w przebiegu ILD u chorych na RZS.

Charakterystycznym objawem osłuchowym w IPF są delikatne przypadawne trzeszczenia wdechowe (>90% przypadków). Trzeszczenia występują często także u osób z włóknieniem płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej i azbestozy, są natomiast rzadkim objawem u chorych na sarkoidozę i AZPP. Wdechowe piski mogą być objawem zapalenia oskrzelików, podostrego AZPP i mogą być słyszalne u chorych na NSIP. Świszczący oddech może wskazywać na astmę towarzyszącą zespołowi Churga-Strauss, a niekiedy może pojawić się u chorych na alergiczną aspergillozę płucną, zapalenie oskrzelików czy przewlekłe kwasochłonne zapalenie płuc.

Obecność charakterystycznych objawów układowych może być pomocna w zawężeniu diagnostyki różnicowej ILD. Powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony, zapalenie błony naczyniowej oka i wysypka skórna często występuje u chorych na sarkoidozę. Jednak jedna lub więcej z wymienionych zmian może być też obecna w chorobach tkanki łącznej, nowotworach i HIV.

W zaawansowanych przypadkach chorób śródmiąższowych przebiegających z niewydolnością oddechową widoczna jest sinica centralna.

### **Podstawowe badania dodatkowe w ILD**

Zalecane badania podstawowe w przypadku podejrzenia choroby śródmiąższowej płuc to badanie ogólne moczu, OB, morfologia krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny oraz transaminaz. Takie badania, jak: określenie stężenia CRP, wapnia, enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), przeciwciał precypitujących, zawartości wapnia w dobowej zbiorce moczu, odczyn tuberkulinowy, powinny być wykonywane w zależno-

ści od sytuacji klinicznej. Warto pamiętać, że zwiększone miano autoprzeciwciał (ANA) może występować u chorych na IPF, a nie tylko w przebiegu chorób tkanki łącznej z płucną manifestacją. Oznaczenie czynnika reumatoidalnego, przeciwciał Scl-70, Jo-1 uzależnione jest od sytuacji klinicznej i podejrzenia odpowiednio: RZS, sklerodermii czy *polymyositis/dermatomyositis* (PM/DM).

### **Badania czynnościowe układu oddechowego w ILD**

Zasadniczym celem wykonania badań czynnościowych (badanie pletyzmograficzne oraz zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla –  $DL_{CO}$ ) w przypadku chorób śródmiąższowych płuc jest ocena stopnia ciężkości choroby, monitorowanie jej przebiegu oraz, o ile to możliwe, prognozowanie jej przebiegu.

Najczęstszym zaburzeniem wentylacyjnym u osób z włóknieniem płuc, które jest częstą konsekwencją wielu postaci ILD, jest restrykcja. Zaburzenia restrykcyjne są typowe np. u chorych na IPF, natomiast obecność obturacji dróg oddechowych może być wyrazem współistnienia POChP lub astmy. Obturacja dróg oddechowych może też występować, jako samodzielny objaw, w sarkoidozie.

W niektórych chorobach, takich jak PLCH i LAM, występują zaburzenia typu obturacyjnego ze zmniejszeniem  $DL_{CO}$ , ale z prawidłowymi objętościami płuc (TLC – całkowita pojemność płuc). Podkreślenia wymaga fakt, że objętości płuc mogą być względnie zachowane również u chorych na IPF palących papierosa, co spowodowane jest współistniejącą rozedmą. Stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej  $FEV_1/FVC$  u tych chorych może być w granicach normy. W układowej twardzinie izolowane zmniejszenie  $DL_{CO}$  może wskazywać na chorobę naczyń płucnych.

W podostrym AZPP istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia mieszanych zaburzeń wentylacji, jak: restrykcja, zmniejszenie  $DL_{CO}$  i obniżenie wartości przepływu środkowo-wydechowego  $FEF_{25-75}$ , co odzwierciedla zaburzenia przepływów w drobnych drogach oddechowych.

Określenie upośledzenia  $DL_{CO}$  w przypadku IPF może mieć wartość prognostyczną u chorych kierowanych do przeszczepu płuc. Obniżenie  $DL_{CO} < 39\%$  wartości należy jest złym czynnikiem prognostycznym w przewidywaniu zgonu w ciągu najbliższych 2 lat. Obniżenie  $DL_{CO} < 35\%$  wartości należy u chorych na IPF

czy NSIP wiąże się ze średnim czasem przeżycia wynoszącym 24 miesiące. Lepsze rokowanie i dłuższe przeżycie jest bardziej prawdopodobne u chorych z  $DL_{CO} > 40\%$  wartości należnej. Za istotny klinicznie uznaje się spadek lub wzrost  $DL_{CO}$  o ponad 15% wartości należnej.

Nie określono dotychczas wartości progowej FVC, która miałaby takie znaczenie rokownicze, jak określenie wartości  $DL_{CO}$ . Jednak za istotny klinicznie uznaje się wzrost lub spadek wartości FVC o ponad 10% w stosunku do wartości wyjściowej w seryjnych pomiarach. Istotne klinicznie spadki wartości FVC i  $DL_{CO}$  są złyymi czynnikami prognostycznymi u chorych na IPF. Z seryjnie ocenianych wartości FVC,  $DL_{CO}$  i TLC podczas 6-12-miesięcznych obserwacji u chorych na IPF i NSIP największe znaczenie prognostyczne miał spadek FVC. Zmienność pomiarów  $DL_{CO}$  jest większa od pomiarów FVC.

U chorych na zaawansowane postacie chorób śródmiąższowych dochodzi do zaburzeń wymiany gazowej i niewydolności oddychania. Nie udowodniono, aby domowe leczenie tlenem (DLT) takich chorych wydłużało przeżycie, ale z pewnością poprawia jakość życia. Kwalifikacja do DLT opiera się na stwierdzeniu ciężkiej hipoksemii (ciśnienie parcjalne tlenu w arterializowanej krwi  $/PaO_2/$  spada poniżej 55 mmHg).

### **Próby wysiłkowe wILD**

Do tej pory nie dokonano formalnej oceny wartości diagnostycznej i dokładności prób wysiłkowych u chorych naILD. Dane uzyskane z maksymalnego badania wysiłkowego mają niepewne znaczenie rokownicze.

Przyjmuje się, że zwiększenie gradientu pęcherzykowo-tętniczego tlenu podczas maksymalnego wysiłku w przypadkuILD jest czulszą metodą wykrywania zaburzeń funkcji układu oddechowego od spoczynkowych badań czynnościowych płuc. Prawidłowy wynik próby wysiłkowej z dużym prawdopodobieństwem wyklucza podejrzenieILD u chorych z objawami, z prawidłowymi wynikami spoczynkowych badań czynnościowych płuc oraz prawidłowym obrazem radiologicznym klatki piersiowej.

Sześciominutowy test chodu (6MWT) ma silną prognostyczną wartość u chorych naIPF i włókniejący typ NSIP. Zmniejszenie wysycenia hemoglobiny tlenem poniżej 88% w wyjściowym 6MWT zarówno podczas, jak i pod koniec testu ma większe znaczenie w przewidywaniu śmiertelności niż spoczynkowe badania czynnościowe płuc. Określanie dystansu chodu jako wskaźnika rokowniczego ma mniejsze znaczenie, chociaż

dystans chodu jest wysoce powtarzalnym parametrem 6MWT. Jednoczesny pomiar wysycenia hemoglobiny tlenem ( $SaO_2$ ) i określenie dystansu chodu może być przydatny w ocenie rokowania i ciężkości choroby.

### **Badanie radiologiczne wILD**

U ok. 10% chorych ze zmianami śródmiąższowymi nie stwierdza się żadnych zmian patologicznych na konwencjonalnym zdjęciu RTG klatki piersiowej. Fałszywe podejrzenie zmian śródmiąższowych może spowodować znaczna otyłość chorego, wysokie ustawienie przepony oraz – czasami – zmiany zapalne oskrzelików.

Rozpoznanie choroby śródmiąższowej tylko na podstawie zdjęcia RTG i danych klinicznych może być ustalone u ok. 50% chorych (28-70%). Pomimo swej niedoskonałości zdjęcia RTG klatki piersiowej są nadal powszechnie wykorzystywane w celu rutynowej kontroli i monitorowania przebiegu chorób śródmiąższowych, wykrywania ostrego zaostrzenia IPF oraz towarzyszących im innych chorób: zapalenia płuc, nowotworu, odmy. Charakter i lokalizacja zmian radiologicznych mogą być pomocne w ich różnicowaniu.

Najdokładniejszym badaniem obrazowym miąższu płuc wykorzystywanym w diagnostyce chorób śródmiąższowych jest w chwili obecnej HRCT. Badanie to umożliwia uzyskanie bardzo dobrej rozdzielczości obrazu i zobrazowanie subtelnych struktur miąższu do poziomu zrazika wtórnego. Czas trwania skanów w badaniu nie przekracza 3 sekund, co zmniejsza znacznie liczbę możliwych artefaktów związanych z tętnieniem serca i dużych naczyń. Standardowy protokół badania HRCT zakłada wykonywanie skanów o grubości warstwy 1-1,5 mm w odstępach co 10-20 mm. Dawka promieniowania wynosi wówczas 0,35 mSv, co odpowiada siedmiu wykonanym zdjęciom radiologicznym klatki piersiowej. Badanie można wykonać tylko na wdechu.

Czułość HRCT w wykrywaniu zmian śródmiąższowych nie jest stuprocentowa (wynosi ok. 94%), chociaż jest istotnie wyższa, aniżeli czułość konwencjonalnego zdjęcia RTG w projekcji P-A (ok. 80%). HRCT u chorych naIPF czy AZPP może nie wykazać subtelnych, wczesnych zmian patologicznych w miąższu płuc, które zostały potwierdzone biopsyjnie.

W chorobach śródmiąższowych płuc HRCT uwidacznia:

- pogrubienie przegród międzyzrazikowych, które mogą dawać obraz wielokątnych figur lub siateczki,

- obraz plastra miodu,
- pogrubienie pęczków naczyniowo-oskrzelowych w postaci grubych linii bądź plamek,
- linijne zacienienia podopłucnowe o długości od 2 do 10 cm, układające się równolegle do niej, nie dalej niż 1 cm od opłucnej,
- torbielki,
- guzki lite z lub bez centralnego przejaśnienia,
- zacienienia pasmowate o długości 2-5 cm, biegnące przez pola płucne do obwodu.

Różnej wielkości zacienienia z zachowanym rysunkiem naczyniowym w obrębie zmienionego obszaru tworzą charakterystyczny obraz mlecznej szyby. W zaawansowanym włóknieniu grubościennie torbielowate przestrzenie powietrzne tworzą obraz plastra miodu i obserwowane jest ogólne zaburzenie prawidłowej architektury płuc.

Nadużywanie HRCT może prowadzić do obrazowania zmian w mięszu płuc bez istotnego znaczenia klinicznego, np. drobnych rozrzucanych niewielkich obszarów mlecznej szyby czy też guzków centrolobularnych, co występuje np. u blisko 1/3 palaczy papierosów. Kliniczne znaczenie subtelnych zmian w HRCT jest niepewne, zwłaszcza u chorych z chorobami tkanki łącznej i niewielkim zaburzeniem czynności układu oddechowego.

Dokładność i przydatność diagnostyczna HRCT w rozpoznawaniu chorób śródmiąższowych zależy od jednostki chorobowej. Do chorób śródmiąższowych z charakterystycznymi zmianami w HRCT, umożliwiającymi postawienie rozpoznania z bardzo dużym prawdopodobieństwem właśnie na podstawie obrazu HRCT, należą: samoistne włóknienie płuc, sarkoidoza, AZPP, *lymphangitis carcinomatosa*, ziarniniak kwasochłonny z komórek Langerhansa, LAM i proteinoza płucna. Najwięcej różnic w interpretacji zmian radiologicznych występuje w przypadku NSIP.

Przedmiotem wielu badań i kontrowersji jest ocena przydatności HRCT w prognozowaniu przebiegu chorób śródmiąższowych. Obraz mlecznej szyby może sugerować lepszą odpowiedź na leczenie i dłuższe przeżycie niż obecność zmian siateczkowatych i włóknistych. Wyjątek stanowi sytuacja, gdy w obszarach mlecznej szyby stwierdza się poszerzone oskrzela, co też sygnalizuje włóknienie.

HRCT nie jest zalecane do rutynowego monitorowania przebiegu chorób śródmiąższowych, jest jednak pomocne w diagnostyce u chorych, u których nastąpiło nagle lub niespodzie-

wane pogorszenie stanu klinicznego. HRCT też może pomóc w ustaleniu optymalnego miejsca wykonania biopsji płuca lub BAL.

### **Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe oraz biopsja płuca**

Bronchoskopia z wykonaniem płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) i przezoskrzelowa biopsja płuca (TBLB) zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania chorób śródmiąższowych.

Generalnie, bronchoskopia jest wskazana wówczas, gdy nie występują przeciwwskazania do jej wykonania, a objawy kliniczne i obraz HRCT wskazują, że BAL i/lub TBLB mogą być mieć znaczenie diagnostyczne i że mogą istotnie zwiększyć pewność rozpoznania, np. w procesach nowotworowych, zespołach eozynofilii płucnej, infekcjach, rzadkich postaciachILD (proteinoza płucna, PLCH), podostrym AZPP, sarkoidozie i COP. Uzasadnione jest wykonywanie badania BAL u wszystkich chorych, u których wykonywana jest TBLB. Wymienione badania diagnostyczne powinny być wykonane przed zastosowaniem leczenia.

BAL ma ograniczoną wartość w rozpoznawaniu IPF, większą natomiast w jej wykluczeniu. Nieliczne dane wskazują też na znaczenie diagnostyczne BAL u chorych na układowe choroby tkanki łącznej ze współistnieniemILD.

Tradycyjnie BAL był wykonywany z jednego płata: albo z płata środkowego, albo z jednego z segmentów podstawnych płata dolnego prawego. Jakkolwiek BAL pobrany z jednej strony jest reprezentatywny dla płuc jako całości, to jednak badanie może być bardziej wartościowe, jeżeli materiał pochodzi z segmentu najbardziej dotkniętego procesem chorobowym (co można uwidocznić w obrazie HRCT). Podobnie, miejsce wykonania TBLB powinno być określone na podstawie HRCT.

TBLB jest cennym badaniem w ustaleniu histologicznego rozpoznaniaILD, ale ma też istotne ograniczenia. Pobrany wycinek mięszu ma bowiem małą objętość, może być zgnieciony i pochodzi tylko z bezpośredniego sąsiedztwa oskrzela. TBLB umożliwia właściwe rozpoznanie w 29-79% przypadków (w zależności od jednostki chorobowej). Największą wartość diagnostyczną TBLB odnotowano wILD z dominującymi zmianami wewnątrzrazikowymi, a więc w chorobach ziarniniakowych (np. sarkoidozie) i zmianach nowotworowych przerzutowych, gdzie czułość badania wynosi 65-89% oraz w mniejszym zakresie w COP i AZPP. W diagno-

stycieILD zalecane jest pobranie 4-6 wycinków. Wielokrotne pobranie TBLB zwiększa skuteczność rozpoznania w drugim okresie sarkoidozy z 60 do 90%.

Biopsja błony śluzowej oskrzela jest skuteczna w rozpoznawaniu nieserowaciejących ziarniaków u chorych na sarkoidozę (u 41-77% chorych), zwłaszcza wtedy, gdy wycinek pobierany jest ze zmienionej śluzówki. Wycinki pobrane z makroskopowo prawidłowej śluzówki mają znaczenie diagnostyczne tylko w 30-35% przypadków.

Biopsje przezoskrzelowe płuca nie zwiększają prawdopodobieństwa rozpoznania IPF czy innych podtypów IIP (z wyjątkiem COP).

Bronchofibroskopia, BAL i TBLB są na ogół bezpiecznymi procedurami diagnostycznymi. Ogólna śmiertelność i częstość poważnych powikłań BAL i TBLB w następstwie bronchoskopii wynoszą odpowiednio poniżej 0,05% i poniżej 0,5%. Najpoważniejszym powikłaniem TBLB jest odma opłucnowa (średnio 0,7-2%, a nawet do 10% zabiegów), która u ok. 50% chorych wymaga założenia drenażu. Krwotoki po TBLB (>50 ml) występują u 1-4% chorych zILD. Ryzyko krwawienia jest większe u chorych z trombocytopenią lub inną skazą krwotoczną. Mała dawka aspiryny nie zwiększa ryzyka krwawienia w następstwie TBLB.

Ogólna śmiertelność związana z TBLB wynosi ok. 0,1%, a jako główną przyczynę zgonu wymienia się krwotok. Nie ma przekonujących dowodów na to, że wizualizacja fluoroskopowa zwiększa bezpieczeństwo i skuteczność diagnostyczną TBLB u chorych naILD.

### **Biomarkery**

W diagnostyceILD wykorzystuje się ostatnio oznaczanie biomarkerów, które są pomocne nie tylko w rozpoznawaniu, ale także w ocenie postępu choroby i rokowania. Jednym z takich biomarkerów jest glikoproteina KL-6 (*mucin-like high molecular weight glycoprotein*), która wykazuje bardzo silną ekspresję na powierzchni pneumocytów typu II i komórkach nabłonka oskrzeli. W chorobachILD wzrasta liczba pneumocytów typu II w stosunku do pneumocytów typu I, co wiąże się z podwyższeniem poziomu KL-6 w BAL, a także w surowicy.

Oznaczenie biomarkerów może być pomocne w diagnostyceILD, zwłaszcza u chorych, u których stwierdza się przeciwwskazania do wykonania badań bioptycznych lub pobrany materiał jest niediagnostyczny.

Biomarkery stanowią nowe narzędzie w diagnostyceILD, zwłaszcza że można je mierzyć

serologicznie i wykonywać seryjne badania pozwalające na monitorowanie przebiegu choroby.

### **Biopsja chirurgiczna**

Pobranie wycinka z płuc metodą chirurgiczną pozwala na uzyskanie znacznie większego fragmentu materiału niż w przypadku TBLB. Skuteczność biopsji chirurgicznej w uzyskaniu rozpoznaniaILD wynosi od 37% do 100% (w zależności od jednostki chorobowej). Biopsję należy przeprowadzać przed rozpoczęciem leczenia, ale wykonywana nawet w trakcie leczenia może pozwolić na modyfikację postępowania u 18-65% chorych.

Przed biopsją chirurgiczną płuca trzeba uwzględnić ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym. Należy pamiętać, że ocena histopatologiczna biopsji wiąże się z ograniczeniami, a ocena danych klinicznych, HRCT wraz z wynikami TBLB/BAL bardzo często wystarcza do uzyskania pewnego rozpoznania.

Powikłania po biopsji chirurgicznej występują u ok. 7% chorych, a śmiertelność okołoperacyjna nie przekracza 1%. Powikłania biopsji chirurgicznej to ból pooperacyjny (wczesny i późny) oraz przetrwały przeciek powietrza. Mniej powikłań występuje po biopsji wideotorakoskopowej, aniżeli po otwartej biopsji płuca. Nie obserwowano negatywnego wpływu biopsji wideotorakoskopowej na czynność płuc, ale opisywano zgony do 30 dni po zabiegu nawet u 1/6 chorych z UIP. Śmiertelność wzrasta do kilku procent u chorych z niewydolnością oddechową oraz niskim  $DL_{CO}$ .

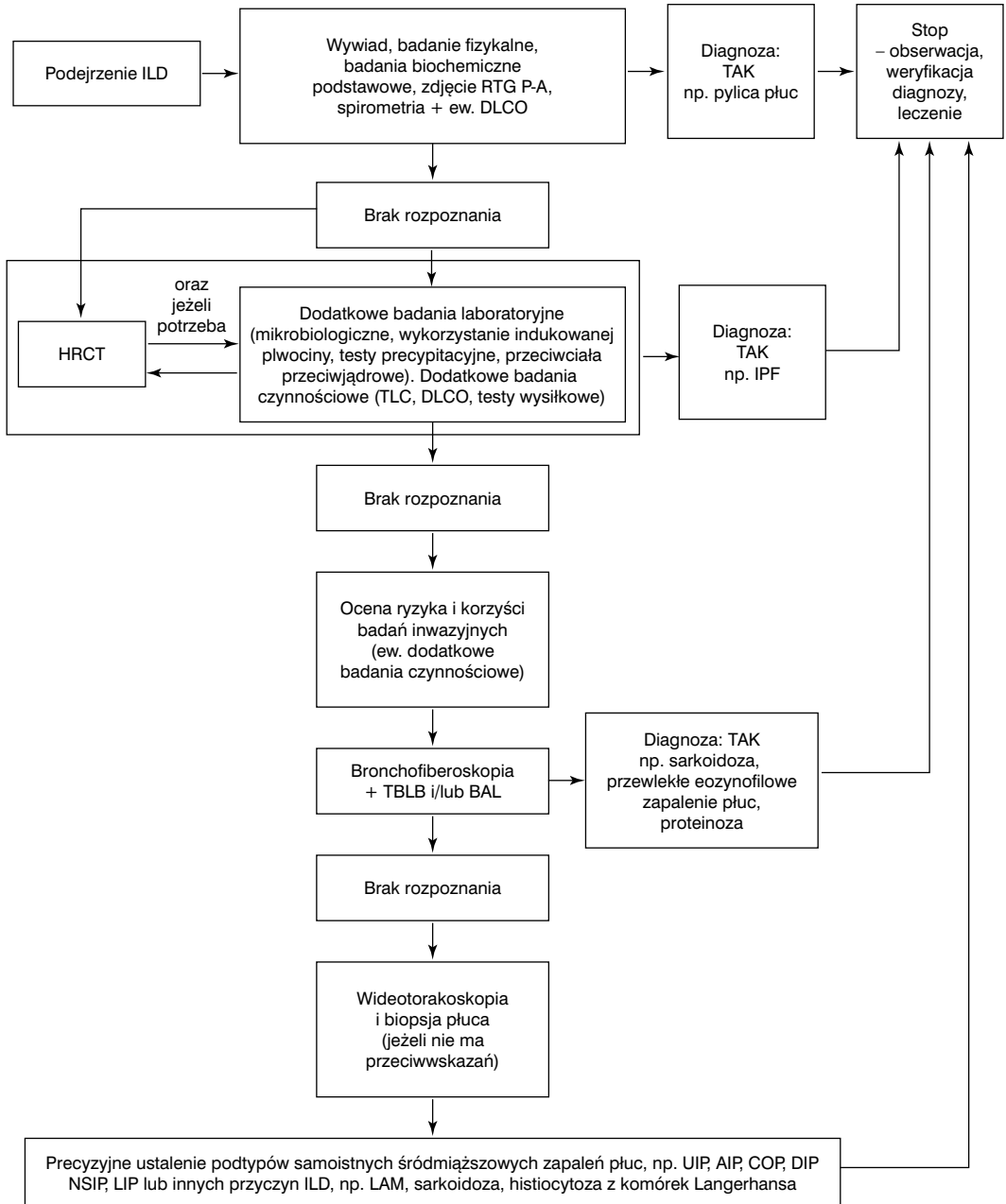
Języczek i płat środkowy stanowią technicznie najłatwiejsze miejsce dostępu do wykonania biopsji, ale w tych regionach mogą występować niespecyficzne zmiany naczyniowe i włókniste. Pobranie licznych wycinków z kilku płatów zwiększa skuteczność diagnostyczną, ale może spowodować wydłużenie czasu hospitalizacji, zwiększenie kosztów i liczby powikłań. Zmiany w niektórych IIP mogą charakteryzować się znaczną heterogennością obrazu histologicznego. Istnieją różnice w zakresie zmian patomorfologicznych zarówno pomiędzy poszczególnymi płatami płuc, jak i w obrębie płatów. Możliwe zatem jest rozpoznanie w jednym z wycinków np. NSIP, a w drugim UIP. Przy wyborze miejsca biopsji należy kierować się obrazem HRCT. Należy unikać pobierania wycinka z pól o typie „plastra miodu”, gdyż w tych regionach dominują zmiany o typie niespecyficznego włóknienia, oraz należy unikać pól o prawidłowym obrazie w HRCT. Biopsję należy wykonać ze zmian o po-



średnim stopniu nieprawidłowości w HRCT oraz z obszarów przylegających do pól plastra miodu. Bardzo ważne w interpretacji wyników jest doświadczenie patologa. Jedno z badań wykonanych w USA wykazało, że diagnozy postawione przez patologów lokalnych i patologów eksper-

tów różniły się w 52% ocenianych biopciatów. Biopsja płuc nie jest pozbawiona ryzyka, więc musimy mieć pewność co do korzyści płynących z badania.

Wykonanie chirurgicznej biopsji płuca nie jest konieczne w tych przypadkach ILD, kiedy łączne



Ryc. 1. Algorytm rozpoznawania choroby śródmiaższowej.

wyniki badania klinicznego, radiologicznego i BAL/TBLB pozwalają na ustalenie pewnego rozpoznania. Również w przypadku podejrzenia IPF, dzięki bardzo sugestywnemu obrazowi klinicznemu i typowemu wynikowi HRCT, można zrezygnować z wykonania chirurgicznej biopsji płuca.

## Wybrane jednostki chorobowe u dorosłych

### Zewnętrzne pochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP)

AZPP jest chorobą charakteryzującą się występowaniem zmian w płucach – ziarniniakowatych, śródmiąższowych, oskrzelikowych i pęcherzykowych – w następstwie immunologicznej odpowiedzi na powtarzającą się ekspozycję na wziewne pyły organiczne i czynniki chemiczne.

#### Patogeneza

Częsta ekspozycja na antygen prowadzi do uruchomienia reakcji immunologicznej (od typu I do typu IV wg Gella i Coombsa). W konsekwencji może dojść do zniszczenia miąższu płuca, spowodowanego zapaleniem limfocytowym pęcherzyków płucnych (*lymphocytic alveolitis*) i zmianami ziarniniakowatymi (*granulomatous pneumonitis*), w których stwierdza się obecność aktywowanych limfocytów T i monocytów.

#### Czynniki predysponujące

Szereg antygenów, a wśród nich antygeny mikrobiologiczne i ich komponenty (bakterie, grzyby, endotoksyny), białka zwierzęce i roślinne (pióra i odchody ptaków, sierści zwierząt, pył drzewny, bawełna) oraz niskocząsteczkowe czynniki chemiczne (toluen, leki – złoto, amiodaron, akryl) mogą indukować powstanie AZPP.

Ważną rolę pełnią też czynniki środowiskowe, takie jak wilgotność powietrza (płuco rolnika), nasłonecznienie (*summer-type hypersensitivity pneumonitis*), gra na instrumentach dętych (grzyby pleśniowe), a także indywidualna i nie do końca zdefiniowana predyspozycja genetyczna. Przykładowo polimorfizm w regionie 5' promotora genu TNF- $\alpha$  sprzyja ciężkiemu przebiegowi choroby.

#### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zależy od stopnia ciężkości i przebiegu choroby.

W okresie ostrym w 8 do 12 godzin po ekspozycji na antygen występują objawy: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, dreszcze, osłabienie, w badaniu fizykalnym stwierdza się podwyższoną ciepłotę ciała, przyspieszony oddech i czynność serca.

W przebiegu podostrym występuje stopniowo narastająca duszność (początkowo wysiłkowa, a następnie spoczynkowa), suchy kaszel, osłabienie, utrata apetytu i masy ciała.

Tab. 1. AZPP: antygen/ekspozycja/zespół chorobowy.

Antygen	Ekspozycja	Zespół chorobowy
Promieniowce termofilne	Spleśniałe siano i zboże Spleśniała trzcina cukrowa Kompost z grzybnią Zgniły klon Liście tytoniu	Płuco rolnika Bagaszoza Płuco hodowców grzybów Płuco drwali okorowujących klony Płuco sortowników tytoniu
Białka zwierzęce	Białka odchodów ptasich Białka ryb Białka sierści Białka przysadki świńskiej	Płuco hodowców ptaków Płuco przetwórców ryb Płuco kuśnierzy Płuco wdychających tabaczkę mózgową
Grzyby ( <i>Penicillium casei roqueforti</i> )	Spleśniały ser	Płuco serowarów
Niskocząsteczkowe związki chemiczne	Dwuizocyjanian toluenu Pestycydy	Płuco pracowników przemysłu chemicznego
Owady	Wolek zbożowy	Płuco młynarzy
Inne	Endotoksyny Pył kawowy	Płuco pracowników basenów Płuco pracowników palarni kawy

W zaawansowanym stadium choroby, u chorych z włóknieniem płuc, może wystąpić niewydolność prawej komory serca i palce pałeczko-wate.

### Rozpoznanie

Brak jest złotego standardu rozpoznania choroby. Rozpoznanie stawia się na podstawie sześciu kryteriów:

- ekspozycja na znany antygen,
- obecność przeciwciał precypitujących w surowicy,
- objawy nawracające cyklicznie,
- występowanie objawów w 6-8 godzin po ekspozycji na antygen,
- obecność w badaniu przedmiotowym w czasie głębokiego wdechu obustronnych furców i rzeżeń,
- utrata masy ciała.

Wystąpienie nawet wszystkich sześciu kryteriów nie jest w 100% czułe ani swoiste dla rozpoznania choroby.

Obraz radiologiczny klatki piersiowej w postaci ostrej może być prawidłowy lub stwierdza się rozlane zagęszczenia pęcherzykowe w środkowych i dolnych polach płucnych. W badaniu HRCT mogą występować objawy mleczej szyby i/lub wewnątrzrazikowe guzki.

W postaci podostrej obraz może być również prawidłowy, mogą występować słabo odgraniczone drobne guzki, umiejscowione w górnych i środkowych polach płucnych; w HRCT objaw mleczej szyby, wewnątrzrazikowe guzki, cechy perfuzji mozaikowej i pułapki powietrzne.

W postaci przewlekłej stwierdza się zmniejszoną objętość płuc, rozlane, nieregularne zacienienia linijne i siateczkowate, niekiedy obraz plastra miodu, a w HRCT obraz włóknienia płuc.

W badaniach czynnościowych układu oddechowego występują zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego, zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla ( $DL_{CO}$ ); może występować również nadreaktywność oskrzeli i obturacja dróg oddechowych. W zaawansowanych postaciach pojawia się hipoksemia lub całkowita niewydolność oddychania.

W płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) występuje zwiększona liczba limfocytów (z przewagą komórek CD8). Jednak w AZPP zmiany w BAL wykazują słabą korelację z obrazem klinicznym.

Obraz histopatologiczny jest nieswoisty, stwierdza się zapalenie oskrzelików z naciekami komórkowymi (*cellular bronchiolitis*), śród-

miąższowe nacieki monocytów, rozsiane, małe słabo uformowane ziarniniaki.

### Leczenie i rokowanie

Najbardziej efektywnym działaniem, pod warunkiem właściwie postawionego rozpoznania, jest unikanie ekspozycji na antygen. Często jednak antygen wywołujący chorobę pozostaje nierozpoznany. Leczenie powinno być dobrane indywidualnie.

W przebiegu ostrym i postępującym stosuje się glikokortykosteroidy doustnie – prednizon w dawce 40-60 mg na dobę, a następnie pod kontrolą czynności płuc stopniowo zmniejsza się dawki leku. Brak poprawy po leczeniu steroidami jest wskazaniem do ich odstawienia. W obturacji oskrzeli podaje się beta-2 mimetyki (SABA/LABA).

W niewydolności oddechowej konieczna jest suplementacja tlenem.

Sporadycznie stosuje się leczenie immunosupresyjne (azatiopryna, endoksan, mykofenolan mofetylu), jednak brak jest dowodów naukowych na ich skuteczność.

Nie jest określona rola leczenia antybakteryjnego lub przeciwgrzybiczego w AZPP wywołanych ekspozycją na takie antygeny, jak prątki atypowe czy grzyby.

Rokowanie w AZPP jest dobre, o ile choroba jest wcześniej rozpoznana.

### Sarkoidoza

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą ziarniniakową o nieznannej etiologii.

#### Patogeneza

Przyczyna sarkoidozy pozostaje nadal niewyjaśniona. Zmiany ziarniniakowe powstają prawdopodobnie w wyniku kontaktu z różnymi czynnikami i nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną na te bodźce. Uważa się, że dysregulacja funkcji limfocytów Th1 (CD4) prowadzi do pobudzenia i włączenia w proces tworzenia się ziarniniaków licznych komórek: makrofagów i monocytów.

Ziarniniaki zlokalizowane zbudowane są głównie z komórek nabłonkowych, komórek olbrzymich wywodzących się z makrofagów płucnych i monocytów krwi – przyciągniętych przez uwalniane z pobudzonych limfocytów T związki chemoatyczne – oraz licznych limfocytów T CD4. Jedynie na obrzeżu zmian tworzących ziarniniaki znaleźć można pojedyncze limfocyty T CD8 i fibroblasty. Cechą tej ziarniny jest niewystępowanie serowacenia, chociaż obecne mogą być ogniska martwicy włóknikowej.

Takie nieserowaciejące ziarniniaki w przebiegu sarkoidozy obecne są w różnych narządach, ale lokalizują się głównie w płucach: w tkance otaczającej oskrzeliki, wokół naczyń limfatycznych, podopłucnowo oraz okołozrazikowo (dotyczy to 90% chorych). Czasem zajęcia ulegają naczynia mikrokrążenia płucnego. Ziarniniaki stwierdza się również w węzłach chłonnych, w wątrobie (u ok. 50% chorych), w sercu (u 30%), w skórze, oku, układzie nerwowym, kościach, śliniankach. Często przebieg jest bezobjawowy.

Ziarniniaki mogą ustępować samoistnie lub doprowadzać w ciągu kilkunastu miesięcy do destrukcji pęcherzyków płucnych i następowego włóknienia płuc. Komórki nabłonkowe mają zdolność sekrecji i aktywacji, np. enzymu przekształcającego angiotensynę (ACE) i metabolitów witaminy D (co prowadzi do objawów hiperkalcemii, hiperkalciurii, kamicy układu moczowego i osłabienia).

W postaci klinicznej sarkoidozy, określanej jako zespół Loefgrena (tj. współwystępowanie zapalenia dużych stawów, rumienia guzowatego i symetrycznego powiększenia węzłów śródpiersia), stwierdza się obecność krążących we krwi kompleksów immunologicznych.

Są doniesienia o rodzinnym występowaniu sarkoidozy, związanym zapewne z dziedziczeniem zaburzenia funkcji makrofagów i limfocytów T CD4.

### Rozpoznanie i objawy kliniczne

Chorobę wykrywa się czasem przypadkowo na podstawie badania RTG klatki piersiowej.

Często występują objawy ogólne, jak stany gorączkowe, męczliwość, utrata masy ciała. Około 50% chorych skarży się na duszność, ból w klatce piersiowej, suchy kaszel. U większości w płucach występują rozsiane zmiany drobnoguzkowe, które w badaniach obrazowych mogą wykazywać duży polimorfizm. W większości przypadków zmiany płucne ulegają samoistnej remisji. U części chorych może jednak dojść do progresji zmian i włóknienia prowadzącego w nielicznych przypadkach do niewydolności oddechowej i zgonu.

W rozpoznawaniu sarkoidozy pomocne jest stwierdzenie zespołu Loefgrena, na który składają się: rumień guzowaty, zapalenie stawów oraz powiększenia węzłów chłonnych w badaniu RTG. Zespół występuje częściej u kobiet i mimo początkowo burzliwych objawów rokuje szybką, samoistną remisję. Czasem pojawiają się objawy ze strony narządów wewnętrznych: zajęcie mięśnia

sercowego (bloki przewodnictwa śródkomorowego, niewydolność serca) i układu nerwowego (porażenia, moczówka prosta, zaburzenia równowagi, spowolnienie), które znacznie pogarszają rokowanie.

Rozpoznanie sarkoidozy ustala się na podstawie:

- obrazu klinicznego i wyniku RTG klatki piersiowej,
- wykluczenia infekcji bakteryjnej, zakażenia pasożytami lub grzybami,
- obecności ziarniniaków sarkoidalnych.

W płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) stwierdza się znamienny wzrost całkowitej liczby komórek, wzrost odsetka limfocytów CD4 i stosunku limfocytów CD4/CD8. Jednocześnie w ustroju dochodzi do redystrybucji limfocytów CD4, zmniejszeniu ulega stosunek komórek CD4/CD8 we krwi oraz zmniejsza się odporność komórkowa w skórze (u 70% chorych wykazać można niewrażliwość na wstrzykiwaną śródskórnie tuberkulinę). Zaburzenie to utrzymuje się przez długi czas po ustąpieniu objawów choroby, ma znaczenie pomocnicze i nie przesądza o ustaleniu rozpoznania.

We krwi stwierdza się często hiperkalcemię, podwyższoną aktywność enzymu przekształcającego angiotensynę (ACE) oraz podwyższony poziom poliklonalnych  $\gamma$ -globulin.

Dla potwierdzenia rozpoznania wykonuje się biopsje ze zmienionych chorobowo narządów, np. oskrzeli, płuc, skóry, powiększonego obwodowego węzła chłonnego, powiększonej ślinianki czy nawet cienkoigłową biopsję wątroby. W celu różnicowania przyczyn powiększonych węzłów śródpiersia wykonuje się czasem mediastinoskopię.

Powstawanie ziarniniaków nie jest swoiste dla sarkoidozy, stwierdza się je w przebiegu np. różnych chorób zakaźnych (w brucellozie, toksoplazmozie, w gruźlicy, grzybicach) czy też po ekspozycji na beryl. Zmiany w węzłach chłonnych jako reakcje odczynowe występują także w nowotworach i chłoniakach (ziarnicznym i niezarnicznym).

Czasem wykrywa się w węzłach chłonnych izolowane ziarniniaki sarkoidalne – jest to zespół zmian ziarniniakowych o nieznanym znaczeniu (GLUS – *granulomatous lesions of unknown significance*).

### Stadia choroby

W oparciu o badanie RTG klatki piersiowej wyróżnia się następujące stadia sarkoidozy:

- Stadium 0 – bez widocznych zmian w badaniu RTG (obecne zmiany w innych narządach),

- Stadium I – ograniczone obustronne powiększenie węzłów chłonnych wnek płuc,
- Stadium II – zajęcie mięszu i powiększenie węzłów chłonnych wnek płuc,
- Stadium III – zmiany obecne tylko w mięszu płuc,
- Stadium IV – zmiany o charakterze włóknienia i/lub cechy rozedmy płuc (tzw. plaster miodu).

Do oceny aktywności choroby stosuje się kompleksowe badania, które obejmują:

- wykonywanie co 12 miesięcy HRCT i czynnościowych badań wydolności płuc (VC, DL<sub>CO</sub>, gazometria tętnicza),
- seryjne oznaczanie poziomu ACE we krwi,
- scyntygrafia płuc i innych narządów z użyciem promieniotwórczego izotopu galu wychwytywanego w miejscach nagromadzenia pobudzonych komórek; metoda jest szczególnie przydatna do wykrywania ognisk pozapłucnych (np. węzły chłonne, ślinianki). Można w ten sposób różnicować obszary płuc z nasileniem włóknienia od miejsc, gdzie występują aktywne ziarniniaki. Podobne zmiany zachodzą w innych procesach zapalnych i nowotworowych.

#### *Leczenie i rokowanie*

Dotychczas brak jest standardu postępowania. Obowiązuje zasada: czekaj i obserwuj. W zespole Loeffrena z objawami świadczącymi o zajęciu stawów i mięśni zaleca się niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Pojawienie się w obrazie RTG zmian charakterystycznych dla fazy III lub pogorszenie wskaźników czynnościowych układu oddechowego w ciągu roku więcej niż o 10% jest podstawą do rozważenia decyzji o próbie zastosowania systemowego leczenia glikokortykosteroidami (GKS). GKS w postaci wziewnej okazały się nieskuteczne.

Ze względu na niską skuteczność GKS w zapobieganiu uszkodzeniu (włóknieniu) mięszu płucnego oraz z drugiej strony – wystąpienie objawów niepożądanych wynikających z przewlekłego ich stosowania, a także obserwowaną zwiększoną częstość nawrotów sarkoidozy wśród leczonych glikokortykosteroidami w porównaniu do grupy chorych bez takiego leczenia, nakazuje się szczególną ostrożność w ich stosowaniu.

Przewlekłe stosowanie GKS jest uzasadnione u chorych z szybko postępującą progresją zmian oraz w przypadkach lokalizacji zmian sarkoidalnych w ważnych narządach: w sercu, mózgu, oku lub w razie zaburzeń metabolicznych

(hiperkalcemii i kamicy układu moczowego). W razie zmian w obrębie tęczówki oka można podawać GKS miejscowo.

W wypadku braku poprawy po leczeniu GKS u chorych z zajęciem ważnych narządów, a także w razie wystąpienia działań niepożądanych po rozpoczętej terapii GKS, można rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego. Wówczas do małej dawki GKS podawanego doustnie można dołączyć inny lek o działaniu zmniejszającym proces zapalny. Są próby z zastosowaniem leków zmniejszających produkcję TNF- $\alpha$  (pentoksyfilina), przeciwciał monoklonalnych przeciw TNF- $\alpha$  (infliximab) lub białka hamującego działanie receptora dla TNF- $\alpha$  (etanercept).

Czasami do małych dawek GKS dołączane są leki immunosupresyjne: metotreksat (5-15 mg/tydzień), azatiopryna (1-3 mg/kg/dobę), cyklofosfamid, cyklosporyna A lub chlorambucyl.

W zmianach skórnych stosuje się leki przeciwmalaryczne, talidomid lub melatoninę. Leczenie sarkoidozy ma charakter objawowy i jego skuteczność odległa jest kontrowersyjna.

Przebieg sarkoidozy w większości przypadków jest łagodny i ma charakter samoograniczający się, a objawy choroby ustępują w sposób trwały. Do samoistnej remisji dochodzi u ok. 70% chorych w I stadium, u 50% w okresie II i III. W IV stadium uszkodzenia mają charakter trwałe.

#### **Limfangioleiomiomatoza (LAM)**

LAM jest rzadką chorobą związaną z mutacją kompleksu genów TSC-1/TSC-2, które hamują rozwój nowotworów.

#### *Patogeneza*

LAM charakteryzuje się niekontrolowanym rozplemem wrzecionowatych komórek, które są niedojrzałymi komórkami mięśni gładkich, w ścianach naczyń chłonnych, krwionośnych i oskrzeli. Następstwem tego jest obturacja oskrzeli oraz wielomiejscowe zwężenia naczyń chłonnych na przemian z torbielowatymi poszerzeniami, które pękając, powodują wynacynienie chłonki do jam ciała, opłucnej lub otrzewnej. W płucach tworzą się liczne, podobnej wielkości cienkościenne cysty, które w przypadku pęknięcia mogą powodować odmę opłucnej.

Do destrukcji mięszu płucnego i tworzenia torbielek prowadzi zaburzenie równowagi między metaloproteinazami tkankowymi MMP-2 i MMP-9, a ich tkankowym inhibitorem.

Występowanie LAM tylko u kobiet oraz obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych

ronowych na komórkach niedojrzałych mięśni gładkich ulegających rozplemowi wskazuje, że choroba ma związek z czynnością hormonalną kobiet przed okresem klimakterium.

#### Rozpoznanie

Najczęstszymi objawami LAM są: występowanie odmy opłucnej, chłonnokotku i duszności. Głównym objawem klinicznym jest narastająca duszność. Jej przyczyną jest nieodwracalna obturacja oskrzeli różnego stopnia i zmiany torbielowate w płucach. U części chorych pierwszym objawem jest ostra duszność związana z wystąpieniem odmy opłucnej lub wynaczynienia chłonki do opłucnej. U części chorych na LAM (około 50%) występują łagodne, bogato unaczynione guzy nerek – *angiomiolipoma* (naczyniakomięśniakotłuszczaki). Mogą one powodować zagrażające życiu krwawienia do jamy brzusznej.

W badaniach czynnościowych układu oddechowego stwierdza się zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego i upośledzenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla ( $DL_{CO}$ ). Obturacja jest częściowo odwracalna lub nieodwracalna. U części chorych, w wczesnym stadium choroby, spirometria jest prawidłowa, badanie gazometryczne w spoczynku może być również prawidłowe. Duże znaczenie ma test wysiłkowy – 6-minutowy test chodu, który zwykle wykazuje hipoksemię po wysiłku.

Przeglądowe badanie radiologiczne płuc może nie wykazywać zmian lub budzi podejrzenie licznych torbieli. W przypadkach chłonnokotku widoczne są cechy płynu w opłucnej, a w przypadkach nagłej duszności można stwierdzić cechy odmy opłucnej. Bardzo dużo wnosi badanie HRCT, które wykazuje liczne, cienkościenne, podobnej wielkości torbiele (cysty), równomierne rozłożone w całych polach płucnych.

Pewne rozpoznanie LAM uzyskuje się na podstawie biopsji płuca. W wycinku stwierdza się skupiska komórek o cechach niedojrzałych mięśni gładkich, które wykazują dodatnie barwienie na aktyne i desmosyne oraz dodatkowo w badaniu immunohistochemicznym wykazują dodatnią reakcję z przeciwciałem HMB-45. Biopsja płuca nie jest potrzebna, jeżeli u kobiety obraz HRCT odpowiada limfangioleiomiomatozie i rozpoznano przynajmniej jedną z wymienionych patologii: *angiomiolipoma* nerki, chłonnokotok do opłucnej lub otrzewnej, *limfangioleiomioma*, zmiany histologiczne typu LAM w węzle chłonnym, stwardnienie guzowate (pewne lub prawdopodobne).

#### Leczenie, rokowanie

Nie istnieje skuteczne leczenie farmakologiczne LAM. Obserwując związek choroby z czynnością hormonalną kobiet, szczególnie z wytwarzaniem estrogenów, próbowano w przeszłości leczenia antyestrogenowego, np. w postaci progesteronu podawanego doustnie lub we wstrzyknięciach. Obecnie nie zaleca się rutynowego podawania antyestrogenów. Jedynie u chorych z szybko postępującymi objawami i utratą rezerw wentylacyjnych można podjąć próbę leczenia progesteronem. Brak poprawy w czasie rocznego leczenia jest wskazaniem do jego zaprzestania.

Pewne nadzieje łączy się z blokowaniem kinazy mTOR (sirolimus) lub jego nowszymi pochodnymi. Jest to obecnie leczenie eksperymentalne i jako takie może być podjęte u chorych z szybkim postępem choroby, w ośrodku legitymującym się dużym doświadczeniem, po spełnieniu formalności wymaganych prawem do prowadzenia eksperymentu medycznego.

Około jedna czwarta chorych korzystnie odpowiada na wziewne leki rozszerzające oskrzela. W tych przypadkach należy je stosować.

U chorych z chłonnokotkiem należy stosować dietę beztłuszczową z suplementacją średniołańcuchowych trójglicerydów. W uporczywym chłonnokotku trzeba rozważyć leczenie operacyjne.

Leczenie odmy opłucnej zależy od nasilenia objawów. Decyzję co do wyboru metody powinien podejmować pulmonolog w porozumieniu z chirurgiem. Często współwystępujące angiomiolipomy nerek mogą być przyczyną zagrażającego życiu krwotoku. Chore muszą być poinformowane o objawach krwawienia wewnętrznego i konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem. Ryzyko krwotoku jest duże, gdy średnica guza przekracza 4 cm. Takie guzy powinny być kontrolowane ultrasonograficznie dwa razy w roku. W leczeniu stosuje się embolizację naczyni guza lub resekcję z oszczędzeniem miąższu nerki.

W zaawansowanym stadium choroby należy rozważyć przeszczepienie płuc.

Do przeszczepienia powinny być kwalifikowane chore w III lub IV stopniu wydolności w skali NYHA i hipoksemią w spoczynku.

Limfangioleiomiomatoza jest jedną z najbardziej przewlekłe przebiegających chorób śródmiąższowych. Obserwacje większych grup pacjentek wskazują, że 90% chorych przeżywa ponad 10 lat, a co piąta chora żyje ponad 20 lat od chwili rozpoznania.

## **Płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa (ziarniniak kwasochłonny, histiocytoza x)**

Choroba charakteryzuje się niepohamowaną proliferacją i naciekiem płuc i/lub innych narządów komórkami Langerhansa.

Jest obecnie uważana za chorobę odytoniową, ponieważ występuje prawie wyłącznie u palaczy tytoniu i może ulegać remisji po zaprzestaniu palenia. Palenie tytoniu nie jest jednak jedynym czynnikiem przyczynowym. Duża rzadkość tej choroby, pomimo znacznego odsetka osób palących w populacji, wskazuje na udział innych czynników, w tym genetycznych.

### **Patogeneza**

Główną rolę w patogenezie histiocytozy odgrywiają komórki dendrytyczne, które fizjologicznie pełnią rolę komórek prezentujących antygen limfocytom T. Cechą choroby jest poliklonalna proliferacja komórek dendrytycznych, które razem z eozynofilami tworzą ziarniniaki zlokalizowane w obwodowej części układu oddechowego, wokół oskrzelików. Ziarniniaki zawierają również inne komórki: limfocyty, makrofagi i fibroblasty. Skupiska ziarniniaków tworzą guzki, które ulegając martwicy i włóknieniu, są przyczyną powstawania cyst i gwiazdkowatych blizn.

### **Rozpoznanie**

U części chorych nie występują żadne objawy, a zmiany w płucach są wykrywane przypadkowo. Wiodącym objawem jest duszność i nawracające odmy opłucnej, czasem traktowane jako samoistne, zwłaszcza na początku choroby.

W badaniach czynnościowych obserwuje się zaburzenia wentylacji typu mieszanego, najczęściej z przewagą obturacji. Obniżona jest pojemność życiowa, nieznacznie wzrasta całkowita pojemność płuc i objętość zalegająca. Obniżona jest zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla. Wynik gazometrii krwi w spoczynku może być prawidłowy, a w czasie testu wysiłkowego ujawnia się hipoksemia.

Badanie radiologiczne wykazuje obecność guzków i różnej wielkości cyst, typowo zlokalizowanych w górnych, czasem w środkowych polach płucnych (nie występują w kątach przeponowo-żebrowych i jęczyzku). Najlepiej zmiany te są widoczne w obrazie HRCT. Czasem cysty stają się większe, łączą się w różnokształtne torbiele, guzki przestają być widoczne, a obraz radiologiczny przypomina zaawansowaną rozedmę płuc. Rzadko, w bardzo wczesnym stadium

choroby, widoczne są tylko rozsiane guzki, co sprawia trudności diagnostyczne, które może rozwiązać tylko badanie histologiczne wycinka płuca lub badanie komórek z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL).

Komórki Langerhansa, ulegające w tej chorobie rozplemowi, prezentują na powierzchni antygen CD1a. Można je zidentyfikować w BAL lub w wycinku z płuca za pomocą metody immunohistochemicznej z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko CD1a. Odsetek komórek CD1a+ w BAL ponad 5% lub dodatni wynik barwienia wycinka płuca anty-CD1a potwierdzają rozpoznanie.

U części chorych występują objawy pozapłucne, jak moczówka prosta w wyniku zajęcia przez chorobę przysadki mózgowej, zmiany skórne i kostne. Występowanie zmian pozapłucnych jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

### **Leczenie**

Ze względu na rzadkość płucnej postaci histiocytozy z komórek Langerhansa brak jest randomizowanych badań na temat skuteczności leczenia tej choroby. U chorych palących najważniejsze jest zaprzestanie palenia, co czasami wystarcza do uzyskania remisji. W przypadkach skąpoobjawowych, z minimalnymi zaburzeniami czynnościowymi lub bez nich, jeżeli choroba nie postępuje, należy chorego obserwować i nie wkraczać z leczeniem farmakologicznym. Jeżeli zaburzenia czynnościowe są istotne lub stwierdza się postęp objawów, pierwszym lekiem, który można zastosować, jest prednizon w dawce 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę. Wynik leczenia jest jednak niepewny. W postaci wielonarządowej stosowane jest leczenie cytotoksyczne winblastyną, kladrybiną, metotreksatem, endoksanem lub etopozydem. Podejmowano próby stosowania takiego leczenia w płucnej postaci histiocytozy odpornej na leczenie glikosteroidami i w pojedynczych przypadkach przynosiło ono poprawę. Próba leczenia cytotoksycznego może być podjęta w doświadczonym ośrodku po wnikliwym rozważeniu wskazań. W przypadkach zaawansowanej choroby z nieodwracalnymi zmianami należy rozważyć przeszczepienie płuc.

### **Proteinoza pęcherzyków płucnych (PPP)**

Proteinoza pęcherzyków płucnych polega na gromadzeniu się w świetle pęcherzyków płucnych fosfolipidów i białek surfaktantu w wyniku zaburzenia jego homeostazy. Gromadzenie tych substancji nie powoduje zapalenia ani włóknienia pęcherzyków i przestrzeni międzypęche-

rzykowych. Wypełnienie pęcherzyków prowadzi do zaburzenia wymiany gazowej, a jej nasilenie zależy od rozległości zmian w płucach.

PPP występuje w trzech postaciach: nabytej pierwotnej i wtórnej oraz wrodzonej.

#### Patogeneza

W 90% przypadków proteinoza pęcherzyków płucnych jest związana z niedoborem czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów – GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Jego niedobór powoduje zaburzenie końcowej fazy różnicowania makrofagów i upośledzenie katabolizmu surfaktantu przez te komórki. Jest to najważniejsza przyczyna gromadzenia się lipoprotein w pęcherzykach płucnych i końcowych odcinkach oskrzelików. Przyczyną niedoboru GM-CSF u chorych na proteinozę pęcherzyków płucnych jest obecność autoprzeciwciał, które neutralizują GM-CSF.

U niewielkiej części chorych przyczyną choroby może być ekspozycja na krzemionkę, pyły aluminium, tytanu, aerozol insektycydów, zakażenie HIV, CMV lub niektóre leki. Rzadką przyczyną są mutacje genetyczne w postaciach wrodzonych proteinozy lub choroby rozrostowe układu chłonnego.

#### Rozpoznanie

Objawy choroby są różnie wyrażone. U części chorych są bardzo dyskretne lub nie występują i wtedy zmiany w płucach są wykrywane przypadkowo w czasie badań z innych wskazań, np. profilaktycznych. Najczęstszymi objawami są: postępująca duszność, podatność na zakażenia, stany podgorączkowe, kaszel oraz odkrztuszanie ropnej wydzieliny. Osluchowo stwierdza się trzeszczenia, najczęściej nad dolnymi polami płuc.

Badanie radiologiczne wykazuje zaciemnienia typu wypełnienia pęcherzyków płucnych, które przypominają obrzęk płuc lub zapalenie odoskrzelowe; mogą być asymetryczne. Badanie metodą HRCT wykazuje obszary zaciemnienia typu matowej szyby z nakładaniem się zaciemnień pogrubiałych przestrzeni międzyzrakikowych, co razem daje bardzo charakterystyczny obraz „kostki brukowej”. Obszary opisanych zaciemnień są ostro odgraniczone od prawidłowo wyglądającego miąższu płuc, a granice nie pokrywają się z anatomicznymi granicami segmentów i płatów płuc.

W badaniach czynnościowych płuc występują cechy restrykcji, ale często wskaźniki wentylacji są prawidłowe lub nieznacznie obniżone w stosunku do spodziewanych na podstawie oceny radiogramu i HRCT płuc. Zdolność dyfuzyjna

dla tlenu węgla jest obniżona, a badanie gazometryczne krwi wykazuje hipoksemie.

W rozpoznaniu największe znaczenie ma charakterystyczny obraz zmian płucnych w HRCT oraz wykrycie substancji PAS-dodatniej w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. Już sama optyczna ocena płynu z BAL może nasuwać podejrzenie proteinozy, gdy płyn ma wygląd mleczny, opalizujący. W przypadkach wątpliwych pomocna jest przezoskrzelowa biopsja płuca. W wycinku stwierdza się obecność substancji PAS-dodatniej, która wypełnia pęcherzyki płucne. W surowicy krwi chorych można wykryć przeciwciała anti-GM-CSF w wysokim mianie, co ma wartość diagnostyczną, ale badanie to nie jest jeszcze dostępne na szeroką skalę.

#### Leczenie i rokowanie

U części chorych zmiany w płucach wywołane proteinozą pęcherzyków mogą ulegać samoistnej remisji. U chorych w dobrym stanie ogólnym, bez zaburzeń czynnościowych celowa jest kilkutygodniowa obserwacja.

Leczeniem z wyboru jest płukanie całych płuc fizjologicznym roztworem chlorku sodu w celu usunięcia zalegających w pęcherzykach płucnych lipoprotein. U większości chorych wystarcza tylko jeden zabieg. Leczenie powinno być prowadzone w wyspecjalizowanym, doświadczonym ośrodku.

Mając na uwadze rolę niedoboru GM-CSF w patogenezie proteinozy pęcherzyków płucnych, prowadzone są próby leczenia przy pomocy rekombinowanego preparatu GM-CSF podawanego podskórnie lub w inhalacji. Leczenie to przynosiło poprawę, ale ma ono ciągły charakter eksperymentalny.

#### Zmiany śródmiąższowe polekowe

Śródmiąższowe choroby płuc mogą być wywołane przez różne leki. Częstość występowania polekowych zmian śródmiąższowych oceniana jest na ok. 0,3% wszystkich chorób śródmiąższowych, ale ich rozpowszechnienie jest trudne do ustalenia.

#### Rozpoznanie

Objawy kliniczne są bardzo różne, od łagodnych postaci manifestujących się dusznością, kaszlem, aż do potencjalnie śmiertelnego zespołu ostrej niewydolności oddechowej.

W ostrym przebiegu choroby obserwuje się nacieki płucne, w pozostałych zmiany śródmiąższowe, konsolidacje płatowe, zmienne nacieki i guzki.

Obraz kliniczny różni się w zależności od choroby podstawowej, z powodu której te leki



zastosowano, i rodzaju leków wywołujących zmiany śródmiąższowe oraz innych stosowanych leków. Cofanie się zmian w płucach po odstawieniu leków może przebiegać bardzo różnie, a współwystępujące choroby zazwyczaj modyfikują przebieg dolegliwości oraz zmian w płucach.

Rozpoznanie opiera się na zmianach w badaniu radiologicznym i wykluczeniu innych potencjalnych przyczyn tych zmian, czasem pomocna jest ocena histologiczna zmian.

W obrazie histopatologicznym zmian polekowych można stwierdzić: obrzęk płuc, rozlane uszkodzenia pęcherzyków płucnych (DAD), NSIP, COP, eozynofilowe zapalenie płuc i krwawienia płucne. Może również występować jednocześnie kilka zmian patologicznych.

Uszkodzenie płuc polekowe jest wynikiem bezpośredniego działania farmakologicznego

leku, trwałości jego działania oraz metabolizmu leku w tkankach. Mechanizmów uszkodzenia jest zazwyczaj kilka: dochodzi do zaburzenia równowagi oksydacyjnej, równowagi immunologicznej, metabolicznej, procesów naprawczych. Trudno przewidzieć, jakie zmiany rozwiną się u poszczególnych chorych.

Przy stosowaniu niektórych leków duże znaczenie ma dawka kumulacyjna (np. bleomycyna, amiodaron), klirens stosowanego leku oraz wcześniej obecne zmiany śródmiąższowe płuc. Podkreśla się możliwość synergistycznego oddziaływania kilku leków oraz równoczesnego leczenia tlenem i czynnikami wzrostu dla granulocytów powodujących wystąpienie zmian w płucach. Zmiany mogą ujawnić się już po krótkotrwałym, kilkunastodniowym stosowaniu leku (np. po leczeniu amiodaronem), ale również po wielu latach stosowania leku.

Tab. 2. Kliniczna prezentacja śródmiąższowych zmian polekowych.

<i>Bronchiolitis obliterans</i>	sole złota, penicylamina
COP	amiodaron, interferon, bleomycyna, kokaina, arabinozyd cytozyny, sole złota, metotreksat, mitomycyna C, penicylamina, mesalazyna, radioterapia
Obrzęk płuc	aspiryna, amfetamina, chlordiazepoksyd, kokaina, arabinozyd cytozyny, hydrochlorotiazyd, interleukina-2, opiaty, protamina, tokolityki, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (przyjmowane powyżej zaleczanych dawek)
Włóknienie płuc	amiodaron, azatiopryna, bleomycyna, busulfan, chlorambucil, kombinowana chemioterapia, cyklofosfamid, melfalan, merkaptopuryna, mitomycyna C, nitrofurantoina, prokarbazyna, pochodne nitrozomocznika (lomustyna-CCNU, karmustyna-BCNU, metyl-CCNU), radioterapia
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	amiodaron, azatiopryna, bleomycyna, kokaina, cyklofosfamid, sole złota, metotreksat, nitrofurantoina, penicylamina, paklitaksel, radioterapia
Krwawienia pęcherzykowe	antykoagulanty, kokaina, kombinowana wysokodawkowa chemioterapia, mitomycyna C, penicylamina, inhibitory płytek Iib/IIIa
Eozynofilowe choroby płuc	antybiotyki beta-laktamowe, karbamazepina, difenylhydantoina, izoniazyd, L-tryptofan, minocyklina, nitrofurantoina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, pentamidyna w inhalacji, sulfonamidy, tetracykliny
Zespół rzekomo-toczniowy	chloropromazyna, hydralazyna, izoniazyd, penicylamina, fenytoina, prokainamid
Guzki w płucach	bleomycyna, amiodaron, minocyklina
Zmiany ziarniniakowe	interferon, szczepienia BCG
Ostra niewydolność oddechowa	metotreksat, minocyklina oraz chemioterapeutyki

Najczęściej opisywaną śródmiąższową zmianą polekową jest zapalenie płuc w wyniku nadwrażliwości. Najczęściej obserwuje się reakcję na metotreksat, cyklofosfamid, nitrofurantoinę oraz leki przeciwdepresyjne. Łagodne zmiany o tym charakterze opisano również w przebiegu stosowania sulfasalazyny, kwasu paraaminosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zmiany śródmiąższowe może również wywoływać wdychanie czy zakrztuszanie się substancjami olejnymi, takimi jak składnik leków przeczyszczających czy kropli donosowych. Obserwowano je również po chemioterapii z zastosowaniem gemcytabiny, winorelbiny, docetakselu, paklitakselu, irynotekanu, a także podczas stosowania w terapii celowanej raka płuc inhibitorów kinazy tyrozynowej – gefinitybu i erlotynibu. Zwiększenie stosowanej dawki tych leków, ich kombinacja, a także równoczesne stosowanie radioterapii zwiększają częstość występowania zmian śródmiąższowych.

## Pylice

Nazwa ta obejmuje grupę chorób powstałych w następstwie przewlekłego wdychania pyłów organicznych, które powodują uszkodzenie śródmiąższu płuc. W Polsce obowiązuje definicja przyjęta podczas IV Międzynarodowej Konferencji w Sprawie Pylic, która odbyła się w 1971 roku w Bukareszcie. Pylice uznano wówczas za choroby powstałe w następstwie nagromadzenia pyłu w płucach i reakcji miąższu płuc na jego obecność w płucach.

Grupa pylic obejmuje dobrze poznane choroby o znanym czynniku etiologicznym, takie jak: pylica krzemowa (krzemionka), pylica górników kopalń węgla (pył węglowy), azbestoza (azbest), talkoza (talk), sideroza (żelazo), berylioza (beryl), pylica „metali twardych” (kobalt).

### Podział pylic

Czynnikiem sprawczym jest pył o różnicowanym działaniu zwłókniającym.

Silne działanie mają krzemionka i azbest, małe natomiast tlenek cyny i siarczan baru. Z tego powodu pylice podzielono umownie na kolagenowe (włóknienie śródmiąższowe, które prowadzi do uszkodzenia pęcherzyków) i niekolagenowe (bez zmian w strukturze pęcherzyków). Podział taki ma znaczenie teoretyczne, ponieważ narażenie na pył najczęściej ma charakterze mieszany.

### Wywiad zawodowy

#### *i pomiar narażenia zawodowego*

W każdym indywidualnym przypadku podejrzenia pylicy konieczny jest szczegółowy wywiad

dotyczący miejsca i warunków pracy nie tylko aktualnych, ale również dotyczący przeszłości (ostatnie 20 lat). Istotne jest narażenie na pyły zwłókniające. Ponadto ważne są; zawodowe narażenie na gazy drażniące oraz środowiskowe narażenia na dym tytoniowy i zanieczyszczenia komunalne. Ważne jest potwierdzenie rodzaju i wielkości narażenia zawodowego przez służby sanitarne.

### Następstwa narażenia zawodowego na pył

Zanieczyszczenia pyłowe o średnicy 10-15  $\mu\text{m}$  nie stanowią zagrożenia dla śródmiąższu płuc, ponieważ osiadają w górnych drogach oddechowych. Pył o średnicy mniejszej od 10  $\mu\text{m}$ , w zależności od swojej średnicy, kwalifikuje się do trzech klas o różnym zakresie penetracji układu oddechowego.

Frakcja o średnicy 2,5-10  $\mu\text{m}$  zawiera między innymi krystaliczną krzemionkę, aluminium i żelazo; pył ten deponowany jest głównie w tchawicy i oskrzelach.

Frakcja o średnicy 1-2  $\mu\text{m}$  dociera do pęcherzyków płucnych.

Skład poszczególnych frakcji i zawartość w nich różnych cząstek są odpowiedzialne za charakter i rodzaj odpowiedzi układu oddechowego. W zależności od rodzaju zanieczyszczeń pyłowych można oczekiwać odpowiedzi płuc o różnym charakterze. Azbest powoduje azbestozę – zwłóknienie śródmiąższowe płuc, raka płuca i choroby opłucnej, w tym śródbrzońniaka. Krzemionka jest przyczyną krzemicy – zwłóknienia śródmiąższowego płuc, w tym PMF (*pulmonary massive fibrosis*), pylico-gruźlicy i POChP. Pył kopalniany jest przyczyną pylicy górników kopalń węgla – zwłóknienia śródmiąższowego płuc, w tym PMF. Beryl powoduje ostre zapalenie pęcherzyków lub przewlekłą chorobę ziarniniakową. Inne metale, w tym „metale twarde” (np. kobalt), są przyczyną zapalenia pęcherzyków płucnych, raka płuca lub astmy.

### Rozpoznanie pylicy

Zakres występujących objawów jest szeroki. Zależy od rodzaju pylicy, zaawansowania zmian radiologicznych, współwystępowania przewlekłego zapalenia oskrzeli i prawokomorowej niewydolności serca.

Drobnoguzkowe zmiany radiologiczne najczęściej nie powodują objawów ani nie upośledzają czynności płuc. Rozsiane zmiany siateczkowate nawet o umiarkowanym nasileniu są często przyczyną duszności i powodują zaburzenia czynności płuc. Zaawansowane postaci pylicy, niezależnie od jej rodzaju, powodują objawy

Tab. 3. Krótka klasyfikacja radiologiczna pylic Międzynarodowego Biura Pracy z 1980 r. (ocena zacięń na zdjęciach P-A klatki piersiowej wykonanych wg określonego standardu technicznego).

Zacienienia małe		Kategorie	Zacienienia duże
Typy			
Okrągłe	Nieregularne	<b>0</b> – brak drobnych zacięń lub mniej niż w kat. 1  <b>1, 2, 3</b> – drobne zacięnia o wzrastającej gęstości (wg wzorca RTG) prawego pola płucnego	<b>A</b> – o średnicy 1-5 cm lub kilka zacięń o sumie średnic <5 cm <b>B</b> – większe niż w kategorii A, ale łącznie nie większe od powierzchni górnego prawego pola płucnego <b>C</b> – łącznie większe od powierzchni górnego
<b>p</b> – punkcikowate (< 1,5 mm)	<b>s</b> – grubości <1,5 mm		
<b>q</b> – drobnoguzkowe (1,5-3 mm)	<b>t</b> – grubości 1,5-3 mm		
<b>r</b> – guzkowe (3-10 mm)	<b>u</b> – grubości 3-10 mm		
Opłucnowe: <b>pt</b> – zgrubienie opłucnej; <b>pc</b> – zwapnienie opłucnej			

w postaci kaszlu, duszności i obrzęków obwodowych. Często produktywny kaszel spowodowany jest przewlekłym zapaleniem oskrzeli związanym z paleniem papierosów.

Dodatkowe narażenie na gazy dobrze rozpuszczalne w wodzie (tlenek siarki i amoniak) jest przyczyną skurczu oskrzeli powodującego kaszel, duszność i świsty, a narażenie na duże stężenie gazów źle rozpuszczalnych (tlenki azotu) powoduje chemiczne, ostre zapalenie pęcherzyków płucnych z ciężką dusznością i innymi objawami zespołu ARDS (*adult respiratory distress syndrome*).

Badanie radiologiczne klatki piersiowej jest badaniem rozstrzygającym o rozpoznaniu. Dla celów epidemiologicznych i orzeczniczych stosowana jest nomenklatura międzynarodowa pylic oparta na ocenie zdjęcia P-A klatki piersiowej.

Dla indywidualnej oceny skutków narażenia dokładniejszym badaniem jest HRCT.

Następstwa czynnościowe ocenia się za pomocą spirometrii, pletyzmografii i badania zdolności dyfuzyjnej płuc oraz gazometrii spoczynkowej i po wysiłku.

### Azbestoza

Choroba ma charakter rozsianego śródmiąższowego zwłóknienia płuc i pozostaje w bezpośrednim związku z wielkością narażenia zawodowego i czasem jego trwania. Ujawnia się najczęściej po 10 latach narażenia.

Chorobę powoduje narażenie zawodowe na chryzolit (forma serpentynowa), amozyt, antofilit, tremolit i krokidolit, które są amfibolowymi formami azbestu.

### Patogeneza

Wdychane włókna azbestu mogą przedostawać się do śródmiąższu bezpośrednio przez nabłonek dróg oddechowych albo za pośrednictwem fagocytujących je makrofagów. W miejscu depozycji włókien (często w okolicach podziału oskrzeli) gromadzą się makrofagi pęcherzykowe, fagocytujące włókna azbestu oraz monocyty z naczyń płucnych. Zarówno komórki nabłonka uszkodzone przez włókna azbestu, jak i monocyty i makrofagi zwiększają produkcję lub uwalnianie cytokin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PDGF, IGF-1, FGF) i mediatorów zapalenia (PGE2, LTB4, fibronektyna, reaktywne formy tlenu) rozpoczynających miejscowy proces zapalny i włóknienie śródmiąższowe.

### Rozpoznanie

Obraz radiologiczny płuc jest zróżnicowany. Na zdjęciu P-A mogą być widoczne obustronne odcinkowe pogrubienia opłucnej ze zwapnieniami oraz linijne i siateczkowe zacienienia o nieostrych granicach zlokalizowane obustronnie w dolnych płatach płuc. W HRCT u podstawy płuc, podopłucnowo widać obustronnie zacienienia siateczkowe (swoiste dla azbestozy) i meandrowate linie długości ok. 10 mm biegnące równoległe do opłucnej (nieswoiste dla azbestozy) oraz zwapnienia odcinkowo pogrubiałej opłucnej (zazwyczaj w segmentach dolnych i na opłucnej śródpiersiowej). Zwapnienia opłucnej, przy braku zacięń siateczkowatych, są traktowane jedynie jako dowód narażenia, ale nie stanowią podstawy do rozpoznania azbestozy. Widoczny może być płyn w jamach opłucnowych, który ma charakter niezłśliwy i może ustępować samo-

istnie. W niektórych przypadkach choroby może wystąpić obraz matowej szyby.

Następstwem przewlekłego narażenia na azbest są również rak płuca i śródbłoniak opłucnej.

### **Pylica krzemowa**

Jest pylicą kolagenową, a jej patogenеза jest typowa także dla innych pylic.

Zawodowe narażenie na przewlekle wdychanie pyłów zawierających krystaliczną krzemionkę (praca w kamieniołomach, drażnienie szybów, tuneli i chodników kopalnianych w skale) powoduje ogniskowe, postępujące włóknienie płuc.

Duże narażenie na pył zawierający 15-20% wolnej krzemionki może wywoływać chorobę już po roku narażenia.

### **Patogeneza**

Czynnikiem przyczynowym jest wolna krzemionka znajdująca się w różnych pyłach przemysłowych. Kryształy krzemionki mniejsze od 5  $\mu\text{m}$  w miejscach ich depozycji w płucach powodują rekrutację makrofagów. Makrofagi po fagocytozie krzemionki ulegają aktywacji i wydzielają cytokiny zapalne (między innymi TNF i IL-1) i przeciwzapalne (interferon) oraz czynniki wzrostowe (m.in. TGF- $\beta$ , fibronektyna). Powoduje to miejscową proliferację limfocytów i fibroblastów. Interakcja między różnymi komórkami zapalnymi (makrofagami, limfocytami i fibroblastami) zapoczątkowuje tworzenie ziarniniaków, a następnie miejscowe włóknienie.

### **Rozpoznanie**

Choroba ujawnia się po okresie utajenia, wynoszącym ok. 20 lat (czas depozycji pyłu w płucach). Przebiega skąpoobjawowo, chociaż może występować różnego stopnia duszność i produktywny kaszel, które są objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli spowodowanego najczęściej przez jednoczesne palenie papierosów. Objawy przedmiotowe są następstwem PZO (rzężenia, świsty). Rzadko spotyka się palce pałeczkowate.

Nie rozpoznano jeszcze związków między paleniem a ryzykiem pylicy u narażonych na wdychanie pyłów włókniających. Jeżeli występują stany podgorączkowe, krwioplucie lub spadek na wadze, to najczęściej jest to spowodowane gruźlicą (w przypadkach pylicy ryzyko zachorowania jest większe).

### **Badania radiologiczne**

Na zdjęciu P-A klatki piersiowej widoczne są różnej wielkości guzki o nieostrych granicach, szczególnie w górnych polach płucnych.

W HRCT podstawowym obrazem są guzki śródrazikowe lub podopłucnowe wielkości nie większej od kilku milimetrów. Ponadto mogą być widoczne obszary matowej szyby. Granica małych guzków o średnicy 1-2 mm jest nieostra. Guzki >3 mm mają bardziej wyraźne granice, a ich kształt może być nieregularny. Rozmieszczenie guzków jest symetryczne – obustronne, chociaż czasem zdarza się ich więcej po stronie prawej. Najczęściej występują w polach górnych i środkowych. Objętość płuc jest niezmieniona. Obserwuje się ponadto pozorne zgrubienia opłucnej spowodowane agregacją guzków w okolicach opłucnej żebrowej oraz powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia z ich zwapnieniami („skorupki jaj”). Przy bardzo dużym narażeniu na krzemionkę może rozwinąć się krzemica postępująca, która charakteryzuje się jednoczesnym występowaniem guzków i siateczkowych włóknień lub ostra krzemica (krzemico-proteinoza), w której nie ma typowych guzków, a obraz zbliżony jest do płucnej proteinozy pęcherzykowej (matowa szyba, pogrubienie przegród międzyrazikowych).

Zmiany w HRCT należy różnicować z: sarkoidozą (guzki skupione są wzdłuż pęczków oskrzelowo-naczyniowych w okolicy przywnękowej, szczególnie podopłucnowo), gruźlicą (guzki są mniejsze, bardziej liczne i jednakowej wielkości), przerzutami nowotworowymi (bardziej różnorodne, zlokalizowane głównie przypodstawnie), LIP (małe guzki o niskiej gęstości i zatartych granicach, położone w centrum zrazika, którym może towarzyszyć obraz matowej szyby lub torbiele) oraz z LCH (możliwe guzki z jamami).

Rozwój zmian krzemicznych może mieć miejsce nawet wiele lat po zaprzestaniu narażenia i dotyczy szczególnie chorych z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz chorych jednocześnie na gruźlicę lub raka płuc. Guzy pylicze >4 cm mogą wykazywać wówczas centralne przejaśnienia jako dowód rozpadu i tworzenia jam.

Krzemicy może towarzyszyć gruźlica płuc, ponieważ krzemionka zmniejsza zdolność makrofagów płucnych do fagocytowania prątków, oraz rak płuca (ze względu na właściwości karcinogenne krzemionki). Ponadto u chorych na pylice kolagenowe częściej występują choroby układułowe tkanki łącznej.

Postępujące postaci krzemicy prowadzą do przewlekłej niewydolności oddechowej i mogą być przyczyną niewydolności prawokomorowej serca.

**Badania czynnościowe płuc**

W postaci drobnoguzkowej nie stwierdza się zaburzeń czynnościowych. W innych postaciach możliwe są zaburzenia wentylacji płuc typu restrykcyjnego, obturacyjnego lub mieszanego. Część chorych ma mniejszą zdolność dyfuzyjną płuc (obniżenie  $DL_{CO}$ ). Możliwe są cechy rozdeścia płuc jako wynik rozedmy i upośledzenia drożności obwodowych dróg oddechowych.

**Diagnostyka inwazyjna**

W składzie komórkowym BAL przeważają makrofagi, a w nadsączu stwierdza się podwyższone stężenie IL-1 oraz fibronektyny. W postaciach postępujących wśród komórek przeważają neutrofile wielojądrzaste. Osoby bez zmian radiologicznych, ale narażone na pył zwłókniający, mogą wykazywać zwiększony odsetek limfocytów, co może wskazywać na podostre zapalenie pęcherzyków płucnych. Gdy obraz radiologiczny nie jest jednoznaczny lub nie potwierdzono narażenia zawodowego, konieczna może być chirurgiczna biopsja płuc.

**Obraz histopatologiczny**

W niezmiennym śródmiąższu płuc występują zwarte, okrągłe, niezlewające się ze sobą guzki o średnicy 3-6 mm, zawierające szaroczerwony barwnik. Guzki te składają się z koncentrycznych warstw kolagenu otoczonych makrofagami w różnym stopniu obciążonymi pyłem. We wczesnym okresie guzki zawierają głównie elementy komórkowe (obciążone makrofagi), w późniejszym okresie guzki składają się głównie z bezkomórkowego kolagenu i nierzadko mają złogi wapnia. Często w guzkach widoczne są iglaste, 1-2  $\mu\text{m}$ , dwułomne kryształy krzemionki (obraz w świetle spolaryzowanym), które potwierdzają obecność krzemionki jako czynnika zwłókniającego – nie są jednak konieczne do rozpoznania krzemicy. Guzki nieregularnego kształtu (głowa meduzy) zazwyczaj świadczą o udziale innych pyłów w procesie chorobowym. Rozkład guzków w płucach dotyczy obszarów wzdłuż naczyń limfatycznych, pęczków oskrzelowo-naczyniowych, okolic podopłucnowych i międzyzrazikowych.

Różnicować je należy z ziarniniakami gruzliczymi i niegruzliczymi (sarkoidoza). W obu przypadkach brak jest makrofagów obciążonych pyłem.

**Pylica górników kopalń węgla**

Jest to choroba śródmiąższowa płuc spowodowana zawodowym narażeniem na wdychanie pyłu kopalnianego, powodującym ogniskowe

włóknienie płuc o różnym nasileniu, które może postępować nawet po przerwaniu narażenia zawodowego.

**Czynniki ryzyka**

Praca przy urabianiu węgla wiąże się z 10% ryzykiem wystąpienia pylicy, a jeżeli są to złoża antracytu, zachorować może nawet 50% górników w ciągu 20 lat pracy. Jeżeli narażenie ilościowo jest duże i jakościowo bogate w krzemionkę, istnieje duże prawdopodobieństwo powstania pylicy górników kopalń węgla. Największe ryzyko związane jest z narażeniem na krzemionkę podczas drażenia szybów i chodników w skale oraz urobkiem najlepszych gatunków węgla (antracyt). Duży udział skały płonnej w pokładach węgla wpływa na odsetek krzemionki w pyłe kopalnianym. Mniejsze ryzyko wystąpienia pylicy ma miejsce na przykład przy produkcji elektrod węglowych lub narażeniu na czysty węgiel (grafit).

**Patogeneza**

Wdychanie i depozycja pyłu węglowego w płucach powoduje zmiany mikroskopowe szczególnie u osób palących papierosy lub bytujących w warunkach zanieczyszczenia środowiskowego. W obrazie histopatologicznym płuc wewnątrz makrofagów znajdujących się w oskrzelikach oddechowych i w opłucnej obecne są cząstki węgla wielkości 1-2  $\mu\text{m}$ . Cząstki węgla znajduje się w węzłach chłonnych okołooskrzelowych i węzłach śródpiersia. Cząstkom węgla towarzyszą często cząstki krzemionki i żelaza. W tkance otaczającej nie stwierdza się jednak zwłóknienia ani rozedmy (która może występować u palaczy). Ten stan określany jest jako *antracosis* i nie jest chorobą.

Patogeneza zbliżona jest do patogenezy pylicy krzemowej, ale nie jest do końca poznana. Postęp zmian pyliczych związany jest z kumulacyjną dawką pyłu, którą obciążone są płuca i współwystępowaniem gruzlicy płuc. Powstawanie i rozwój guzków pyliczych jest prawdopodobnie związany z udziałem krzemionki w pyłe węglowym. Masywne postępujące włóknienie płuc w krzemicy jest w obrazie histopatologicznym i radiologicznym podobne do zmian widocznych w pylicy górników kopalń węgla. Zaawansowanie zmian pyliczych górników kopalń węgla jest proporcjonalne do całkowitej zawartości węgla, a nie krzemionki w płucach, dlatego trzeba brać pod uwagę też inne składowe pyłu kopalnianego. Pewne znaczenie ma również reakcja osobnicza związana z odpowiedzią immunologiczną, czego wyrazem jest występowanie

czynnika reumatoidalnego u ok. 30% chorych na pylicę górników kopalń węgla (odsetek ten jest wyższy w postaciach PMF). Odpowiedź komórkowa w pylicy jest poznana tylko fragmentarycznie i opiera się na badaniach nadsącza BAL, w którym stwierdzano podwyższone stężenie niektórych cytokin i czynników wzrostowych (IL-6, TNF- $\alpha$ , insulinopodobnego czynnika wzrostu – IGF-1, czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego – PDGF i fibronektyny) pochodzących prawdopodobnie z aktywowanych makrofagów pęcherzykowych. Podobnie jak w krzemicy komórki te są również źródłem oksydantów.

#### Rozpoznanie

Objawy, podobnie jak w krzemicy, zależą od charakteru i nasilenia zmian w płucach oraz od współwystępowania przewlekłego zapalenia oskrzeli, palenia papierosów (POChP), a w zaawansowanych postaciach – od przewlekłej prąwokomorowej niewydolności serca.

W badaniach czynnościowych możliwe są zaburzenia wentylacji płuc typu restrykcyjnego, obturacyjnego lub mieszanego.

#### Badania radiologiczne

W obrazie RTG płuc pojawiają się okrągłe zaciemnienia, podobnie jak w krzemicy (jest to pylica prosta). Guzki mają średnicę 1-5 mm, są słabo odgraniczone od otoczenia i wykazują „ziarnistą” strukturę (w krzemicy są lepiej odgraniczone i jednorodne). W ok. 20% przypadków guzki mają zwapnienia centralne (w krzemicy rozsiane). W pylicy powikłanej guzki mają średnicę większą od 1 cm i tworzą agregaty zajmujące całe płaty płuc (najczęściej płaty górne). Mają tendencję przybierania formy dysku, widocznego jako kulisty na zdjęciu P-A i wrzecionowy na zdjęciu bocznym, równoległe do szczeliny międzypłatowej. Ich struktura jest zazwyczaj jednorodna, choć czasem tworzą się w nich jamy. Taka zmiana struktury, podobnie jak powiększanie się guza, może występować nawet po zaprzestaniu ekspozycji (w przeciwieństwie do pylicy prostej). Rzadko występują natomiast zwapnienia w obrębie guzów.

#### Obraz histopatologiczny

Zmiany morfologiczne płuc polegają na obecności grudek węglowych i postępującego masywnego włóknienia (PMF). Grudki są zlokalizowane w pobliżu oskrzelików oddechowych, niekiedy również w pobliżu pęcherzyków płuc (u aktualnie pracujących górników). Oskrzeliki w okolicach grudek mogą być poszerzone. Występują również ogniskowa rozedma. W obrębie grudek

węglowych znajdują się makrofagi obładowane pyłem węglowym o różnym zabarwieniu zależnym od składu pyłu. Pomiędzy makrofagami widoczne są włókna retikuliny, natomiast nieobecne są włókna dojrzałego kolagenu. Jest to postać prosta pylicy górników kopalń węgla. Podobne grudki mogą się znajdować również w węzłach chłonnych. Grudki nie są wyczuwalne w tkance, mają zazwyczaj średnicę mniejszą od 1 cm i występują w większości przypadków pylicy.

Masywne zwłóknienie płuc (PMF) również należy do obrazu pylicy górników kopalń węgla, którą określa się jako pylicę powikłaną. Charakteryzuje się ona inną budową morfologiczną: składa się z guzków okrągłych lub gwieździstych o różnej budowie. Część zawiera centralnie umieszczone makrofagi obładowane pyłem oraz kryształki krzemionki otoczone włóknami retikuliny i włóknami szkliwiejącego kolagenu. Inne guzki, wyczuwalne palpacyjnie w tkance, są bardzo podobne do spotykanych w krzemicy i występują jedynie u części chorych na pylicę. Cechą tych guzków jest ich powiększanie się nawet poza granice płatów płucnych oraz występowanie obszarów martwicy w ich centrum. Zlokalizowane są jedno- lub dwustronnie, najczęściej w segmentach tylnych płatów górnych lub szczytowych płatów dolnych. Guzki ulegają powiększeniu, tworząc guzy zajmujące duże obszary płuc, przekraczające nawet granice płatów. Może z nimi współwystępować gruźlica.

## Choroby śródmiąższowe u dzieci

Choroby śródmiąższowe występujące u dzieci tylko w pewnym stopniu wykazują podobieństwo do chorób występujących u dorosłych. W ciągu ostatnich lat zwrócono uwagę na odrębność u dzieci w stosunku do osób dorosłych w zakresie etiologii, patomorfologii, obrazu klinicznego i możliwości terapii. Wiek może mieć wpływ na mechanizm rozwoju tych chorób, a wzrost i rozwój płuc mogą mieć istotne znaczenie dla progresji choroby. Okazało się, że takie podstawowe i uznawane za charakterystyczne cechy chorób śródmiąższowych, jak zapalenie i włóknienie, nie zawsze występują, a czasem proces chorobowy dotyczy bardziej miąższu niż tkanki śródmiąższowej. W tej sytuacji proponowano wprowadzenie odrębnego pojęcia, a mianowicie zespołu choroby śródmiąższowej u dzieci (chILD – *childhood interstitial lung disease syndrome*). Zalicza się do niego choroby obejmujące obszar pęcherzyków płucnych i dy-

stałych dróg oddechowych, w przebiegu których występują dolegliwości ostre lub przewlekłe, najczęściej duszność, restrykcja w badaniu czynnościowym, rozsiane zmiany w badaniach obrazowych i zaburzenia wymiany gazowej, najczęściej pod postacią hipoksemii.

Choroby śródmiąższowe u dzieci charakteryzuje większa różnorodność, lepsze rokowanie oraz lepsza odpowiedź na leczenie.

Genetyczna predyspozycja może mieć znaczenie w ok. 10% przypadków.

### **Epidemiologia chorób śródmiąższowych u dzieci (chILD)**

Niewiele jest doniesień na temat epidemiologii chorób śródmiąższowych u dzieci. W jednym z badań angielskich częstość ich występowania

oceniono na 3,6/1 mln dzieci. Istnieją wycinkowe dane dotyczące wybranych jednostek chorobowych, ale generalnie wydaje się, że problem jest niedoszacowany. Większość informacji pochodzi z opisu pojedynczych przypadków lub serii przypadków. Na choroby śródmiąższowe, zwłaszcza w pierwszych latach życia, częściej chorują chłopcy (stosunek 4:1). Choroby te częściej występują u dzieci najmłodszych, do 30% w pierwszym roku życia. Największym i najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat udziału poszczególnych patologii w ogólnej puli chorób śródmiąższowych u małych dzieci (<2 roku życia) jest wielośrodkowe opracowanie oparte na materiale obejmującym 187 chorych, u których w latach 1999 do 2004 wykonano szeroką diagnostykę, łącznie z biopsją płuc.

Tab. 4. Przyczyny najczęściej występujących chorób śródmiąższowych u dzieci.

Typ	Przykłady
Choroby związane z ekspozycją	Zapalenie płuc z nadwrażliwości Choroby spowodowane ekspozycją na leki, napromienianiem Zespoły aspiracyjne
Choroby układowe	Choroby tkanki łącznej Zapalenie naczyń płucnych: ziarniniak Wegenera, zespół Churga-Strauss, zespół Goodpasture'a Choroby ziarniniakowe: sarkoidoza Choroby metaboliczne: choroba Gauchera, choroba Niemann-Picka, zespół Hermansky'ego-Pudlaka Rodzinna hiperkalcemia z hipokalcurią Histiocytoza z komórek Langerhansa Inne choroby narządowe: celiakia, choroba Crohna, pierwotna marskość żółciowa, przewlekłe zapalenie wątroby Amyloidoza Choroby nerwowo-skinne: stwardnienie guzowate, ataksja-teleangiektazja, nerwiakowłóknikowatość
Choroby przebiegające z zaburzeniem struktury pęcherzyków	Choroby związane z uszkodzeniem nabłonka i pęcherzyków: • infekcje • zaburzenia produkcji surfaktantu • zaburzenia komórek pnia Choroby eozynofilowe płuc Choroby związane z uszkodzeniem naczyń włosowatych: • dysplazja kapilarów pęcherzyków, • hemangiomatoza kapilarów płucnych, • choroby naczyń limfatycznych, • zespół rozlanego krwawienia do pęcherzyków (hemosyderoza) Choroby związane z uszkodzeniem tkanki śródmiąższowej (zaburzenia funkcji miofibroblastów)
Choroby specyficzne dla wieku niemowlęcego	Śródmiąższowa glikogenoza płuc Hiperplazja komórek neuroendokrynych płuc wieku niemowlęcego Przewlekłe zapalenie płuc u noworodków Zaburzenia rozwoju płuc

Śmiertelność w przebiegu chorób śródmiąższowych wynosi ok. 15%.

### Patogeneza chorób śródmiąższowych wieku dziecięcego (chILD)

Choroby śródmiąższowe wieku dziecięcego (chILD), mimo iż występują rzadziej niż u dorosłych, stanowią bardziej złożoną i zróżnicowaną grupę. Oprócz patomechanizmów charakterystycznych dla wieku dojrzalego, pojawiają się procesy typowe dla dzieci, związane bezpośrednio z rozwojem płuc i podłożem genetycznym.

Rokowanie w chorobach śródmiąższowych u dzieci wydaje się być korzystniejsze niż u dorosłych. Przyczyn tego poszukuje się w odmienności odpowiedzi na czynniki środowiskowe oraz w przebiegu procesów gojenia związanych z syntezą kolagenu i ekspresją TGF- $\beta$  w zależności od wieku. Przypuszcza się, że u dzieci bardziej elastyczna odpowiedź na czynniki mitogenne wraz z łatwiejszą regulacją ekspresji TGF- $\beta$  może sprawiać, że prawidłowy proces regeneracji nabłonka przeważa nad nadmiernym wydzieleniem mediatorów stymulujących migrację i proliferację fibroblastów, jak również nad ich przemianą w miofibroblasty. Coraz więcej również wiadomo o etiologii wczesnych zmian w okresie niemowlęcym. Wykazano, że część z nich może mieć podłoże genetyczne. Dotyczy to przede wszystkim mutacji genów białek surfaktantu B i C (SP-B i SP-C) i genu ABACA3. Chociaż w większości przypadków rodzinny występo-

wania nie udaje się udokumentować, to jednak odkrycia te zainicjowały nowe kierunki badań nad patogenезą ILD u dorosłych. Pojedyncze doniesienia opisują znaleziony polimorfizm genów TGF- $\beta$ -1, TNF- $\alpha$ , regionu dla IL-1, enzymu konwertującego angiotensyny i IFN-c.

Wiele obserwacji wskazuje, że proces zapalny wydaje się być najsilniej wyrażony we wczesnym stadium zmian. Jednocześnie zauważa się, że nasilenie reakcji zapalnej nie koreluje bezpośrednio z intensywnością włóknienia. W zmianach z dużą komponentą wytwórczą proces zapalny jest stosunkowo słabo wyrażony. Zrozumienie tych zjawisk tłumaczy w pewnych sytuacjach małą efektywność leczenia glikokortykosteroidami i konieczność sięgnięcia po inne opcje terapeutyczne.

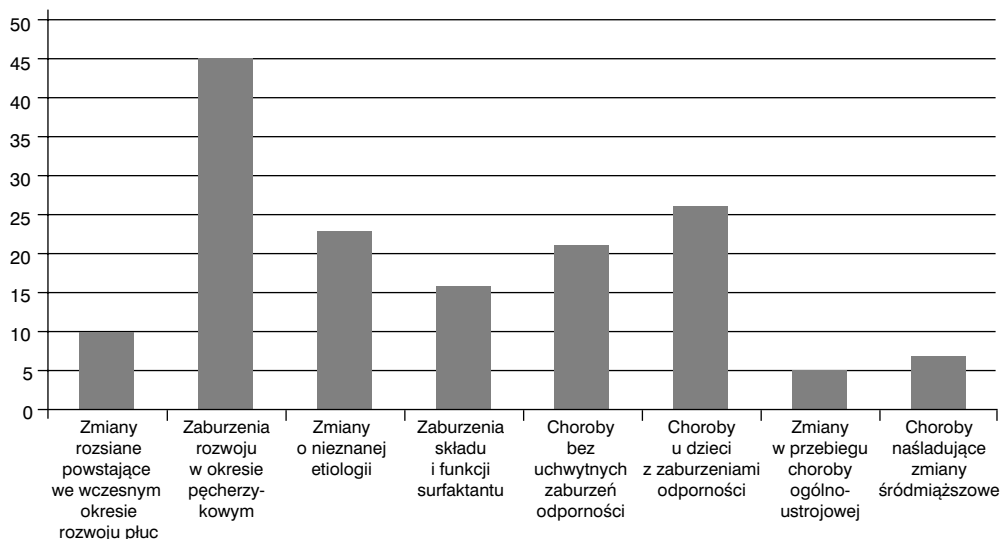
### Postępowanie diagnostyczne w chILD

Rozpoznawanie chorób śródmiąższowych u dzieci jest trudne z uwagi na brak patognomicznych objawów klinicznych, specyficznych testów laboratoryjnych, a także swoistych zmian w badaniach obrazowych.

#### Objawy kliniczne chILD

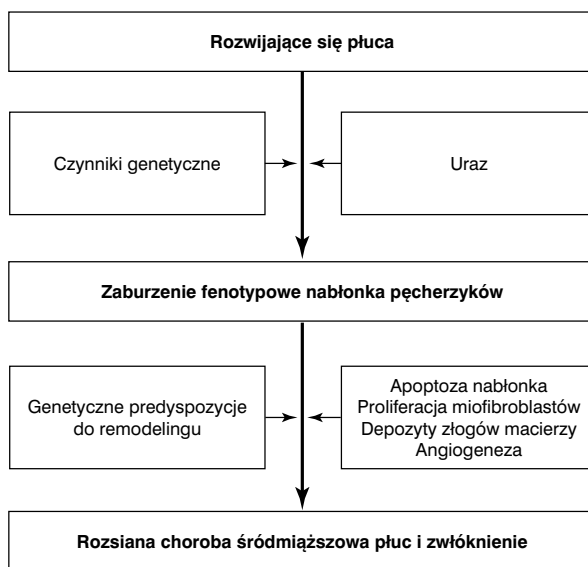
Początek choroby może być ostry lub podstępny, z przewlekłym pojawianiem się objawów w okresie dłuższym niż 1 do 3 miesięcy (w zależności od przyjętych kryteriów).

Najbardziej dramatyczny początek z objawami zagrożenia życia obserwuje się u noworodków i niemowląt. Z kolei podstępny początek choro-



Ryc. 2. Przyczyny chorób śródmiąższowych w oparciu o badanie histopatologiczne (analiza 187 przypadków wg *Deutsch G.H. i wsp. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 176, 1120-1128).





Ryc. 3. Patomechanizmy chILD u dzieci (wg Clement i Eber).

by stwarza ryzyko dużego zaawansowania procesu chorobowego w chwili zgłoszenia się do diagnostyki. Objawy kliniczne są niespecyficzne i obejmują: suchy i nieproduktywny kaszel, łatwą męczliwość, duszność po wysiłku widoczną u małych dzieci po karmieniu, a u dzieci starszych po aktywności fizycznej, w badaniu przedmiotowym – trzeszczenia i drobnobańkowe rżężenia, czasem retrakcja klatki piersiowej. Rzadziej występują takie objawy, jak: gorączka, świszczący oddech, wyniszczenie, ból w klatce piersiowej, upośledzenie wzrostu. W najcięższych przypadkach występuje duszność spoczynkowa, sinica i palce pałczkowate.

#### **Badania dodatkowe w diagnostyce chILD**

W diagnostyce chorób śródmiąższowych u dzieci wykorzystywane są badania nieinwazyjne i inwazyjne. Podstawą wstępnego rozpoznania są badania czynnościowe i obrazowe. Najbardziej charakterystyczny dla chILD jest zespół zaburzeń wentylacji typu restrykcyjnego i hipoksemia bez hiperkapni. Czasem, zwłaszcza u małych dzieci, występują zaburzenia wentylacji typu mieszanego, tj. obturacja z restrykcją oraz wykładniki pułapki powietrza.

W zaawansowanych przypadkach rozwija się nadciśnienie płucne, które początkowo może mieć charakter przemijający i występować w czasie i bezpośrednio po wysiłku.

W obrazie RTG klatki piersiowej najczęściej widoczne są rozsiane zagęszczenia miąższowe o charakterze siateczkowatym, drobnoguzkowym lub mleczonej szyby. Zmiany występują obustronnie. Czasem stwierdza się niewspółmierność kliniczno-radiologiczną, czyli brak zmian radiologicznych mimo jawnych objawów.

Na bardziej precyzyjną ocenę lokalizacji, rozległości i charakteru zmian pozwala tomografia komputerowa. Najczęściej obserwowane zmiany to: obraz szyby mleczonej, guzki, zmiany torbielowate, obszary pułapki powietrza, ogniska zagęszczeń. Są one zlokalizowane nieregularnie lub mają charakter rozsiany. Tomografia komputerowa, podobnie jak u dorosłych, może być pomocna w wyborze miejsca biopsji.

#### **Nieinwazyjne metody diagnostyki chILD**

Patrz Tabela 6 str. 26

#### **Inwazyjne metody diagnostyki ChILD**

Do badań inwazyjnych zalicza się płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe i biopsję płuc. Znaczenie diagnostyczne popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych zależy od grupy chorych (stanu układu immunologicznego – immunokompetencja, niedobór odporności) i typu podejrzewanej patologii. Badanie to ma istotne znaczenie w rozpoznawaniu: aspiracji do dróg oddechowych (makrofagi obciążone lipidami, obecność białek mleka), krwawienia do płuc (makrofagi obciążone hemosyderyną), proteinozy pęcherzykowej,

Tab. 5. Częstość występowania wybranych objawów z uwzględnieniem wieku chorych (wg *Deutsch G.H. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 176, 1120-1128).

Objaw	Dzieci ogółem (n=233)	Dzieci <2 roku życia (n=58)
Kaszel	78%	73%
Tachypnoe/duszność	76%	84%
Upośledzenie rozwoju fizycznego	36%	62%
Gorączka	16%	29%
Sinica	26%	54%
Palce pałeczkowate	16%	9%
Zmiany osłuchowe	47%	57%

Tab. 6. Nieinwazyjne metody diagnostyki chILD.

Metoda	Szczegółowe badania
Badanie serologiczne	Badania w kierunku wybranych zakażeń
Badania immunologiczne	Badania immunologiczne (ANA, ANCA, AGBM Ab) Ocena nadwrażliwości na substancje organiczne Ocena odporności: IgG, IgA, IgM, cytometria
Badania mikrobiologiczne	Posiewy Hodowla
Elektrokardiogram, echokardiogram	
pH metria przelykowa	
Ocena czynności płuc	Ocena saturacji, pulsoksymetria Spirometria Ocena parametrów objętościowych DL <sub>CO</sub> Testy wysiłkowe
Diagnostyka obrazowa	RTG Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości Badanie kontrastowe przelyku z siarczanem baru Ocena stosunku wentylacji do perfuzji w TK

płucnej histiocytozy (komórki Langerhansa z obecnością białka S 100 i CD1a), chorób spi-chrzeniowych (złogi w lizosomach). Według Fana i wsp. u 25% chorych możliwe jest postawienie rozpoznania bez konieczności wykonania biopsji. U pozostałych, stanowiących większość, badanie histopatologiczne biopatu płuc, a więc badanie inwazyjne, jest niezbędne, choć i ono nie zawsze jest diagnostyczne. Metodą z wyboru jest biop-sja z użyciem wideotorakoskopii.

### **Klasyfikacja chorób śródmiąższowych u dzieci**

Klasyfikacja chorób śródmiąższowych u dzie-ci pozostaje przedmiotem dyskusji. Jej zadaniem jest nie tylko uporządkowanie nomenklatury tej grupy chorób, ale przede wszystkim znalezienie wspólnych cech patogenetycznych i możliwości

terapeutycznych. Głównym powodem trudności jest niewielka częstość występowania tych chorób u dzieci i jeszcze mniejsza liczba wykonywanych biopsji płuc mogących dokumentować rozpozna-nie. Wcześniejsze próby usystematyzowania w znacznym stopniu odwzorowywały klasyfika-cjęILD u dorosłych. Jednak ze względu na szereg unikalnych dla wieku rozwojowego pato-mechanismów związanych z podłożem genetycz-nym i nakładanie się procesu chorobowego na organogenezę i dynamiczny okres rozwoju płuc, szczególnie w pierwszych latach życia, zaistnia-ła konieczność wyróżnienia i objęcia klasyfikacją wielu zmian charakterystycznych wyłącznie dla tego okresu życia. Ostatnie propozycje zwracają również uwagę na niejednorodność tych chorób również u dzieci i proponują oddzielną klasyfi-kację dla zmian występujących do ukończenia

drugiego roku życia i występujących w późniejszym okresie. Taka umowna linia podziału ma wskazywać jednocześnie nie tylko na odrębność genezy zmian, ale również możliwości terapeutyczne. Niestety słabością wszystkich proponowanych dotąd klasyfikacji jest, jak już wspomniano, niewielka liczba chorych, u których rozpoznawano i potwierdzano zmiany na podstawie obrazu patomorfologicznego.

W Tabeli 8 przedstawiono klasyfikację chILD u dzieci w wieku do 2 lat. Według autorów klasyfikacji pierwsze cztery kategorie są szczególnie charakterystyczne dla wieku noworodkowego i wczesnoniemowlęcego. U dzieci powyżej drugiego roku życia dominują zmiany, w których udaje się wykryć czynniki odpowiedzialne za ich powstawanie.

Dla dzieci powyżej 2 roku życia najbardziej przejrzysta wydaje się być obecnie klasyfikacja zaproponowana przez Busha i Nicholson (Tab. 9). Jest ona wypadkową wcześniejszych zaleceń opublikowanych przez grupę roboczą ERS (Eur. Respir. J. 2004, 24, 686-697) oraz późniejszych danych biopsyjnych i stanowi próbę pragmatycznego podejścia do diagnostyki chILD, uwzględniając niedostateczną liczbę przypadków i biopsji dokumentujących rozpoznanie. Główną różnicą, w stosunku do dorosłych, jest również praktycznie niewystępowanie

nie u dzieci zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP).

### Leczenie chILD

Wybór terapii zależy od rozpoznania i stąd jest ona różnorodna, niemniej jednak lekami najczęściej stosowanymi są kortykosteroidy systemowe i leki o działaniu immunosupresyjnym. Schematy ich podawania ustalane są empirycznie, bowiem nie ma badań kontrolowanych, które mogłyby być podstawą sformułowania odpowiednich wytycznych. Czas trwania leczenia steroidami zależy od uzyskanej odpowiedzi. Przeciętnie stosuje się wstępną dawkę 2 mg/kg przez 3 do 6 miesięcy. W przypadku poprawy redukcja dawki musi być bardzo ostrożna. Steroidy systemowe podawane są na ogół doustnie, aczkolwiek możliwa jest też droga parenteralna.

U dzieci podejmowane są także próby leczenia innymi lekami o działaniu immunosupresyjnym: hydroksychlorochina, azatiopryna, metotreksat, cyklofosfamid, cyklosporyna, rituksimab, chlorambucil.

U większości chorych wskazana jest także terapia wspomagająca, która obejmuje zmniejszenie ekspozycji na czynniki drażniące i infekcje, zmniejszenie ryzyka zakażeń poprzez szczepienia ochronne, właściwe odżywianie, za-

Tab. 7. Najczęstsze choroby zaliczane do chILD w zależności od wieku.

Niemowłeta	Dzieci
Prawdziwe choroby śródmiąższowe płuc: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedobór białka B surfaktantu</li> <li>• Złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (DIP)</li> <li>• Proteinoza pęcherzykowa (PAP)</li> <li>• Idiopatyczne włóknienie płuc</li> <li>• Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc</li> <li>• Limfocytarne śródmiąższowe zapalenie</li> <li>• Komórkowe śródmiąższowe zapalenie płuc</li> <li>• Przewlekłe zapalenie płuc u niemowląt</li> </ul> Choroby przypominające choroby śródmiąższowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przetrwale tachypnoe u niemowląt/przerost komórek neuroendokrynych</li> <li>• Ostre krwawienie do pęcherzyków płucnych</li> </ul>	Choroby układuowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tkanki łącznej</li> <li>• histocytoza komórek Langerhansa</li> <li>• sarkoidoza</li> <li>• amyloidoza</li> <li>• zespół Goodpasture'a</li> </ul> Związane z zapaleniem naczyń płucnych Choroby naczyń płucnych Choroby płucnych naczyń limfatycznych Nowotwory Choroby metaboliczne Choroby skórno-nerwowe (neurofibromatoza) Związane z chorobami wątroby <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłe aktywne zapalenie wątroby</li> <li>• marskość żółciowa</li> </ul> Związane z chorobami jelit <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba Crohna</li> <li>• wrzodziejące zapalenie jelita grubego</li> </ul> Zespoły aspiracyjne

Tab. 8. Klasyfikacja śródmiąższowych chorób płuc (chILD) u dzieci w wieku 0-2 lata (wg *Deutsch G.H. i wsp. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 176, 1120-1128; 165 sklasyfikowanych przypadków).

**Kategoria/Jednostki chorobowe**

---

**1. Zmiany rozsiane powstające we wczesnym okresie rozwoju płuc (n=11)**

Dysplazja groniasta (n=0)

Wrodzona dysplazja pęcherzykowo-włośniczkowa (n=2)

Dysplazja pęcherzykowo-włośniczkowa z anomalią żył płucnych (n=9)

**2. Zaburzenia rozwoju w okresie pęcherzykowym (n=46)**

Hipoplazja płuc (n=7)

Przewlekła choroba płuc noworodków (dysplazja oskrzelowo-płucna) (n=20)

Związane z zaburzeniami chromosomalnymi (n=15)

Związane z wrodzonymi wadami serca (n=4)

**3. Zmiany o nieznannej etiologii (n=24)**

Śródmiąższowa glikogenoza płuc (n=18)

Hiperplazja komórek neuroendokrynnych płuc wieku niemowlęcego (n=6)

**4. Zaburzenia składu i funkcji surfaktantu (n=18)**

Mutacje genu dla białka SP-B (n=0)

Mutacje genu dla białka SP-C (n=7)

Mutacje genu ABCA3 (n=6)

Choroby o przebiegu zgodnym z zaburzeniami białek surfaktantu (n=5):

- Proteinoza pęcherzyków płucnych (n=2)
- Przewlekłe zapalenie płuc niemowląt (n=1)
- Złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (n=1)
- Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (n=1)

**5. Choroby bez uchwytnych zaburzeń odporności (n=23)**

Zakażenia i zmiany po zakażeniach układu oddechowego (n=17)

Zespoły aspiracyjne (n=3)

Czynniki środowiskowe (*environmental agents*) (n=2):

- Zapalenie płuc z nadwrażliwości (n=2)
- Inhalacja czynników toksycznych (n=0)

Eozynofilowe zapalenie płuc (n=1)

**6. Choroby u dzieci z zaburzeniami odporności (n=28)**

Zakażenia oportunistyczne (n=20)

Zakażenia jatrogenne (n=3)

Choroby związane z przeszczepieniem i odrzuceniem przeszczepu (n=0)

Rozlane uszkodzenie pęcherzyków o nieznannej etiologii (n=5)

**7. Zmiany w przebiegu choroby ogólnoustrojowej (n=6)**

Choroby tkanki łącznej (n=4)

Choroby spichrzeniowe (n=1)

Sarkoidoza (n=0)

Histiocytoza komórek Langerhansa (n=0)

Nacieki nowotworowe (n=1)

**8. Choroby naśladujące zmiany śródmiąższowe (n=9)**

Zmiany naczyniowe w przebiegu nadciśnienia (n=8)

Zastój żylny w przebiegu chorób serca (n=1)

Choroby zaburzające krążenie żyłne (n=0)

Choroby naczyń limfatycznych (n=0)

---

pewnienie wypoczynku i tlenoterapię. U chorych z ciężkim, postępującym, zagrażającym życiu przebiegiem istnieją wskazania do przeszczepienia płuc. W roku 2005 dzieci z chorobami śród-

miąższowymi stanowiły niewielki odsetek w całej grupie dzieci poddanych transplantacji płuc. Odsetki te u dzieci do 1 roku życia i od 1 do 10 roku życia wynosiły odpowiednio 6% i 9,6%.

Tab. 9. Klasyfikacja chorób śródmiąższowych płuc u dzieci (chILD) od 2 do 16 lat (wg *Bush A. i Nicholson A.G. Eur. Respir. Mon. 2009, 46, 319-54*).

---

**Kategoria/Jednostka chorobowe**

---

**1. Choroby śródmiąższowe płuc o znanej etiologii**

Zakażenia lub zmiany inicjowane infekcją  
 Reakcja na czynniki wziewne (toksyczne, pyły organiczne)  
 Reakcje polekowe  
 Zmiany po ekspozycji na promieniowanie jonizujące  
 Choroby nowotworowe  
 Choroby rozrostowe układu chłonnego  
 Choroby genetyczne  
 Zespoły nerwowo-skórne  
 Choroby degeneracyjne

**2. Choroby śródmiąższowe związane z innymi schorzeniami**

Choroby tkanki łącznej  
 Zespoły związane z zapaleniem naczyń płucnych  
 Histiocytoza z komórek Langerhansa  
 Choroby wątroby  
 Choroby jelit (zmiany ziarniniakowe w chorobie Crohna)  
 Zespoły aspiracyjne  
 Choroby nerek (złóćnienie płuc w przewlekłej niewydolności nerek)  
 Niewydolność organów (serca, nerek)  
 Amyloidoza  
 Sarkoidoza  
 Reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHR)  
 Ostry zespół zaburzeń oddychania  
 Zespoły z hipereozynofilią  
 Zespoły zatorowe naczyń płucnych

**3. Pierwotne choroby płuc**

Złączające śródmiąższowe zapalenie płuc (DIP)  
 Limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP)  
 Grudkowe zapalenie oskrzelików (FB) i pokrewne  
 Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP)  
 Zespoły krwawienia pęcherzykowego  
 Zespoły eozynofilowe  
 Zarostowe zapalenie oskrzelików  
 Proteinoza pęcherzyków płucnych  
 Histiocytoza z komórek Langerhansa (typ dorosłych)  
 Choroby naczyń płucnych  
 Choroby naczyń limfatycznych płuc  
 Kamica pęcherzyków płucnych

---

**Wybrane choroby śródmiąższowe u dzieci**

**Reakcja na czynniki zewnętrzne (zapalenie płuc z nadwrażliwością)**

Przyczyną zmian w płucach jest nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna przy ekspozycji na czynniki wziewne, takie jak antygeny ptasie, grzyby lub promieniowce. Postuluje się udział

czynników genetycznych predysponujących do rozwoju takiego typu reakcji. Mimo że etiopatogeneza jest prawie taka sama jak u dorosłych, to zidentyfikowanie czynnika sprawczego może nie być tak jednoznaczne, jak w przypadku narażenia zawodowego (płuco hodowców ptaków, grzybów czy płuco farmera). Ze względu na znany czynnik szkodliwy istnieją potencjalne możliwości diagnostyki nieinwazyjnej i skutecz-

nej terapii polegającej m.in. na unikaniu ekspozycji. Opóźnienie w postawieniu rozpoznania jest często spowodowane obrazem klinicznym przypominającym astmę. Dopiero brak odpowiedzi na leczenie przeciwastmatyczne zwraca uwagę na możliwość innego rozpoznania. Zmiany na zdjęciu przeglądowym klatki piersiowej zlokalizowane w górnych lub środkowych polach płucnych są częste. W tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT) charakterystyczny jest obraz mleczonej szyby. Obecność swoistych precypityn w klasie IgG pomaga w ustaleniu rozpoznania, jednak mogą się one pojawiać również u dzieci narażonych na ekspozycję na

badane czynniki, bez wpływu na przebieg choroby.

Rozpoznanie ustala się na podstawie spełnienia dwóch kryteriów większych (objawy, obecność precypityn zgodnych z narażeniem w wywiadzie, zmiany w BAL, potwierdzenie w badaniu radiologicznym, biopsja płuc, powrót objawów po ekspozycji) i jednego z czterech mniejszych (trzeszczenia, zaburzona pojemność dyfuzyjna płuc, hipoksemia po wysiłku, zmiany obturacyjne).

Rokowanie jest dobre, a wczesne wykrycie i eliminacja antygenów z otoczenia oraz leczenie glikokortykosteroidami może prowadzić do całkowitego wyzdrowienia.

Tab. 10. Przykłady opcji swoistej terapii wybranych chorób śródmiąższowych (wg *Dinwiddie R., Paediatr. Respir. Rev. 2004, 5, 108-115*).

Choroba	Leczenie
Zakażenie wirusem CMV i EBV	gancyclowir foskarnet
Limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc Choroby reumatyczne	glikokortykosteroidy glikokortykosteroidy, w tym puls cyklofosfamid, azatiopryna plazmafereza
Limfangiomatoza	cyklofosfamid etopozyd
Ziarniniak Wegenera	glikokortykosteroidy i cyklofosfamid chlorambucil, cyklosporyna, metotreksat dożylnie immunoglobuliny
Histiocytoza	profilaktyka – trimetoprim hydroksychlorochina d-penicylamina etopozyd, cyklosporyna, metotreksat, winkrystyna, glikokortykosteroidy, chlorambucil napromienianie interferon alfa
Sarkoidoza	glikokortykosteroidy hydroksychlorochina
Proteinoza pęcherzykowa	przeszczep płuc u niemowląt BAL GM CSF
Nawracające aspiracje	antagoniści receptora H2 inhibitory pompy protonowej domperidone niska dawka erytromycyny leczenie chirurgiczne
Zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych	glikokortykosteroidy systemowe glikokortykosteroidy wziewne
Hemosyderoza	glikokortykosteroidy systemowe glikokortykosteroidy wziewne

## Zakażenia lub zmiany zainicjowane przez infekcję

Zakażenia układu oddechowego u dzieci są często wiązane ze zmianami śródmiąższowymi. Wirusami, które najczęściej kojarzy się z tego rodzaju zmianami, są adenowirusy, wirus Epsteina-Barr, cytomegalowirusy, wirusy RS i grypy, natomiast pośród bakterii to najczęściej *Mycoplasma pneumoniae* i *Legionella pneumophila*, a pośród grzybów *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*). Jednak mimo dowodów na przebycie lub współistnienie zakażenia ze zmianami śródmiąższowymi, związek przyczynowo-skutkowy przez wielu badaczy jest kwestionowany, natomiast wpływ zakażenia na zaostření przebiegu choroby został potwierdzony.

## Zespoły aspiracyjne

Występują w związku z obecnością refluku żołądkowo-przełykowego, przetoki przełykowo-tchawiczej i zaburzeń połykania (rozszczep podniebienia, choroby neurologiczne). Wymagają różnicowania z zaburzeniami syntezy białek surfaktantu. Rozstrzygającymi badaniami są bronchoskopia z BAL, pH-metria i badania białek surfaktantu. Stosunkowo swoistym wskaźnikiem zmian aspiracyjnych jest obecność w BAL makroflagów zawierających duże ilości lipidów.

## Proteinoza pęcherzyków płucnych (PAP)

U dzieci występuje rzadko. Wyróżnia się postać pierwotną o nieznaney etiologii i wtórną, gdzie do rozwoju zmian dochodzi w przebiegu innych chorób (układu krwiotwórczego, nowotworowych, metabolicznych, zaburzeń receptora GM-CSF, agammaglobulinemii, niedoborów odporności). Obecnie rozpoznanie postaci pierwotnej, grupującej wcześniej wiele obecnie już zidentyfikowanych patologii (m.in. zaburzenia budowy białek SP-B, SP-C, ABCA3), ulega ograniczeniu. Charakterystyczne zmiany histopatologiczne związane są z gromadzeniem się w świetle pęcherzyków płucnych amorficznych złogów białek. Ze względu na zróżnicowane podłoże może występować w każdym wieku. Badanie radiologiczne klatki piersiowej może ujawniać zmiany w okolicach przywnękowych i dolnych polach płucnych, w HRCT stwierdza się obraz mlecznej szyby lub, w przypadkach o dłuższym przebiegu, obraz kamienia brukowego. Badaniem o decydującej wartości diagnostycznej jest zazwyczaj BAL. W materiale pozyskanym podczas płukania, który ma charakterystyczną mleczno-białą barwę, stwierdza się nierozpusz-

czalne w wodzie związki lipidowo-białkowe PAS-dodatnie.

Rokowanie jest zróżnicowane, w zależności od patogenezы zmian. Płukanie pęcherzykowe jest stosowane wielokrotnie w celu ewakuacji zalegającej w pęcherzykach substancji i poprawy wymiany gazowej. Po przeszczepieniach płuc w postaciach związanych z nieprawidłowym metabolizmem białek może dochodzić do nawrotów choroby.

## Hemosyderoza płuc

Przyczyną choroby są nawracające krwawienia pęcherzykowe. W samoistnej postaci choroby etiopatogeneza zmian nie została dotąd poznana. W postaci wtórnej, do nawracających krwawień pęcherzykowych może dochodzić w szeregu chorób systemowych, takich jak: ziarniniak Wegenera, nekrotyzujące zapalenie naczyń, mieszane choroby tkanki łącznej, zespół Behçeta, choroba Schoenleina-Henocha, zespół Goodpasture'a, kłębuszkowe zapalenia nerek (z lub bez tworzenia kompleksów). Klasycznym objawem jest krwioplucie, jednak u dzieci czasami jedyną manifestacją może być niedokrwistość z niedoboru żelaza. Obecnie krytycznie podchodzi się do rozpoznania zespołu Heinera (obecność przeciwciał IgD przeciwko białkom mleka krowiego) jako jednej z przyczyn hemosyderozy płuc, jak również do stosowania diety bezmlecznej. Rozpoznanie można ustalić na podstawie: obecności w obrazie radiologicznym obustronnych zmian w środkowych i dolnych polach płuc o typie wypełnienia pęcherzyków płucnych, ustępujących po 1-2 tygodniach od epizodu krwawienia, zmian w HRCT oraz obecności syderoblastów w BAL i biopsji.

W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy i hydroksychlorochinę, z sugestią zaprzestania leczenia podtrzymującego po uzyskaniu 2-3-letniej remisji.

## Hiperplazja komórek neuroendokrynych wieku niemowlęcego (NEHI)

Choroba charakteryzuje się przetrwałym tachypnoe w okresie niemowlęcym, co często pozostaje synonimem rozpoznania. Ponadto stwierdza się trzeszczenia i hipoksemię. Uważa się, że istotą zmian jest brak regresji komórek układu neuroendokrynnego płuc (PNEC), którego zadaniem w życiu płodowym jest prawdopodobnie stymulacja rozwoju i różnicowania się struktur płuc. Znaczenie hiperplazji komórek neuroendokrynnych, specjalizujących się m.in.

w syntezie amin biogennych (serotonina) i neuropeptydów (bombezyna), dla obrazu klinicznego dalej pozostaje przedmiotem badań. Oprócz badań obrazowych dla rozpoznania podstawowe znaczenie ma badanie histopatologiczne, w którym stwierdza się zwiększony odsetek komórek zawierających bombezynę. Rokowanie jest dobre, a stosowanie glikokortykosteroidów nie zmienia przebiegu choroby.

### **Śródmiąższowa glikogenoza płuc**

Cechą charakterystyczną obrazu histopatologicznego w tej chorobie jest obecność prymitywnych komórek mezenchymalnych obładowanych złogami glikogenu. Proces ten jest ograniczony jedynie do płuc i poza nimi nie obserwuje się zmian w metabolizmie glikogenu lub jego depozytów. Pierwsze objawy występują wcześniej i być może w części przypadków rozpoznanie to było utożsamiane z przewlekłym zapaleniem płuc u niemowląt. Rokowanie jest dobre, a leczenie polega na podawaniu glikokortykosteroidów.

### **Zaburzenia syntezy białek surfaktantu**

Jest to grupa chorób manifestujących się zazwyczaj wkrótce po urodzeniu. Spośród czterech białek surfaktantu wykazano, że SP-B oraz SP-C mogą brać udział w patogenezie ILD. Poza tym znaczenie mają mutacje genów biorących udział w regulacji syntezy. Niedobór SP-B jest dziedziczony w sposób autosomalny recesywny. Złe rokowanie, które obserwowano początkowo, wraz z odkryciem nowych częściowych postaci niedoborów, uległo poprawie. Badana jest także rola zaburzenia syntezy i regulacji tworzenia białek surfaktantu w patogenezie chorób obserwowanych u dorosłych. Niedobór SP-C dziedziczy się autosomalnie dominująco, ze zróżnicowaną penetracją, dlatego objawy mogą występować w różnym wieku. Rokowanie jest niepewne i może być niepomysłne nawet w wieku dziecięcym. Mutacje genu ABCA3 związanego z transportem wielu substancji przez błony biologiczne, w tym z zaburzeniami metabolizmu surfaktantu, są rzadkim schorzeniem o niepomysłnym rokowaniu.

### **Sarkoidoza**

Sarkoidoza rzadko występuje u dzieci. Jest chorobą ogólnoustrojową, polega na tworzeniu się zmian ziarniniakowych w wielu narządach, w tym w płucach. U dzieci do zmian w płucach dochodzi zazwyczaj po ukończeniu 5 roku życia. Stadia radiologiczne zaawansowania procesu w klatce piersiowej rozpoczynają się powiększeniem węzłów chłonnych płuc i śródpiersia, się-

gając stadium IV wykazującego cechy zwłóknienia płuc. Typowy obraz w HRCT, oprócz powiększenia węzłów chłonnych, obejmuje guzki układające się wzdłuż pęczków oskrzelowo-naczyniowych, szczelin międzypłatowych i podopłucnowo. Rozpoznanie polega na zestawieniu obrazu klinicznego z badaniami dodatkowymi: wskaźników zapalenia, wzrostu stężenia enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), podwyższonego stężenia wapnia w surowicy i moczu, stężenia rozpuszczalnego receptora IL-2, zwiększonego odsetka komórek CD4, obniżenia zdolności dyfuzyjnej płuc. Badanie histopatologiczne węzłów chłonnych (mediastinoskopia, torakoskopia, biopsja transbronchialna) lub pobranego wycinka z płuc uwidacznia nieserowaciejące ziarniniaki, które mogą występować także w gruźlicy, mykobakteriozach, grzybicy czy berylozie. Wprowadzenie leczenia ze względu na duży odsetek samowyleczeń powinno być rozważne.

### **Nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP) oraz zluszczone się śródmiąższowe zapalenie płuc (DIP)**

Zmiany morfologiczne i kryteria diagnostyczne w obu chorobach są zbliżone u dorosłych i dzieci.

### **Kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (COP)**

COP zostało opisane jako odrębna jednostka chorobowa u dzieci, częściej opisywano je natomiast w związku z rozpoznaniem innych chorób, jak: astma, zakażenia układu oddechowego, choroby autoimmunizacyjne, reakcje polekowe, np. po stosowaniu leków przeciwnowotworowych lub po przeszczepach szpiku. Odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami jest bardzo dobra.

### **Podsumowanie**

Choroby śródmiąższowe zarówno u dorosłych, jak i dzieci stanowią istotny problem kliniczny. Bardzo często zostają późno rozpoznane. Etiologia na ogół jest nieznaną, co ogranicza możliwości leczenia. Większość z nich prowadzi do zwłóknienia miąższu płucnego i trwałego inwalidztwa oddechowego, przyczyniając się do przedwczesnych zgonów. W wielu chorobach śródmiąższowych tylko wczesne rozpoznanie daje szansę na powstrzymanie procesu chorobowego, dlatego tak ważna jest znajomość czynników ryzyka, patogenety oraz podstawowych zasad postępowania diagnostycznego.