

©Borgis

*Jan Kuś

Śródmiąższowe choroby płuc – podstawowa klasyfikacja i zarys postępowania diagnostycznego

Interstitial lung diseases – classification and diagnostic approach

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

Streszczenie

Śródmiąższowe choroby płuc są niejednorodną grupą chorób których proces patologiczny zajmuje przestrzeń między błoną podstawną nabłonka pęcherzyków płucnych a śród błonką kapilarów płucnych. Wspólną cechą chorób śródmiąższowych jest to, że dają obraz zmian rozsianych w badaniu radiologicznym płuc, powodują zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego i upośledzają dyfuzję tlenu z pęcherzyków płucnych do krwi. Przyczyną choroby śródmiąższowej płuc może być narażenie środowiskowe na pyły mineralne, np. krzemionkę w pylicy krzemowej czy azbest w azbestozie. Narażenie na wziewne antygeny, głównie organiczne może powodować alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. Zmiany śródmiąższowe w płucach mogą mieć charakter wtórny do innych chorób, np. chorób układowych tkanki łącznej. Większość z nich ma jednak etiologię nieznaną jak idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc czy sarkoidoza. W artykule podano aktualną klasyfikację chorób śródmiąższowych płuc oraz podano podstawowe informacje na temat ich rozpoznawania.

Słowa kluczowe: śródmiąższowe choroby płuc, klasyfikacja, rozpoznawanie

Summary

Interstitial lung diseases are heterogenous group of disorders. The main pathology of interstitial lung diseases is located in the lung parenchyma but airspace of alveoli and bronchioli is also affected. The common feature of all interstitial lung diseases is the disseminated pattern of interstitial or airspace opacifications in the lung on chest x-ray and restrictive pattern and reduced diffusing capacity in lung function tests. Some interstitial lung diseases are caused by the environmental exposure to various mineral dusts, for example crystalline silicon dioxide can cause silicosis and fibers of asbestos can cause asbestosis. Various agents, most often organic dusts may induce allergic alveolitis. Interstitial lung disease may be the result of lung involvement in connective tissue disorders, but the majority are of unknown etiology for example idiopathic interstitial pneumonias or sarcoidosis. The modern classification of these diseases and diagnostic approach is presented.

Key words: interstitial lung diseases, classification, diagnosis

Śródmiąższowe choroby płuc są niejednorodną grupą chorób, często o nieznannej etiologii, w których podstawowy proces patologiczny zajmuje przestrzeń między błoną podstawną nabłonka pęcherzyków płucnych a śród błonką kapilarów płucnych. Proces chorobowy nie jest zwykle ograniczony do tej przestrzeni. Bardzo często zmiany chorobowe zajmują drobne drogi oddechowe i pęcherzyki płucne, które są wypełnione wysiękiem zawierającym humoralne i morfotyczne elementy stanu zapalnego (1). Umieszczenie zmian patologicznych ma decydujący wpływ na zaburzenia czynnościowe i objawy w śródmiąższowych chorobach płuc, do których należą cechy restrykcji, czyli zmniejszenie objętości płuc, upośledzenie dyfuzji tlenu

z pęcherzyków płucnych do krwi i zmniejszenie podatności płuc (2).

Podstawowym subiektywnym objawem w chorobach śródmiąższowych jest duszność. Istnieje szereg klasyfikacji chorób śródmiąższowych płuc, z których najbardziej zwięzła i przejrzysta jest klasyfikacja zaproponowana przez międzynarodową grupę ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej – ATS (*American Thoracic Society*) i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego – ERS (*European Respiratory Society*) (3).

Klasyfikacja ta wyróżnia cztery podstawowe grupy chorób:

1. choroby śródmiąższowe płuc o znanej etiologii,

2. idiopatyczne zapalenia śródmiąższowe płuc,
3. choroby ziarniniakowe płuc,
4. inne, rzadkie, dobrze scharakteryzowane śródmiąższowe choroby płuc.

Do grupy chorób śródmiąższowych o znanej etiologii są zaliczane choroby powstałe w wyniku narażenia środowiskowego jak azbestoza, beryloza, zmiany śródmiąższowe **wywołane działaniem leków lub napromienianiem** okolic klatki piersiowej z powodu **chorób rozrostowych** (rak płuca, ziarnica złośliwa, rak piersi) oraz **rozsiane zmiany w płucach towarzyszące chorobom tkanki łącznej**.

Grupę drugą stanowią idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc. Podział tej grupy na poszczególne typy zapaleń śródmiąższowych został zaproponowany przez patologów na podstawie badań mikroskopowych wycinków płuc. Podział ten został przyjęty przez klinicystów i opublikowany w postaci interdyscyplinarnego, międzynarodowego konsensusu, którego ważnym osiągnięciem jest uporządkowanie nazewnictwa idiopatycznych, śródmiąższowych zapaleń płuc (3). Od nazw angielskich poszczególnych typów zapaleń śródmiąższowych utworzono skróty, które są powszechnie używane w piśmiennictwie anglosaskim, jak również w publikacjach w innych językach. Przyjęcie jednolitych skrótów angielskich w piśmiennictwie międzynarodowym i polskim pozwala uniknąć dowolności nazewnictwa, nieścisłości i pomyłek. Podział zaproponowany przez międzynarodową grupę ekspertów, pomimo pewnych kontrowersji jest aktualny do dziś (4, 5). W grupie idiopatycznych zapaleń śródmiąższowych płuc wyróżnia się dwie podgrupy. Są to: zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc – UIP (ang. *usual interstitial pneumonia*), które stanowi 47-64% zapaleń śródmiąższowych oraz podgrupa zapaleń śródmiąższowych innych niż zwykłe śródmiąższowe zapalenie. W podgrupie drugiej wyróżnia się nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc – NSIP (ang. *nonspecific interstitial pneumonia*), organizujące zapalenie płuc OP (ang. *organizing pneumonia*), limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc – LIP (ang. *lymphocytic interstitial pneumonia*), ostre śródmiąższowe zapalenie płuc – AIP (ang. *acute interstitial pneumonia*), złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc – DIP (ang. *desquamative interstitial pneumonia*) oraz zapalenie oskrzelików z cechami choroby śródmiąższowej – RB-ILD (ang. *respiratory bronchiolitis interstitial lung disease*).

Grupę trzecią stanowią choroby ziarniniakowe, których przykładem jest sarkoidoza i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

W grupie czwartej mieszczą się różne rzadkie choroby, takie jak postać płucna histiocytozy X (histiocytoza z komórek Langerhansa), limfangioleiomiomatoza, lipoproteinoza pęcherzyków płucnych, zmiany płucne w przebiegu nerwiakowłóknikowości (*neurofibromatosis*).

Podstawowe postępowanie diagnostyczne u chorych podejrzanych o chorobę śródmiąższową powinno obejmować: wywiad, badanie fizykalne, konwencjonalny radiogram płuc, tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości i badania czynnościowe płuc.

Na podstawie wyników tych badań należy wyselekcjonować chorych, u których konieczne jest wykonanie bronchoskopii z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym i biopsji płuca.

Wywiad

W większości chorób śródmiąższowych chorzy zgłaszają postępującą duszność i kaszel. Duszność początkowo może być odczuwana tylko po wysiłku, później także w spoczynku, co jest najczęściej spotykane w samoistnym włóknieniu płuc, przewlekłej postaci alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i w niektórych zmianach płucnych towarzyszących chorobom tkanki łącznej. Jak we wszystkich chorobach płuc należy zebrać wywiad odnośnie palenia tytoniu. Niektóre choroby śródmiąższowe płuc występują prawie wyłącznie u palaczy i obok przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz raka płuca są zaliczane do chorób odytoniowych. Są to: płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa, zapalenie oskrzelików z cechami choroby śródmiąższowej – RBILD (*respiratory bronchiolitis interstitial lung disease*) oraz złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc – DIP (*desquamative interstitial pneumonia*). Bardzo ważny jest wywiad dotyczący narażenia środowiskowego związanego z wykonywanym zawodem lub hobby, jak również przyjmowane leki. Nie sposób wymienić wszystkie czynniki, których są tysiące. Jako przykład podano tylko najważniejsze. Narażenie na azbest (pracownicy stoczni, papierni), krzemionkę (kamieniarze, tokarze, szlifierze), beryl (przemysł elektroniczny, technicy dentystyczni), antygeny organiczne (rolnicy, hodowcy ptaków), leki (amiodaron, nitrofurantoina, sulfasalazyna, metotreksat), napromienianie (z powodu raka płuca, piersi, ziarnicy złośliwej) mogą powodować występowanie zmian śródmiąższowych w płucach. W pewnych chorobach śródmiąższowych mogą nie występować żadne objawy subiektywne, a zmiany śródmiąższowe w płucach są wykrywane przypadkowo w badaniu radiologicznym, np. podczas badań okresowych. Jest to najczęściej spotykane w sarkoidozie, rzadziej we wczesnych stadiach płucnej postaci histiocytozy X i lipoproteinozy pęcherzyków płucnych.

Badanie fizykalne

W większości chorób śródmiąższowych płuc stwierdza się osłuchiwanie trzeszczenia, głównie nad dolnymi polami. Palce pałeczkowate występują najczęściej w samoistnym włóknieniu płuc. Należy zwrócić uwagę na objawy pozapłucne, szczególnie na występowanie zmian stawowych, mięśniowych i skórnych sugerujących chorobę tkanki łącznej. Ostre zapalenie stawów, najczęściej skokowych z zaczerwienieniem, obrzękiem i rumieniem guzowatym może być objawem ostrej postaci sarkoidozy.

Badanie radiologiczne

Pierwszym badaniem powinno być przeglądowe zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. Należy zwrócić uwagę na wielkość

pól płucnych, węzły chłonne śródpiersia i wnęk płucnych, wygląd opłucnej, zarys przepony oraz wygląd i dystrybucję zmian w mięszu płuc. Dokładna ocena i sugestia co do rozpoznania należy do radiologa, ale pewne zmiany mogą sugerować klinicyście rozpoznanie wstępne. Małe pola płucne, zmiany o charakterze siateczki, rozmieszczone obwodowo, głównie nad przeponą powodując niewyraźny zarys kopuła przepony, przemawiają za samoistnym włóknieniem płuc. Symetryczna limfadenopatia we wnękach płuc z rozsiewem drobnoguzkowym sugeruje sarkoidozę, przy czym należy uwzględnić w różnicowaniu choroby rozrostowe z zajęciem układu chłonnego.

Dokładniejszym badaniem, dostarczającym znacznie więcej informacji niż radiogram konwencjonalny jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR).

Śródmiąższowe choroby płuc dają obraz zmian rozsianych zarówno w konwencjonalnym badaniu radiologicznym, jak i w badaniu metodą tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości. W prowadzeniu TKWR przyczyniło się do znacznej poprawy diagnostyki tych chorób (6). Zdarza się, że radiogram przeglądowy jest prawidłowy, a dopiero TKWR wykazuje zmiany wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. Obraz zmian niektórych z nich, jak np. samoistnego włóknienia płuc czy limfangioleiomyomatozy płuc jest na tyle charakterystyczny, że przy zgodności z innymi wynikami badań, u większości chorych pozwala na rozpoznanie bez wykonywania biopsji płuca. W przypadkach, gdy konieczna jest biopsja, wynik badania metodą tomografii komputerowej musi być brany pod uwagę przy wyborze miejsca biopsji.

Badania czynnościowe płuc

Do klasycznych nieprawidłowości spotykanych w chorobach śródmiąższowych należą cechy restrykcji, czyli obniżenie pojemności życiowej – VC (*vital capacity*) i całkowitej pojemności płuc – TLC (*total lung capacity*) (2). W niektórych chorobach, np. w sarkoidozie i histiocytozie płuc mogą występować zaburzenia mieszane, obturacyjno-restrykcyjne, a w limfangioleiomyomatozie może dominować obturacja z cechami pułapki powietrza. Zaburzenia wymiany gazowej objawiają się obniżeniem ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi (PaO₂) oraz obniżeniem wysycenia krwi tętniczej tlenem (SaO₂) w spoczynku lub po wysiłku. Standardowy test wysiłkowy, jakim jest 6-minutowy test chodu, powinien być wykonany u każdego chorego, jeżeli tylko stan wydolności układu oddechowego i krążenia na to pozwala. Wynik testu, w którym bierze się pod uwagę dystans, jaki chory był w stanie pokonać, częstość tętna i wielkość SaO₂ mierzona pulsoksymetrem na początku i na końcu chodu daje ważną informację co do wydolności chorego i stanowi punkt odniesienia w ocenie postępu choroby oraz odpowiedzi na leczenie.

Badania krwi

Rutynowe badania krwi nie mają wpływu na rozpoznanie. Podejrzewając, że przyczyną zmian śródmiąższowych w płucach jest choroba tkanki łącznej, należy wykonać oznaczenie miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i stężenia czynnika reumatoidalnego (RF). W podejrzeniu alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych należy poszukiwać we krwi precypityn przeciwko organicznym alergenom wziewnym. Oznaczenie aktywności enzymu konwertującego angiotensynę – ACE (*angiotensin converting enzyme*) stosowane w przeszłości w rozpoznawaniu i śledzeniu przebiegu sarkoidozy jest obecnie uważane za bardzo mało wartościowe (7).

Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe

Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL – bronchoalveolar lavage) ma pomocnicze znaczenie w rozpoznawaniu i różnicowaniu śródmiąższowych chorób płuc. Już sam wygląd płynu z BAL może wskazywać na konkretne rozpoznanie. Płyn biały, mleczny przemawia za proteinozą pęcherzyków płucnych, płyn podbarwiony krwią, którego intensywność wzrasta wraz z odsysaniem kolejnych porcji wskazuje na krwawienie pęcherzykowe (8). Więcej informacji o znaczeniu diagnostycznym dostarcza analiza składu komórek odzyskanych z płynu BAL. Prawidłowy odsetek limfocytów w BAL wynosi około 10%. Bardzo wysoki, sięgający kilkudziesięciu % odsetek limfocytów stwierdza się w aktywnej fazie sarkoidozy, ostrej postaci alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, limfocytarnym zapaleniu płuc i berylozie. Podwyższony odsetek limfocytów w BAL występuje w nieswoistym śródmiąższowym zapaleniu płuc (NSIP) i organizującym zapaleniu płuc (OP), natomiast prawidłowy lub obniżony odsetek limfocytów jest spotkany w samoistnym włóknieniu płuc, czyli zwykłym śródmiąższowym zapaleniu płuc (9). W złuszcującym śródmiąższowym zapaleniu płuc wzrasta odsetek makrofagów, a w ostrym śródmiąższowym zapaleniu płuc (AIP) oraz ostrym zaostreniu UIP zwiększa się znacznie odsetek granulocytów (10). Podejrzewając, że przyczyną zmian śródmiąższowych w płucach jest histiocytoza X, należy odznaczyć w BAL odsetek komórek z markerem CD1a. Odsetek komórek CD1a dodatnich większy niż 5% przemawia za rozpoznaniem histiocytozy, a obecność makrofagów zawierających hemosyderynę wskazuje na możliwość krwawienia pęcherzykowego (8). BAL jest badaniem bardzo wartościowym w diagnostyce różnicowej chorób śródmiąższowych płuc (7). Badanie to może mieć duże znaczenie w rozpoznaniu lub wykluczeniu chorób infekcyjnych jak gruźlica czy pneumocystoza oraz procesów rozrostowych, np. raka pęcherzykowo-oskrzelikowego.

Biopsja płuca

Pewne rozpoznanie większości śródmiąższowych chorób płuc jest możliwe tylko na podstawie badania mikroskopowego wycinka płuca. Biopsja

jako badanie inwazyjne musi być brana pod uwagę dopiero po wyczerpaniu wszystkich nieinwazyjnych metod diagnostycznych. W niektórych przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do biopsji, a są nimi najczęściej złe wyniki badań czynnościowych płuc, można podjąć leczenie bez biopsji. Należy jednak podkreślić, że podanie leczenia immunosupresyjnego, jakie często jest stosowane w chorobach śródmiąższowych przed wykonaniem biopsji i rozważanie biopsji dopiero podczas niepowodzenia leczenia uniemożliwia ustalenie rozpoznania. Najmniej inwazyjna jest biopsja przezoskrzelowa wykonywana w czasie bronchoskopii. Bardzo mały materiał uzyskiwany w czasie tej biopsji może być wystarczający do ustalenia rozpoznania sarkoidozy, organizującego zapalenia płuc, proteinozy pęcherzyków płucnych i raka oskrzelowo-pęcherzykowego. Jeżeli wstępne rozpoznanie wskazuje na samoistne włóknienie płuc, limfangioleiomiomatozę lub histiocytozę, należy rozważyć otwartą biopsję płuca, ponieważ do rozpoznania tych chorób potrzebny jest większy materiał. Należy jednak przy-

pomnieć, że w wybranych przypadkach możliwe jest rozpoznanie samoistnego włóknienia płuc i limfangioleiomiomatozy bez biopsji płuca. Kryteria są podane w aktualnych, międzynarodowych wytycznych odnośnie rozpoznawania i leczenia tych chorób (11, 12).

Reasumując, należy podkreślić, że rozpoznawanie i różnicowanie śródmiąższowych chorób płuc jest bardzo trudne. Względna rzadkość ich występowania jest przyczyną ograniczonych możliwości nabycia doświadczenia przez mniejsze ośrodki pneumonologiczne.

Bardzo ważny jest dostęp do dobrej jakości tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, doświadczonych radiologów, pełnego zakresu badań czynnościowych układu oddechowego oraz możliwości wykonania biopsji z oceną przez patologa, który ma doświadczenie w rozpoznawaniu śródmiąższowych chorób płuc. Możliwość codziennej, bezpośredniej współpracy klinicysty, radiologa i patologa ułatwia prawidłowe diagnozowanie chorych. Po trafnym ustaleniu rozpoznania pozostaje decyzja co do leczenia, która też bywa niełatwa i powinna być podejmowana przez klinicystę z doświadczeniem w prowadzeniu chorych na choroby śródmiąższowe.

PIŚMIENNICTWO

1. Cosgrove GP, Schwarz M: Approach to the evaluation and diagnosis of interstitial lung disease. [In:] Schwarz M, King TE (ed.): Interstitial lung disease. Fifth ed. Shelton, Connecticut, USA. People's Medical Publishing House – USA 2011; p. 3-33.
2. Kowalski J, Radwan L, Boros P: Zaburzenia czynności układu oddechowego w chorobach śródmiąższowych płuc (ChŚP). [In:] Kowalski J, Koziorowski A, Radwan L (red.): Ocena czynności płuc w chorobach układu oddechowego. Wydawnictwo Medyczne Borgis Warszawa 2004; 129-145.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society: International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.
4. Myers JL, Katzenstein ALA: Beyond a consensus classification for idiopathic interstitial pneumonias: progress and controversies. Histopathology 2009; 54: 90-103.
5. Kim DS, Collard HR, King TE Jr: Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 285-292.
6. Verschakeln JA: The role of high-resolution computed tomography in the work-up of interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 2010; 16: 503-510.
7. BTS: Interstitial lung disease guideline. Thorax 2008; 63: v1-v58.
8. Costabel U, Guzman J, Bonella F et al.: Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28: 514-524.
9. Ryu YJ, Chung MP, Han J et al.: Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. Respiratory Med 2007; 101: 655-660.
10. Nagai S, Hanha T, Ito Y et al.: Bronchoalveolar lavage in idiopathic interstitial lung diseases. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28: 496-503.
11. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R et al.: European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J 2010; 35: 14-26.
12. American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664.

otrzymano/received: 17.02.2011
zaakceptowano/accepted: 16.03.2011

Adres/address:
*Jan Kuś

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel.: (22) 431-21-43
e-mail: j.kus@igichp.edu.pl