

\*Jan Kuś

## Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc, czyli samoistne włóknienie płuc

### Usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

#### Streszczenie

Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP) jest określeniem zmian stwierdzanych w badaniu mikroskopowym wycinka płuca pobranego od chorych z klinicznym obrazem samoistnego włóknienia płuc (SWP). Samoistne włóknienie płuc jest chorobą postępującą, która nie poddaje się leczeniu. Średnie przeżycie chorych od chwili rozpoznania wynosi 2-3 lata i jest podobne jak w raku płuca. Rozpoznanie SWP ustala się na podstawie objawów klinicznych, badań radiologicznych i biopsji płuca. Kilka lat temu opublikowano wytyczne międzynarodowej grupy ekspertów, w których podane są kryteria rozpoznania tej choroby bez wykonywania biopsji płuca. Nie ma skutecznego leczenia farmakologicznego SWP. U części chorych, zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, należy podjąć próbę leczenia immunosupresyjnego, które jednak często jest nieskuteczne. Wybrani chorzy są kwalifikowani do przeszczepienia płuc. W pozostałych przypadkach stosuje się leczenie objawowe, a w okresie niewydolności oddychania tlenoterapię domową.

Słowa kluczowe: zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc, samoistne włóknienie płuc

#### Summary

Usual interstitial pneumonia (UIP) is a pathological pattern found in microscopic examination of lung tissue obtained by lung biopsy from patients presenting symptoms of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Idiopathic pulmonary fibrosis is progressive disease of the lung for which no effective treatment exist. The mean survival is 2-3 years which is similar to mean survival of lung cancer. The diagnosis of IPF is determined by clinical symptoms, radiographic images and lung biopsy. There are international guidelines which define criteria of the diagnosis of IPF without lung biopsy. In the selected cases the immunosuppressive treatment according to the international guidelines should be tried. The pharmacologic treatment is often ineffective and lung transplantation should be considered in selected cases. Best supportive care including home oxygen therapy is the treatment to offer in the advanced stage of the disease.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia

Samoistne włóknienie płuc (SWP) jest jedną z postaci idiopatycznych zapaleń śródmiąższowych płuc. Jego podstawową cechą jest przewlekłe, postępujące włóknienie płuc, którego obraz w badaniu mikroskopowym wycinka z płuc odpowiada zwykłemu śródmiąższowemu zapaleniu, zwanemu w skrócie UIP od angielskiej nazwy *usual interstitial pneumonia* (1). Etiologia samoistnego włóknienia płuc jest nieznana. Przypuszcza się, że jest to proces nieprawidłowego gojenia wielokrotnych, mikroskopijnych uszkodzeń nabłonka pęcherzyków płucnych przez nieokreślone bliżej czynniki z tworzeniem się ognisk fibroblastów i miofibroblastów (2). W międzynarodowej klasyfikacji chorób śródmiąższowych zaproponowanej przez ekspertów *American Thoracic Society* (ATS) i *European Respiratory*

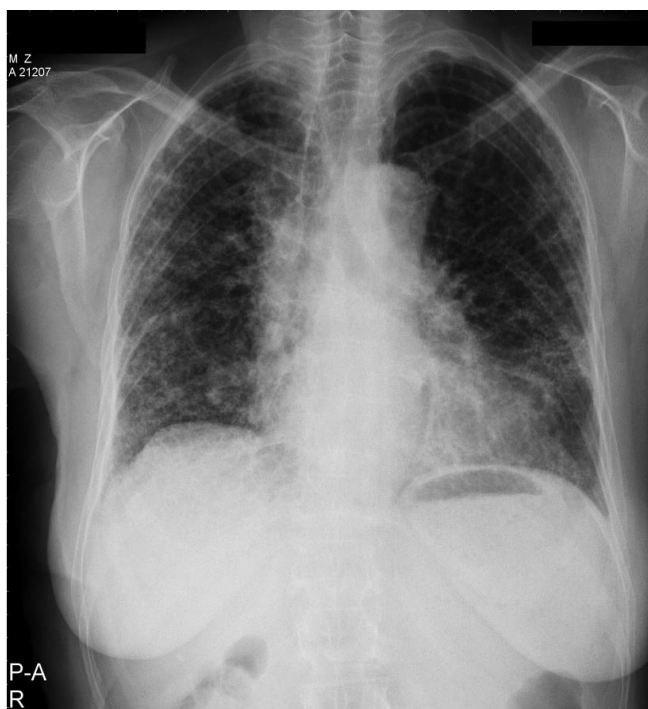
*Society* (ERS) **zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP) jest wyodrębnione spośród pozostałych zapaleń śródmiąższowych innych niż UIP (*non-UIP*) ze względu na to, że UIP wyróżnia się największą częstością występowania spośród idiopatycznych zapaleń śródmiąższowych, bardzo złym rokowaniem i brakiem skutecznego leczenia** (3). UIP jest określeniem zmian mikroskopowych u chorych z klinicznym rozpoznaniem samoistnego włóknienia płuc (SWP). W SWP nigdy nie obserwuje się samoistnych remisji, a średnie przeżycie w tej chorobie jest porównywalne do przeżycia w chorobach nowotworowych i wynosi od chwili rozpoznania 2-3 lata (4). Choroba występuje zwykle u osób po 50. roku życia, częściej u mężczyzn. Zachorowalność jest bardzo niska przed

60. rokiem życia, wynosi poniżej 2/100 000 i gwałtownie wzrasta z wiekiem do około 11/100 000 w grupie wieku 60-69 lat i powyżej 20/100 000 w grupie wieku 70-79 lat (4, 5). Początek choroby jest podstępny, często trudno uchwytany. Chorzy zgłaszają suchy kaszel i duszność po wysiłku nasilającą się od miesięcy, a nawet lat. W badaniu fizykalnym należy zwrócić uwagę na palce pałeczkowate, które występują u ponad połowy chorych. Osluchiwaniem płuc stwierdza się dyskretne trzeszczenia u podstawy obu płuc, najlepiej słyszalne pod koniec wdechu. Typowe dla SWP trzeszczenia słyszalne na szczycie wdechu nad dolnymi polami płuc bywają przez lekarza pierwszego kontaktu interpretowane jako związane z niewydolnością krążenia lub zapaleniem płuc.

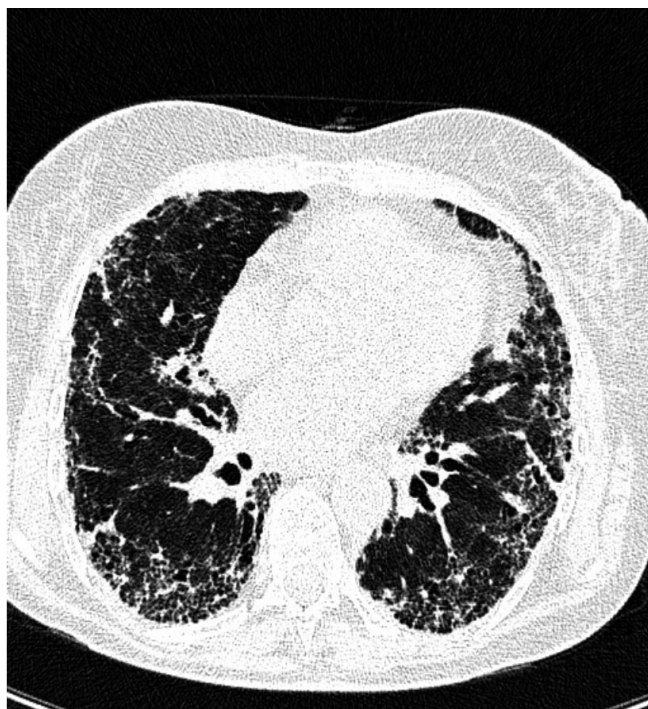
W badaniach czynnościowych płuc typowe są cechy restrykcji, czyli obniżenie pojemności życiowej – VC (*vital capacity*) i całkowitej pojemności płuc – TLC (*total lung capacity*). Obniżona pojemność życiowa i dobrze zachowana drożność oskrzeli, duża w stosunku do objętości płuc, powodują, że w badaniu spirometrycznym stwierdza się często stosunek objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) do pojemności życiowej (VC), czyli wskaźnik FEV1/VC wyższy od spodziewanego. We wczesnych stadiach choroby, kiedy zmiany w płucach są minimalne, podstawowe badanie czynnościowe, jakim jest spirometria, może nie wykazywać zaburzeń restrykcyjnych (6). Włóknienie płuc powoduje zaburzenie dyfuzji tlenu z powietrza w pęcherzykach płucnych do krwi włosniczek oplatających pęcherzyki. W praktyce do pomiaru tego zaburzenia stosuje się pomiar zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Jest to czuły wskaźnik zaburzeń czynnościowych w samoistnym włóknieniu płuc, który wypada nieprawidłowo wcześniej niż widoczne są zmiany w badaniu spirometrycznym (7). Podobnie, wyniki badania gazów krwi w spoczynku mogą być również prawidłowe. Należy wtedy wykonać test wysiłkowy, który wykaze, że po wysiłku ujawnia się hipoksemia.

Na konwencjonalnym radiogramie klatki piersiowej zwraca uwagę wyższe ustawienie obu kopuł przepony oraz zmniejszona wielkość pól płucnych. W okolicach nadprzeponowych widoczne są zacinienia o typie siateczki. W bardziej zaawansowanym stadium zacinienia sięgają coraz wyżej, ale zawsze są najbardziej nasilone w obwodowych częściach płuc, czyli pod opłucną.

**U chorych z podejrzeniem samoistnego włóknienia płuc nieodzowna jest tomografia komputerowa płuc o wysokiej rozdzielczości (TKWR).** Zmiany, które można uwidocznic przy pomocy tej metody, są bardzo charakterystyczne. Są to zacinienia o wyglądzie siateczki oraz plastra miodu najbardziej nasilone w dolnych częściach płuc. Jest ich więcej z tyłu niż z przodu. Obszary zacinień typu matowej szyby nie występują lub są niewielkie. Nie występują guzki. Ten obraz jest uważany za typowy dla samoistnego włóknienia płuc i pozwala na rozpoznanie choroby bez wykonywania biopsji płuca z ryzykiem błędu mniejszym niż 10% (8).



Ryc. 1 a. Chora lat 64, od kilku lat odczuwa stopniowo narastającą duszność wysiłkową. Radiogram przegładowy płuc. Pola płucne są małe, przepona ustawiona wysoko. W obu polach płucnych widoczne rozsiiane zmiany typu siateczki, najbardziej nasilone w dolnych polach płuc i pod opłucną. Obraz wskazuje na samoistne włóknienie płuc.



Ryc. 1 b. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości płuc chorej z ryciny 1 a. W obu płucach zacinienia typu plastra miodu zlokalizowane pod opłucną. Obraz odpowiada zwykłemu, śródmiąższowemu zapaleniu płuc (UIP).

Jak wspomniano na wstępie, samoistnemu włóknieniu płuc odpowiada obraz mikroskopowy wycinka płuca określany jako zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc – UIP. Za typowe cechy UIP w badaniu mi-

kroskopowym uważa się mozaikowość zmian, czyli występowanie obszarów prawidłowego mięszu płuc na przemian z obszarami zmienionymi zapalnie, zaburzenie prawidłowej architektury płuca przez blizny i obszary plastra miodu oraz różnicowość zmian (9). Zmiany są określane jako różnicowe z powodu występowania obok siebie obszarów „starych” zmian w postaci dokonanego włóknienia i „świeżych” w postaci skąpych nacieków zapalnych (10). Nigdy jednak nie wykazano, aby najpierw występowały większe nacieki zapalne, a potem włóknienie, stąd przypuszcza się, że obydwa typy zmian występują równocześnie od początku choroby. Wśród opisanych zmian występują depozyty kolagenu oraz skupienia fibroblastów rozmieszczone głównie na obrzeżach ognisk bliznowacenia. Im więcej jest widocznych skupisk fibroblastów, tym gorsze jest rokowanie chorego co do życia (11). Rozstrzenie drobnych oskrzeli i oskrzelików z pociągania tworzą cysty, które dają mikroskopowy obraz plastra miodu. Nacieki zapalne z komórek jednojądrowych nie występują lub są bardzo niewielkie. Nie występują ziarniniaki i depozyty substancji mineralnych, jak włókna azbestu czy kryształki krzemionki. Podobnie jak w badaniu radiologicznym, również w badaniu mikroskopowym zmiany są najbardziej nasilone w dolnych częściach płuc i pod opłucną (3).

**Chorzy podejrzani o SWP powinni mieć wykonaną bronchoskopię z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym – BAL (broncho-alveolar-lavage) i przezoskrzelową biopsję płuca.** Celem tych badań jest wykluczenie innej choroby śródmiąższowej, infekcyjnej i zmian rozrostowych. Skład komórek w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego nie ma cech szczególnych wskazujących na SWP, ale podwyższony ponad normę odsetek limfocytów przemawia przeciwko tej chorobie (12). Pobrana w czasie bronchoskopii biopsja przezoskrzelowa daje bardzo mały wycinek płuca, który nie pozwala na rozpoznanie SWP, ale służy do wykluczenia choroby ziarniniakowej, infekcyjnej i raka pęcherzykowo-oskrzelikowego, który w obrazie radiologicznym przypomina chorobę śródmiąższową.

We wspomnianych wyżej wytycznych ATS/ERS odnośnie postępowania w śródmiąższowych zapaleniach płuc podano kryteria rozpoznania samoistnego włóknienia płuc bez wykonywania chirurgicznej biopsji płuca. Wyodrębniono duże i małe kryteria, które są następujące (3).

#### **Kryteria duże:**

1. Wykluczono znane przyczyny choroby śródmiąższowej, jak reakcje na leki, czynniki środowiska i choroby tkanki łącznej.
2. Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych płuc wykazują restrykcję (obniżenie VC, często ze wzrostem wskaźnika FEV1/FVC oraz upośledzenie wymiany gazowej (wzrost P[A-a]O<sub>2</sub>\*, obniżenie PaO<sub>2</sub> w spoczynku lub po wysiłku i obniżenie DLCO\*\*).
3. W badaniu płuc metodą tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości TKWR widoczne są w częściach przypodstawnych zacienienia o typie

siateczki z minimalną komponentą zmian typu matowej szyby.

4. Biopsja przezoskrzelowa lub BAL\*\*\* nie wskazują na inne rozpoznanie.

#### **Kryteria małe:**

1. Wiek > 50 lat.
2. Powolny (podstępny) początek narastania duszności wysiłkowej.
3. Utrzymywanie się objawów od ponad 3 miesięcy.
4. Obustronne trzeszczenia słyszalne na wdechu nad dolnymi polami płuc.

\*P[A-a]O<sub>2</sub> – różnica ciśnienia parcjalnego tlenu między powietrzem w pęcherzykach płuc a krwią tętniczą.

\*\*DLCO – zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla.

\*\*\*BAL – bronchoalveolar lavage – płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe.

Rozpoznanie samoistnego włóknienia płuc, któremu, przypomnijmy, odpowiada histologiczny obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc, można postawić bez biopsji chirurgicznej, jeżeli spełnione są wszystkie kryteria duże i trzy z czterech kryteriów małych.

Z kryteriów dużych wynika, że najważniejsze jest wykluczenie innej choroby śródmiąższowej oraz włóknienia płuc o znanej przyczynie. Zmiany bardzo podobne do SWP zarówno w obrazie radiologicznym płuc, jak i w badaniach czynnościowych spotyka się w chorobach tkanki łącznej. Należy więc wykluczyć choroby tkanki łącznej na podstawie niewystępowania charakterystycznych dla tych chorób objawów pozapłucnych w SWP oraz ujemnych wyników badań serologicznych w kierunku choroby tkanki łącznej. U blisko połowy chorych na samoistne włóknienie płuc stwierdza się we krwi nieznacznie podwyższone stężenie czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwjądrowych, których miano jest niższe niż w chorobach tkanki łącznej i zwykle nie przekracza 1/160. Nie mają one większego znaczenia w SWP (7).

W zaawansowanym stadium choroby u 20-40% chorych występuje tętnicze nadciśnienie płucne. Jest ono wynikiem przewlekłej hipoksji, ale prawdopodobnie również wynikiem aktywacji mechanizmów immunologicznych i wydzielania określonych cytokin (13). Konieczność stosowania u chorego tlenoterapii, zły wynik 6-minutowego testu chodu oraz obniżona zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla wskazują na nadciśnienie płucne, które obok podwyższonego stężenia we krwi mózgowego peptydu natiuretycznego (BNP) jest wskaźnikiem zwiększonego ryzyka zgonu chorych na samoistne włóknienie płuc w ciągu roku (13, 14, 15).

**Od lat próbowano leczyć samoistne włóknienie płuc glikosteroidami lub ich skojarzeniem z lekami immunosupresyjnymi.** Od opublikowania międzynarodowych wytycznych odnośnie rozpoznawania i leczenia tej choroby w 2000 roku za klasyczne uznawano stosowanie prednizonu w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę

z azatiopryną 2-3 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 150 mg/dobę) doustnie lub z cyklofosfamidem 2 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 150 mg/dobę) doustnie (16). Leczenie to zalecano stosować przez 3 miesiące, następnie ocenić jego rezultat i kontynuować, jeżeli tolerancja była dobra i uzyskano poprawę lub stabilizację choroby, lub zakończyć w przypadkach pogorszenia. Jako kryterium poprawy przyjęto stwierdzenie 2 lub więcej objawów na 2 kolejnych wizytach po 3 i 6 miesiącach leczenia: poprawa tolerancji wysiłku lub zmniejszenie częstości i nasilenia kaszlu, zmniejszenie się zacień stwierdzanych w radiogramie przeglądowym płuc lub TKWR oraz poprawa w 2 wynikach badań niżej wymienionych: 10% lub większy wzrost TLC lub VC (przynajmniej 200 ml), 15% lub większa poprawa DLCO, poprawa lub normalizacja SaO<sub>2</sub> (wzrost przynajmniej o 4%) lub poprawa PaO<sub>2</sub> (wzrost przynajmniej o 4 mm Hg w porównaniu z poprzednim pomiarem) w czasie testu wysiłkowego. Za stabilizację, czyli również korzystną odpowiedź na leczenie uznano stwierdzenie 2 lub więcej objawów na 2 kolejnych wizytach po 3 i 6 miesiącach leczenia: do 10% wzrost lub obniżenie TLC lub VC, ale mniej niż 200 ml, zmianę DLCO poniżej 15%, stabilną wartość SaO<sub>2</sub> (mniej niż 4% wzrostu) lub PaO<sub>2</sub> (mniejszy przyrost niż 4 mmHg) w czasie testu wysiłkowego. Autorzy wytycznych podkreślają konieczność indywidualnej kwalifikacji chorych do leczenia i dokładnej obserwacji występowania działań ubocznych.

**Proponowane leczenie immunosupresyjne nie jest zalecane osobom po 70. roku życia, chorym ze znaczną otyłością, chorobami serca, cukrzycą, osteoporozą, ciężkim upośledzeniem funkcji płuc i cechami bardzo rozległego, dokonanego włóknienia w badaniach radiologicznych** (16). Obecnie uważa się, że nie ma obiektywnych dowodów, że zalecane skojarzone leczenie glikosteroidami z azatiopryną lub cyklofosfamidem ma korzystny wpływ na przebieg samoistnego włóknienia płuc (17). Badania wielośrodkowe, międzynarodowe z zastosowaniem glikosteroidów z azatiopryną w dawkach podanych wyżej i dodaniem wysokiej dawki N-acetylcysteiny, 1800 mg/dobę wykazały, że leczenie to zmniejsza tempo spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO) w porównaniu do leczenia glikosteroidami z azatiopryną i placebo przy równocześnie rzadszym występowaniu toksycznego działania azatiopryny (18). Na podstawie wyników tych badań można przyjąć, że jeżeli obecnie kwalifikujemy chorego do leczenia glikosteroidami z azatiopryną zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (16), powinno być ono podawane razem z wysokimi dawkami N-acetylcysteiny (19). Pomimo prowadzonych poszukiwania i prób klinicznych z różnymi lekami nie ma dotychczas skutecznego leczenia SWP (20). Lekiem, z którym wiąże się nadzieje, jest pirfenidon. Jest to lek wykazujący działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne i hamujące włóknienie (21). Próby kliniczne wykazują, że pirfeni-

don u chorych na samoistne włóknienie płuc zmniejsza ryzyko występowania ostrych zaostrzeń i wpływa na poprawę pojemności życiowej płuc (22, 23).

W sytuacji braku skutecznego leczenia zachowawczego w samoistnym włóknieniu płuc należy wcześniej rozważyć kwalifikację chorych do przeszczepienia płuc. Zgodnie z wytycznymi Brytyjskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej powinni to być chorzy przed 65. rokiem życia, u których wskaźnik zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla jest mniejszy niż 40% wartości należącej (DLCO < 40%) oraz ci, u których objawy szybko postępują. Szybki postęp samoistnego włóknienia płuc jest definiowany jako obniżenie się pojemności życiowej (FVC) o 10-15% w ciągu 6 miesięcy obserwacji (17).

### ZAOSTRZENIA SAMOISTNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC

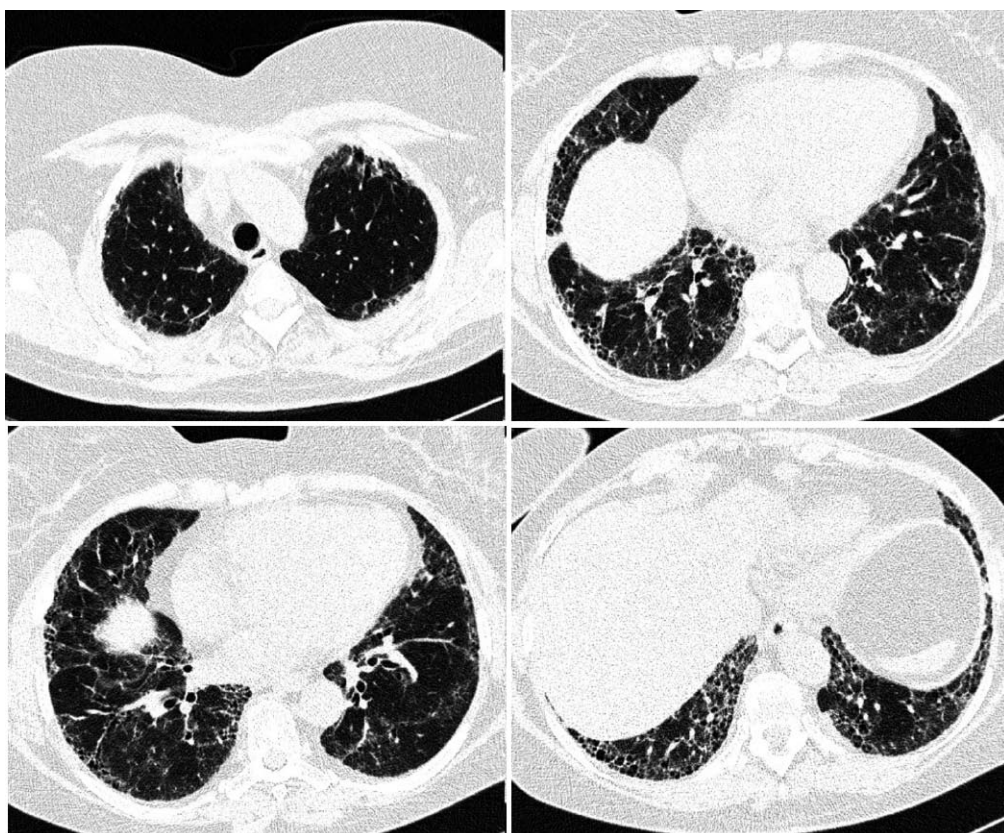
Przebieg SWP jest przewlekły, a objawy duszności po wysiłku występują na wiele miesięcy, a nawet lat przed postawieniem rozpoznania. Okres ten może wynosić nawet 5 lat (24). Dokładna obserwacja dużych grup chorych, jaka jest możliwa w czasie wielomiesięcznych prób klinicznych w celu oceny nowych leków, wykazuje, że u większości chorych postęp choroby jest wolny z kilkuprocentowym ubytkiem pojemności życiowej i wskaźnika zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla w ciągu roku (25).

U kilku do kilkunastu % chorych dochodzi do nagłego, niespodziewanego pogorszenia bez uchwytej przyczyny (26, 27). Jest ono nazywane w piśmiennictwie angielskim *acute exacerbation of IPF*, czyli ostre zaostrzenie samoistnego włóknienia płuc, i szczegółowo opisane (26, 27, 28).

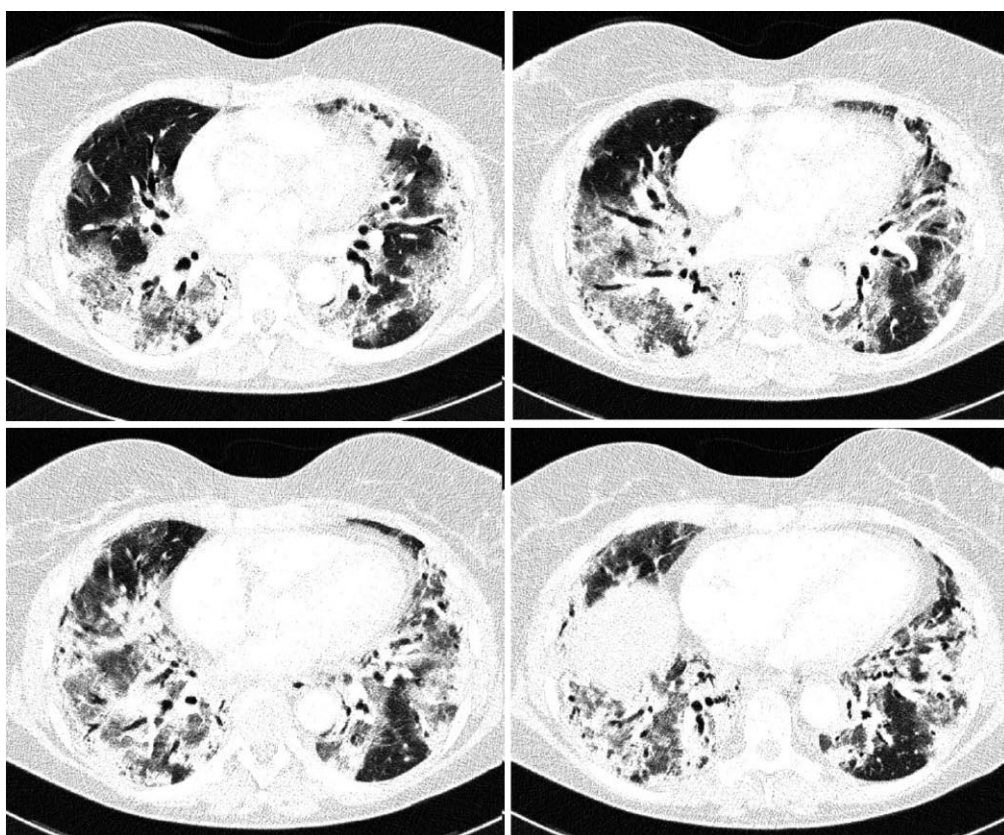
Ostre zaostrzenie samoistnego włóknienia płuc charakteryzuje się narastaniem duszności w ciągu kilku-kilunastu dni i pojawieniem się lub narastaniem objawów niewydolności oddychania. Występuje tachypnoe i sinica, w płucach słyszalne są trzeszczenia na większym obszarze niż w poprzednim, stabilnym okresie choroby. Badanie radiologiczne wykazuje, w porównaniu z poprzednimi, nowe zacieńnięcia nakładające się na istniejące już zmiany typu plastra miodu, charakterystyczne dla UIP. Podejrzewając ostre zaostrzenie SWP, należy zawsze pamiętać, że u chorych na samoistne włóknienie płuc, którzy zawsze mają ograniczone rezerwy wentylacyjne, może wystąpić ciężka niewydolność oddychania w wyniku wystąpienia odmy opłucnej, zatorowości płucnej, infekcyjnego zapalenia płuc czy niewydolności krążenia.

**Proponowane kryteria rozpoznania ostrego zaostrzenia SWP** są następujące (27, 28):

1. narastanie duszności w ciągu ostatnich 30 dni, pojawienie się nowych zacieńnięć typu matowej szyby w badaniu radiologicznym płuc przeglądowym oraz TKWR,
2. wystąpienie jednego z poniższych:
  - a) obniżenia się FVC o 10% lub więcej w wartości absolutnej,
  - b) obniżenia się PaO<sub>2</sub> o 10 mmHg lub więcej,



Ryc. 2 a. Tomografia komputerowa płuc wysokiej rozdzielczości chorej z rozpoznaniem samoistnym włóknieniem płuc w okresie stabilnym. W obu płucach dominują zmiany typu plastra miodu zlokalizowane w okolicach podopłucnowych.



Ryc. 2 b. Tomografia komputerowa płuc wysokiej rozdzielczości chorej z ryciny 2a wykonana w okresie pojawienia się ostrych objawów ciężkiej niewydolności oddychania. W obu płucach widoczne rozległe zacinienia typu matowej szyby, które nałożyły się na poprzednio stwierdzone zmiany typu plastra miodu. Rozpoznano ostre zaostrzenie samoistnego włóknienia płuc.

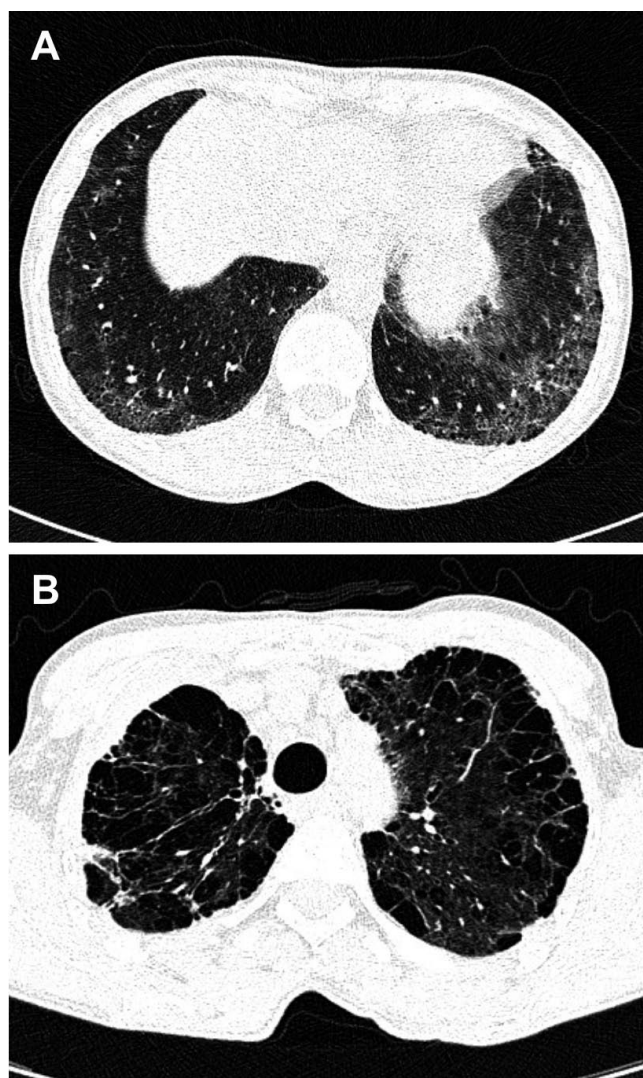
- c) obniżenia się SpO<sub>2</sub> o 5% lub więcej,  
 4. ujemne posiewy płwociny lub wydzieliny oskrzelowej,  
 5. wykluczona jest zatorowość płucna, zastoinowa niewydolność krążenia, odma opłucnowa jako przyczyna pogorszenia stanu chorego.

**Klinicznie ostre zaostrzenie SWP przypomina ostre śródmiąższowe zapalenie płuc** – AIP (*acute interstitial pneumonia*), a w badaniu mikroskopowym stwierdzany jest obraz rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych – DAD (ang. *diffuse alveolar damage*) z obecnością błon szklistych obok zmian typowych dla UIP (9). W leczeniu podejmuje się próby immunosupresji, stosując duże dawki glikosteroidów z cyklofosfamidem. Wstępnie może być to metyldprednizon w dawce 500-1000 mg/dobę dożylnie oraz cyklofosfamid 600-750 mg/m<sup>2</sup>/dobę dożylnie. Skuteczność leczenia jest mała. Śmiertelność sięga 86% (17, 29).

### Zespół współistnienia samoistnego włóknienia płuc i rozedmy

Od lat zwracano uwagę, że u części chorych z objawami samoistnego włóknienia płuc, pomimo zaburzeń gazometrycznych i wyraźnego obniżenia zdolności dyfuzyjnej (DLCO) nie występują w badaniu spirometrycznym cechy restrykcji typowe dla choroby śródmiąższowej płuc, co przez niektórych autorów było wiązane ze współistnieniem komponenty rozejmowej w płucach (30). W 2005 r. Cottin i wsp. na podstawie zebranych 61 chorych, dokładniej scharakteryzowali współwystępowanie samoistnego włóknienia płuc i rozedmy, uznając to za odrębny zespół chorobowy CPFE (*combined pulmonary fibrosis and emphysema*) (31). Podstawową cechą zespołu są stwierdzane w badaniach radiologicznych cechy rozedmy płuc w górnych płatach i cechy włóknienia z obrazem plastra miodu typowym dla samoistnego włóknienia płuc w płatach dolnych.

W przypadkach, w których była wykonana biopsja płuca z obszarów o cechach włóknienia, zmiany mikroskopowe odpowiadały UIP, czyli klinicznemu rozpoznaniu samoistnego włóknienia płuc. Zwiększenie przestrzeni powietrznych i zmniejszenie sprężystości płuc z powodu rozedmy wpływa na wskaźniki objętościowe płuc, w tym pojemność życiową (VC) w sposób przeciwny do włóknienia. Stąd u chorych na rozedmę i włóknienie płuc obniżenie VC może być niewielkie w stosunku do rozległości włóknienia. Wpływ rozedmy i włóknienia na wymianę gazową jest addytywny, ponieważ w obu tych procesach dochodzi do zmniejszenia powierzchni wymiany gazowej, co powoduje bardzo znaczne obniżenie zdolności dyfuzyjnej, ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi i tolerancji wysiłku chorych na zespół CPFE. Patogeneza zespołu nie jest poznana. Charakterystyczne jest to, że wszyscy opisani chorzy byli palaczami papierosów. Istnieją przypuszczenia, że ten sam czynnik może prowadzić do rozedmy, która jest procesem uszkodzenia lub do włóknienia, które jest procesem naprawczym (32). Nie istnieją żadne publikacje na temat sposobu i wyników leczenia zespołu CPFE. Należy stosować leczenie objawowe. W sta-



Ryc. 3. Chora 65-letnia, wieloletnia palaczka papierosów. Tomografia komputerowa płuc wysokiej rozdzielczości. Zdjęcie A wykazuje na poziomie płatów dolnych zacinienia typu plastra miodu w obu płucach, położone podopłucnowo, większe po stronie lewej. Są to zmiany odpowiadające włóknieniu płuc. Zdjęcie B tej samej chorej wykazuje na poziomie płatów górnych bardzo liczne cienkościennie torbiele różnej wielkości odpowiadające rozedmie płuc. Rozpoznano zespół samoistnego włóknienia płuc i rozedmy.

dium zaawansowanym chorzy wymagają przewlekłej tlenoterapii, część z nich może być kwalifikowana do przeszczepienia płuc.

### OPIEKA PALIATYWNA W SAMOISTNYM WŁÓKNIENIU PŁUC

W SWP nie ma obecnie skutecznego leczenia farmakologicznego. Podane w cytowanych wcześniej międzynarodowych wytycznych odnośnie postępowania w śródmiąższowych zapaleniach płuc leczenie skojarzone glikosteroidami z azatiopryną lub cyklofosfamidem jest nieskuteczne, a stosowane przewlekłe może wpływać niekorzystnie na przeżycie z powodu licznych działań ubocznych (33). Jeżeli podjęto próbę leczenia zgodnie z wcześniej podanymi zasadami, to po stwierdzeniu, że

nie przynosi ono korzyści, należy je zakończyć. Chorzy z przewlekłą hipoksemią w spoczynku ( $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg) i nadciśnieniem płucnym powinni otrzymać przewlekłą tlenoterpię domową.

Podaż tlenu należy tak ustawić, aby utrzymać  $\text{SaO}_2$  na poziomie nie mniejszym niż 90% w czasie wysiłku, spoczynku i snu. Ważna jest rehabilitacja płucna i program ćwiczeń, aby utrzymać sprawność mięśni. Należy dążyć do uzyskania i utrzymania idealnej wagi ciała oraz wykrywania i leczenia chorób współistniejących: zarzu-

ciania żołądkowo-przełykowego (GERD), zaburzeń oddechania w czasie snu, choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia płucnego. U chorych z rozpoznany GERD należy zastosować inhibitory pompy protonowej. W sytuacjach trudności w opanowaniu kaszlu oraz stresu z powodu nasilenia duszności można ostrożnie stosować opiaty. Ze względu na zwiększoną podatność na zakażenia i zagrożenie stąd wynikające, chorym należy zalecać szczepienie przeciwko grypie i zakażeniom pneumokokowym (16).

## PIŚMIENNICTWO

- King TE Jr: Idiopathic pulmonary fibrosis. [In:] Schwarz M, King TE (ed.): Interstitial lung disease. Fifth ed. Shelton, Connecticut, USA. People's Medical Publishing House – USA 2011; 895-944.
- Selman M, King TE Jr, Pardo A: Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-151.
- 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.
- Fernandez Perez ER et al.: Incidence, prevalence and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. A population based study. *Chest* 2010; 137, 1: 29-137.
- Coultas DB et al.: The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Dis* 1994; 150: 967-972.
- Kowalski J, Radwan L, Boros P: Zaburzenia czynności układu oddechowego w chorobach śródmiąższowych płuc (ChŚP). [W:] Kowalski J, Kozirowski A, Radwan L (ed.): Ocena czynności płuc w chorobach układu oddechowego. Borgis Wydawnictwo Medyczne Warszawa, 2004; 120-128.
- Du Bois RM: Cryptogenic fibrosing alveolitis. [In:] Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ (ed.): Oxford textbook of medicine. Fourth edition. New York, Oxford University Press Inc 2005; vol. 2: 1446-1452.
- Hunninghake GW, Lynch DA, Calvin JR et al.: Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2005; 124: 1215-1223.
- Katzenstein A-LA, Mukhopadhyay S, Myers JL: Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Human Pathol* 2008; 39: 1275-1294.
- Myers JL, Katzenstein ALA: Beyond a consensus classification for idiopathic interstitial pneumonias: progress and controversies. *Histopathology* 2009; 54: 90-103.
- Tiitto L, Bloigu R, Heiskanen U et al.: Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2006; 61: 1091-1095.
- Nagai S, Hanha T, Ito Y et al.: Bronchoalveolar lavage in idiopathic interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 496-503.
- Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC et al.: Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 998-1006.
- Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA et al.: Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 36: 819-825.
- Lettieri ChJ, Nathan SD, Barnett SD et al.: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-752.
- American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- BTS: Interstitial lung disease guideline. *Thorax* 2008; 63: v1-v58.
- Demedts M, Behr J, Buhl R et al.: High dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-2242.
- Maher TM, Wells AU: Optimal treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2008; 63: 1120-1121.
- Noth I, Martinez FJ: Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 637-650.
- Oku H, Shimizu T, Kawabata T et al.: Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 400-408.
- Azuma AP: antifibrotic agent for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 301-310.
- Azuma A et al.: Double-blind placebo controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.
- Kim DS, Collard HR, King TE Jr: Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-292.
- Raghu G et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis study group. A placebo controlled trial: of interferon-gamma 1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-133.
- Song JW, Hong S-B, Lim C-M et al.: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-363.
- Kim DS et al.: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143-150.
- Agarwal R, Jindal SK: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 227-235.
- Parambil JG, Myers JL, Ryu JH: Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005; 128: 3310-3315.
- Kus J: Współistnienie samoistnego włóknienia płuc i rozedmy. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 115-117.
- Cottin V, Nines H, Delaval P-Y et al.: Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-593.
- Niewoehner DE, Hoidal JR: Lung fibrosis and emphysema; divergent responses to common injury? *Science* 1982; 217: 359-360.
- Collard HR, Ryu JH, Douglas WW et al.: Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169-2174.

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