

Zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc

*Violetta Matkowska¹, Ewa Jankowska¹, Marek Marciniak², Konrad Pawełczyk², Sylwia Robak³

¹ Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc, Oddział V A

Ordynator Oddziału: dr n. med. Ewa Jankowska

² Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii, Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej

Kierownik Wrocławskiego Ośrodka Torakochirurgii: prof. dr n. med. Jerzy Kołodziej

³ Dolnośląskie Centrum Onkologii, Oddział Radioterapii Ginekologicznej II

Ordynator Oddziału: lek. med. Jacek Cwynar

BRONCHIOLITIS OBLITERANS ORGANIZING PNEUMONIA

Summary

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) was first described in 1985 by Epler. BOOP is an idiopathic inflammatory disease, sometimes caused by viruses, bacteria, fungus, drugs or chest radiotherapy.

The main symptoms are dry cough, fever, weight loss and effort dyspnoea – rarely hemoptysis. In its course the disease usually resembles a flu infection of medium intensification which lasts a few weeks.

In diagnostics the most useful examinations are lung x-rays and chest high-resolution computer tomography. However, confirmed diagnosis can be done on the basis of histopathological tests of lung biopsy specimen – in the lumen of terminal bronchioles and alveoli the mass of the connective tissue composed of fibroblasts and mononuclear cells, in the maintenance of pulmonary parenchyma, is detected.

In the usual treatment corticosteroids are applied for one year, the treatment can be shortened to six months in the case of some patients. In steroid-resistant cases cytostatics are applied. Most often, there is a fast clinical amelioration, however, among some patients rapid progress of the disease, leading even to death, can be observed.

Patients with solitary pneumonic involvement who have had the lesion surgically removed do not need additional prednisone treatment. Complete remission is achieved in 60-80% of the patients.

The disease recurrence takes place relatively frequently, especially when the treatment is too short or the drug doses are reduced too early. Then, it is treated with steroids.

Key words: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, lungs x-ray, chest computer tomography, steroidotherapy

Zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc nazywane w skrócie BOOP opisał w 1985 r. Epler (1). BOOP jest chorobą zapalną, obejmującą jednocześnie oskrzeliki końcowe i pęcherzyki płucne o charakterystycznym obrazie patomorfologicznym (3, 4, 12).

U chorych z BOOP w obrazie histologicznym stwierdza się następujące zmiany:

- światło oskrzelików końcowych i oddechowych wypełnione jest przez poliploidalne masy łącznotkankowe złożone z bogatej w fibroblasty i komórki jednojądrowe tkanki przypominającej ziarninę;
- zmiany rozprzestrzeniają się w obrębie przewodów pęcherzykowych oraz pęcherzyków płucnych i powodują organizowanie się zmian w płucu;
- w naciekach stwierdza się obecność pobudzonych komórek jednojądrzastych, makrofagów z jasną, piankową cytoplazmą oraz pneumocytów II typu;

– widoczna jest zachowana struktura mięszu płucnego.

BOOP najczęściej jest chorobą idiopatyczną, tzw. samoistną postacią BOOP(1).

Ponadto może być spowodowana przez:

- czynniki infekcyjne, takie jak: wirusy (wirus grypy (5), wirus cytomegalii), grzyby (*Cryptococcus* i *Pneumocystis carini*), pasożyty, *Chlamydie* i *Mycoplasma pneumoniae*;
- leki (6): antybiotyki (np. cefalosporyny), amidaron (7), karbamazepinę, metotreksat, sole złota, fenytoinę, kokainę, l-tryptofan, bleomycynę.

Może również współistnieć ze zmianami w płucach w przebiegu chorób reumatycznych i układowych tkanki łącznej, jak np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjogrena, zapalenie skórno-mięśniowe (8), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Może występować u chorych z zaburzeniami odpornościowymi (9), z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, zespołem mielodysplastycznym, przewlekłym zapaleniem tarczycy, poalkoholową marskością wątroby, pierwotną marskością wątroby, zakażeniem HIV (10), w okresie immunosupresji (po przeszczepach szpiku kostnego (11, 12, 13), płuc, nerek). Ponadto może być wywołana przez radioterapię (14, 15, 16), czynniki środowiskowe (dym, pleśń *Penicillium*).

BOOP występuje równie często u kobiet i mężczyzn w wieku 0-70 r.ż. i najczęściej między 50-60 r.ż.

OBJAWY

Głównymi objawami BOOP są suchy kaszel, gorączka, utrata wagi ciała, duszność wysiłkowa. Rzadko występuje krwioplucie (17, 18). Zwykle przebiegiem przypomina infekcję grypopodobną o umiarkowanym nasileniu, trwająca kilka tygodni.

Niekiedy zdarzają się postaci o ostrym początku z objawami niewydolności oddechowej. To szybko postępujące BOOP – prowadzące czasami do zgonu – obserwuje się u niewielu pacjentów (19, 20). Badaniem przedmiotowym – osłuchowo u ok.70% chorych stwierdza się trzeszczenia nad płucami, natomiast nie obserwuje się palców pałeczkowatych. W badaniach laboratoryjnych z odchylen od normy zwraca uwagę przyspieszony odczyn opadania krwinek, podwyższony poziom białka CRP i leukocytów (przy ich prawidłowym rozmazie).

W badaniu gazometrycznym obserwuje się hipoksemię. Badania czynnościowe płuc wykazują najczęściej upośledzenie wentylacji typu restrykcyjnego, ale istnieją też pacjenci z zachowaną prawidłową funkcją czynności płuc. Pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO) jest zmniejszona prawie u wszystkich chorych (1, 21, 22, 23). Płukanie oskrzelików-pęcherzykowe (BAL) ma znaczenie pomocnicze dla rozpoznania samoistnego BOOP – cechuje się wzrostem limfocytów z obniżeniem stosunku CD4\CD8 (24) oraz wzrostem granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych (21, 25).

Wynik ten nie jest charakterystyczny tylko dla BOOP. Występuje też w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych, w przebiegu pylic nieorganicznych, w polekowym zwłóknieniu płuc oraz u chorych zakażonych wirusem HIV.

W obrazie radiologicznym płuc widoczne są następujące typy zmian (26, 27):

1. jednostronne (5, 28) lub obustronne zacienienia gruboplamiste bez tendencji do zajmowania określonych pól płucnych;
2. drobnoguzkowe, smugowate, rozsiane zmiany śródmiąższowe;
3. pojedyncze guzki (29) wzdłuż pęczków naczyniowo-oskrzelowych. Obraz ten przypomina raka płuca;
4. rzadko większe guzy (pojedyncze lub mnogie), pogrubienie opłucnej, płyn w jamie opłucnej.

Znacznie bardziej czuła i specyficzna od konwencjonalnego badania radiologicznego klatki piersiowej jest tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT) (30). U 90% chorych zmiany lokalizują się okołoskrzelowo, rza-

dziej podopłucnowo, częściej w dolnych płatach. W obrazie zagęszczeń widoczne są cylindryczne rozstrzenie oskrzeli oraz obraz „szkła mlecznego” z bronchogramem powietrznym. Badanie płuc za pomocą TK u chorych z BOOP pozwala na lepszą ocenę charakteru i rozmieszczenie zmian, ale nie jest tak charakterystyczne, jak konwencjonalne zdjęcie radiologiczne płuc (1, 21, 23, 31, 32).

Z uwagi na podobieństwo objawów klinicznych i radiologicznych BOOP różnicujemy z:

- odoskrzelowym zapaleniem płuc;
- śródmiąższowym włóknieniem płuc;
- ziarniniakiem Wegenera;
- gruźlicą;
- berylozą;
- nowotworami;
- toczniem układowym trzewnym;
- guzkowym zapaleniem tętnic;
- zespołem Sjogrena;
- zarostowym zapaleniem oskrzelików (BO).

Jakkolwiek na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i wyników badań dodatkowych – w tym w szczególności badań obrazowych klatki piersiowej – można podejrzewać BOOP, to jednak metodą potwierdzającą rozpoznanie jest badanie histologiczne wycinka płuca ze zmianami patologicznymi. Materiał uzyskuje się poprzez otwartą biopsję płuc, wideotorakoskopię lub biopsję przezoskrzelową tkanki płucnej (33).

LECZENIE

W leczeniu stosuje się przede wszystkim kortykosterydy w dawce 1 mg/kg mc/dobę przez 1-3 miesiące, następnie powoli redukuje się dawkę do 10-20 mg/dobę. Całość leczenia powinna trwać do 12 miesięcy. W niektórych przypadkach leczenie można skrócić do 6 miesięcy. Całkowitą remisję uzyskuje się u 60-80% chorych. U niektórych pacjentów bez całkowitej remisji trwale utrzymuje się zaburzenie czynności płuc. Przy braku poprawy w leczeniu stosuje się cyklofosfamid (34) w dawce 1-2 mg/kg mc/dobę, zwracając szczególną uwagę na poziom leukocytów (1, 21, 34, 35, 36). Pacjenci z ogniskową guzowatą postacią BOOP, u których usunięto operacyjnie zmianę nie wymagają uzupełniającego leczenia prednizonem (23). Niektórzy chorzy kwalifikują się do przewlekłego leczenia małymi dawkami sterydów celem uniknięcia nawrotów.

Zazwyczaj osiąga się szybką poprawę kliniczną. U niewielkiego odsetka pacjentów występuje szybko postępująca BOOP prowadząca nawet do zgonu (19, 20). Ponadto gorszą odpowiedź na leczenie obserwuje się u tych chorych, u których w obrazie radiologicznym płuc dominują zmiany śródmiąższowe rozsiane (1, 22, 23, 36). Nawroty choroby są dość częste, szczególnie przy zbyt szybkim obniżaniu dawki sterydów lub zbyt krótkim czasie leczenia. W przypadku wystąpienia nawrotu ponownie stosuje się leczenie kortykosterydami w tej samej dawce. □

Piśmiennictwo

1. Epler GR, Colby TV, McLoud TC et al.: Broncholitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 1985; 312 (3):152-158.
2. Nagai S, Kitaichi M, Izumi T: Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneu-

- monia. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4 (5):256-260. **3.** Epler GR: Heterogeneity of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4 (2): 93-97. **4.** Epler GR: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161 (2):158-164. **5.** Peramaki E, Salmi I, Kava T et al.: Unilateral bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and bronchoalveolar lavage neutrophilia in a patient with parainfluenza 3 virus infection. *Respir Med* 1991; 85 (2):159-161. **6.** Epler GR: Drug-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25 (1): 89-94. **7.** Oren S, Turkot S, London D et al.: Amniodarone-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP). *Respir Med* 1996; 90 (3): 167-169. **8.** Knoell KA, Hook M, Grice DP, Hendrix JD Jr: Dermatomyositis associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP). *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (2Pt-2): 328-330. **9.** Biehn SE, Kirk D, Rivera MP et al.: Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after rituximab therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol* 2006; 24 (4): 234-237. **10.** Khater FJ, Moorman JP, Myers JW et al.: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as a manifestation of AIDS: case report and literature review. *J Infect* 2004; 49 (2): 159-164. **11.** Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S: Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (7): 749-759. **12.** Soubani AO, Uberti JP: Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007; 29 (5): 1007-1019. **13.** Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ: Bronchiolitis obliterans after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 2009; 302 (3): 306-14. **14.** Katayama N, Sato S, Katsui K et al. Analysis of factor associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (4):1049-54. **15.** Majori M, Poletti V, Curti A et al.: Bronchoalveolar lavage in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia primed by radiation therapy to the breast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (2Pt1): 239-44. **16.** Takigawa N, Segawa Y, Saeki T et al.: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (3): 751-5. **17.** Mroz BJ, Sexauer WP, Meade A, Balsara G: Hemoptysis as the presenting symptom in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1997; 111 (6): 1775-1778. **18.** Oymak FS, Demirbas HM, Mavili E et al.: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005; 72 (3): 254-62. **19.** Cohen AJ, Kino TE, Downey GP: Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (6):1670-1675. **20.** Nizami IY, Kissner DG, Visscher DW, Dubaybo BA: Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. An acute and life-threatening syndrome. *Chest* 1995; 108 (1): 271-277. **21.** Costabel U, Teschler H, Schoenfeld B et al.: BOOP in Europe. *Chest* 1992; 102 (1Suppl): 14 S-20S. **22.** Epler GR: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 1992;102(1suppl):2S-6S. **23.** Meleniewska-Maciszewska A, Korzeniowska-Koseła M, Wesolowski S et al.: Zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się śródmiąższowym zapaleniem płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 1997; 65 (3-4): 211-219. **24.** Costabel U, Teschler H, Guzman J: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP):the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1992; 5 (7): 791-7. **25.** Poletti V, Cazzatos S, Minicuci N et al.: The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9 (12): 2513-2516. **26.** Muller NL, Guerry-Force ML, Staples CA et al.:Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia: clinical, functional and radiologic findings. *Radiology* 1987; 162 (1Pt1): 151-6. **27.** Bartter T, Irwin RS, Nash G et al.: Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch Intern Med* 1989; 149 (2): 273-9. **28.** Kanwar BA, Shehan CJ, Cambell JC et al.: A case of unilateral bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Nebr Med J* 1996; 81 (5): 149-151. **29.** Murphy J, Schnyder P, Herold C, Flower C. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia simulating bronchial carcinoma. *Eur Radiol* 1998;8(7):1165-1169. **30.** Murphy JM, Schnyder P, Verschakelen J et al.: Linear opacities on HRCT in bronchiolitis obliterans organising pneumonia. *Eur Radiol* 1999; 9 (9): 1813-7. **31.** Akira M, Yamamoto S, Sakatari M: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia manifesting as multiple large nodules or masses. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170 (2): 291-295. **32.** Froudarakis M, Bouros D, Loire R, Valasiadou K: BOOP presenting with haemoptysis and multiple cavitory nodules. *Eur Respir J* 1995; 8 (11): 1972-1974. **33.** Azzam ZS, Bentur L, Rubin AH, Ben-Izhak O, Alroy G. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Diagnosis by transbronchial biopsy. *Chest* 1993;104(6):1899-901. **34.** Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM: Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1997; 91 (3): 175-177. **35.** King TE, Mortenson RL: Cryptogenic Organizing Pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992; 102 (1 suppl): 8S-13S. **36.** Nagai S, Izumi T: Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2 (5): 419-4

nadesłano: 26.10.2010
zaakceptowano do druku: 23.11.2010

Adres do korespondencji:
*Violetta Matkowska
Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu, Oddział VA
ul. Grabiszewska 105, 53-439 Wrocław
tel. (71) 334-96-67
e-mail: radgin2@dco.com.pl