

*Małgorzata Bartosiewicz

Zmiany śródmiąższowe w płucach w najczęściej występujących układowych chorobach tkanki łącznej – reumatoidalnym zapaleniu stawów i toczeniu rumieniowatym układowym

Interstitial lung disease in the most frequently appearing connective tissue diseases – rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus

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

Streszczenie

Choroby układowe tkanki łącznej to grupa chorób o podłożu autoimmunologicznym, w których przede wszystkim dochodzi do zajęcia układu stawowego. Powikłania płucne są częste i chociaż zwykle występują po pojawieniu się objawów stawowych, mogą być również pierwszą manifestacją choroby układowej. W przebiegu chorób układowych tkanki łącznej może dochodzić do zmian w zakresie wszystkich elementów układu oddechowego – drzewa oskrzelowego, naczyń, mięszu płuc, opłucnej i mięśni oddechowych. Choroba układowa tkanki łącznej leży u podłoża choroby śródmiąższowej płuc u 15% chorych. Częstość występowania choroby śródmiąższowej płuc jest różna w poszczególnych chorobach układowych tkanki łącznej i zależy od kryteriów użytych do rozpoznania choroby oraz zastosowanych metod diagnostycznych. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości odgrywa główną rolę w identyfikacji pacjentów z zajęciem układu oddechowego. Czułym narzędziem diagnostycznym służącym do wykrywania choroby śródmiąższowej płuc są badania czynnościowe układu oddechowego. W poniższym artykule dokonano przeglądu rodzaju zmian śródmiąższowych w płucach u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy – dwie najczęściej występujące choroby układowe tkanki łącznej.

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, choroba śródmiąższowa płuc

Summary

Connective tissue diseases are systemic autoimmune disorders that principally affect the joints. Pulmonary complications are common and although they usually occur after the onset of joint symptoms, they can also be initially presenting complaint. The respiratory system may be involved in all its components: airways, vessels, parenchyma, pleura and respiratory muscles. It is estimated that approximately 15% of patients who present with interstitial lung disease have an underlying connective tissue disease. The prevalence of interstitial lung disease is different in each connective tissue disease and also varies according to the criteria used to establish the diagnosis and depends on the specific diagnostic method used to identify it. High – resolution computed tomography plays an important role in identifying patients with respiratory involvement. Pulmonary function tests are a sensitive tool detecting interstitial lung disease. In this article, interstitial lung disease accompanying with two of the most frequently appearing connective tissue diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus are reviewed.

Key words: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, interstitial lung disease

Choroby układowe tkanki łącznej to niejednorodna grupa chorób o podłożu autoimmunologicznym, w przebiegu których, poza zmianami w układzie kostno-stawowym, dochodzi do zajęcia wielu innych układów i narządów. Powikłania płucne występują często, zwykle pojawiają się po rozpoczęciu wspólnych objawów, ale mogą być również pierwszą manifestacją choroby układowej. W przebiegu chorób układowych

tkanki łącznej może dochodzić do zmian w zakresie wszystkich elementów układu oddechowego – drzewa oskrzelowego, mięszu płuc, naczyń, opłucnej, mięśni oddechowych. Częstość, przebieg kliniczny, rokowanie i odpowiedź na leczenie zależą zarówno od typu zmian w układzie oddechowym, jak również od rodzaju choroby podstawowej. Chociaż choroba płuc często przyczynia się do zwiększenia śmiertelności w

chorobach tkanki łącznej, to jej przebieg kliniczny może być bardzo zróżnicowany – od procesów gwałtownie postępujących, obarczonych wysoką śmiertelnością, do łagodnych, o wieloletnim przebiegu. Należy pamiętać, że do rozwoju choroby płuc może prowadzić również leczenie immunosupresyjne szeroko stosowane w układowych chorobach tkanki łącznej oraz jego powikłania.

W poniższym artykule przedstawione zostaną rodzaje zmian śródmiąższowych w płucach u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i toczzeń rumieniowaty układowy.

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW (RZS)

Reumatoidalne zapalenie stawów to najczęstsza układowa choroba tkanki łącznej – dotyczy 1-2% populacji (1, 2), 2-3-krotnie częściej chorują kobiety, szczyt zachorowań przypada na 4-5 dekadę życia (3). U 50% chorych występują objawy pozastawowe, które dotyczą głównie skóry, oczu, serca i płuc. Powikłania płucne w przebiegu RZS są częste i w 10-20% przypadków przyczyniają się bezpośrednio do zgonu chorego (1, 4). Większość zmian w płucach pojawia się w ciągu pierwszych 5 lat trwania choroby, ale u 10-20% chorych zmiany w płucach wyprzedzają rozpoznanie RZS (1). Powikłania płucne częściej występują u mężczyzn, chociaż choroba podstawowa, jak wspomniano powyżej, zdecydowanie częściej dotyczy kobiet. Częstość występowania powikłań płucnych zależy od zastosowanych metod diagnostycznych, kryteriów użytych do postawienia diagnozy oraz charakteru badanej populacji.

Na podstawie objawów klinicznych i klasycznego badania radiologicznego klatki piersiowej zajęcie układu oddechowego można stwierdzić u 20% chorych na RZS, u 30-50%, jest rozpoznawane, jeśli jako metody diagnostycznej użyjemy TKWR płuc (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), a w badaniach autopsyjnych zmiany płucne stwierdza się u 70% pacjentów (4).

Zmiany opłucnowe oraz śródmiąższowe zapalenia płuc należą do najczęstszych powikłań płucnych RZS, ale w przebiegu choroby może dochodzić także do rozwoju zmian zapalnych w drzewie oskrzelowym, naczyniach płucnych oraz do powstawania swoistych dla RZS guzków reumatoidalnych.

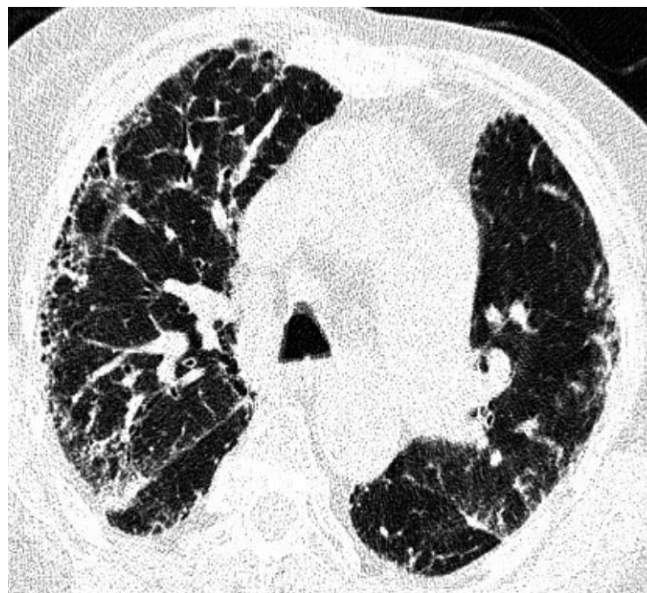
Śródmiąższowe zapalenie płuc

Śródmiąższowe zapalenie płuc w RZS występuje częściej u mężczyzn, którzy mają jednocześnie inne objawy pozastawowe. Palenie tytoniu (>25 paczkolet), wysokie OB, niski hematokryt, kaszel oraz wieloletni przebieg choroby są istotnymi czynnikami predykcyjnymi rozwoju choroby śródmiąższowej płuc u chorych na RZS (5). Choroba zwykle rozwija się u osób z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym (RF). W ścianach pęcherzyków oraz naczyniach płucnych znajdowane są złożone IgM-RF oraz IgG i IgA (6). Objawy kliniczne śródmiąższowego zapalenia płuc są niespecyficzne. Należą do nich suchy kaszel oraz postępująca duszność wysiłkowa, osłuchiwaniami u większości chorych stwierdza się trzeszczenia u podstawy obu płuc, palce

pałeczkowate występują u 75% chorych w zaawansowanej postaci choroby (7). Na podstawie badania radiologicznego klatki piersiowej zmiany śródmiąższowe rozpoznaje się jedynie u 5% chorych. Typowo w radiogramach klatki piersiowej widoczne jest zmniejszenie objętości pól płucnych, wysokie ustawienie kopuł przepony oraz obecne są rozsiane zmiany siateczkowate i drobnoguzkowe (ryc. 1). Zdecydowanie lepszym, bardziej czułym narzędziem diagnostycznym jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości – pozwala na wczesne wykrycie zmian u 20-63% chorych, u których w klasycznym radiogramie klatki piersiowej zmiany są



Ryc. 1. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej – RZS (RF+++). Zmniejszona objętość pól płucnych, obraz zmian rozsianych siateczkowatych i linijnych, zwłaszcza w obwodowych partiach płuc, z przewagą po stronie prawej, z tendencją do zlewania się.



Ryc. 2. TKWR płuc – RZS (RF+++). Obraz zmian rozsianych o charakterze śródmiąższowym wskazujących na włóknienie płuc, o typowej lokalizacji i dystrybucji, z komponentem plastra miodu.

jeszcze niewidoczne. W obrazie TKWR spotyka się pogrubienie przegród międzyzrazikowych, obraz mleczej szyby, w zaawansowanych postaciach obraz plastra miodu, rozstrzenie oskrzeli z pociągania oraz rozedmę (3) (ryc. 2). U 3% chorych bez objawów klinicznych choroby śródmiąższowej płuc, w badaniu TKWR płuc stwierdzone są obszary matowej szyby, u chorych z objawami klinicznymi – matowa szyba obecna jest w 26% przypadków, a w 23% obecny jest obraz plastra miodu (8).

Na podstawie rodzaju zmian w obrazie TKWR płuc można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć typ histologiczny śródmiąższowego zapalenia płuc. W przebiegu RZS najczęściej spotyka się UIP (zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc – *usual interstitial pneumonia*) (56%), u 33% chorych występuje NSIP (niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc – *non-specific interstitial pneumonia*) i u ok. 11% chorych stwierdza się cechy organizującego się zapalenia płuc (OP – *organising pneumonia*) i zmian zapalnych w drogach oddechowych (9). Decydująca dla rozpoznania jest jak zawsze biopsja płuca, ale jeśli obraz radiologiczny jest charakterystyczny, nie trzeba jej wykonywać. Dla UIP typowe są obustronne podopłucnowe zmiany siateczkowate z lub bez obszarów plastra miodu, rozlane obszary matowej szyby dominują w obrazie NSIP (10). Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL – *bronchoalveolar lavage*) nie jest rutynowym badaniem diagnostycznym w rozpoznawaniu choroby śródmiąższowej płuc towarzyszącej RZS, jest natomiast niezwykle przydatne do wykluczenia powikłań infekcyjnych i procesów rozrostowych. Nieprawidłowy wynik BAL-u spotyka się u 52% chorych we wczesnym okresie choroby. Wzrost odsetka neutrofilów w BAL-u stwierdza się u chorych z klinicznie jawną chorobą śródmiąższową płuc, zaś limfocytozę u 33% chorych z prawidłowym klasycznym radiogramem klatki piersiowej oraz prawidłowymi wynikami badań czynnościowych płuc (11, 12). W badaniach czynnościowych płuc typowo stwierdza się zaburzenia wentylacyjne typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem całkowitej pojemności płuc (TLC – *total lung capacity*), pojemności życiowej (VC – *vital capacity*) oraz zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO – *diffusing lung capacity for carbon monoxide*). Cechy restrykcji i obturacji jednocześnie spotyka się u chorych z obrazem organizującego się zapalenia płuc i rozstrzeniami oskrzeli. Obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc < 54% wartości należnej jest istotnym czynnikiem predykcyjnym progresji włóknienia płuc u chorych na RZS (13).

Włóknienie płuc w przebiegu RZS może mieć przebieg łagodny, stabilny lub postępujący i generalnie przebiega wolniej niż samoistne, zdarzają się jednak przypadki o przebiegu gwałtownym z rozwojem zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*). Mediana przeżycia pacjentów chorych na RZS z towarzyszącą chorobą śródmiąższową płuc wynosi 5 lat. Chorzy z obrazem histologicznym

odpowiadającym UIP żyją krócej od tych z innym niż UIP obrazem choroby śródmiąższowej płuc (mediana przeżycia 3,2 vs 6,6 lat) i podobnie długo do chorych z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (14). Złymi czynnikami prognostycznymi jest obecność palców pałeczkowatych oraz obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc. W tej grupie chorych częściej dochodzi do rozwoju procesów rozrostowych w płucach (6).

Leczenie śródmiąższowego włóknienia płuc w przebiegu RZS jest empiryczne i podobnie jak we włóknieniu samoistnym polega na stosowaniu glikokortykosteroidów (prednizonu 0,5-1 mg/kg m.c. doustnie) w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, tj. azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, cyklofosfamid i mykofenolan mofetilu (1, 3, 6, 15). Ostatnio pojawiają się pojedyncze doniesienia o skuteczności infliximabu w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z RZS (16). Pacjenci z obrazem NSIP powinni być leczeni agresywnie, chorzy z obrazem organizującego się zapalenia płuc dobrze reagują na leczenie glikokortykosteroidami, a u chorych z obrazem UIP należy wcześniej rozważyć wskazania do transplantacji płuc (10).

Choroba śródmiąższowa płuc indukowana lekami

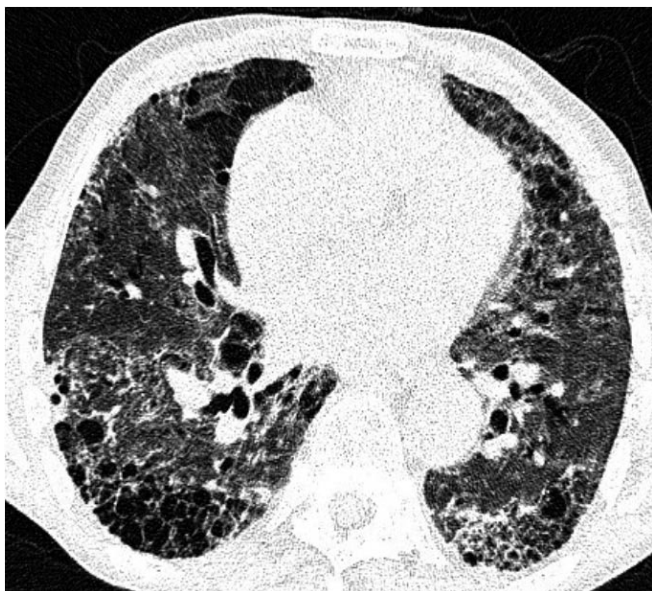
Wiele leków stosowanych w terapii RZS może wywołać powikłania płucne. Podczas leczenia metotreksatem u 0,5-12% chorych dochodzi do rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc (1). Powikłanie to ma zwykle ostry początek z kaszlem, dusznością i gorączką. Może prowadzić do rozwoju niewydolności oddechowej i stanowić bezpośrednie zagrożenie życia. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej widoczne są nacieki typu wypełnienia pęcherzyków płucnych i zmiany śródmiąższowe. W obrazie TKWR stwierdza się rozległe obszary matowej szyby, zmiany drobnoguzkowe oraz umiarkowaną limfadenopatię. W diagnostyce pomocny jest BAL immunologiczny, w którym typowo stwierdza się limfocytozę, szczególnie ze wzrostem odsetka limfocytów CD4+. Zawsze należy wykluczyć zakażenie jako przyczynę choroby.

Nie wykazano korelacji pomiędzy kumulacyjną dawką leku a rozwojem powikłań płucnych, do których może dojść nawet w okresie do 4 miesięcy po zaprzestaniu leczenia metotreksatem. U chorych na metotreksatowe zapalenie płuc zawsze należy odstawić metotreksat, dobre wyniki leczenia obserwuje się podczas stosowania glikokortykosteroidów, azatiopryny i cyklofosfamidu (1, 6, 15).

Bardzo rzadko do rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc dochodzi podczas leczenia leflunomidem. Stwierdzono je u 0,02% pacjentów leczonych leflunomidem w Europie Zachodniej. W Japonii w 2003 r. opisano 16 przypadków choroby, co stanowiło 0,48% chorych z grupy 3360 leczonych pacjentów, w 5 przypadkach choroba zakończyła się zgonem (0,15%) (15). W ostatnich latach pojawiają się doniesienia o rozwoju choroby śródmiąższowej płuc u chorych leczonych inhibitorami TNF-alfa – infliksimabem, etanerceptem, i adalimumabem (3, 15) (ryc. 3, 4).



Ryc. 3. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej – po leczeniu leflunomidem. Zmiany rozsiane siateczkowate o charakterze śródmiąższowego włóknienia w całych płucach.



Ryc. 4. TKWR płuc – po leczeniu leflunomidem. Cechy włóknienia pod postacią obwodowego pogrubienia przegród międzypęcherzykowych, zmian siateczkowatych, obszarów matowej szyby oraz plastra miodu.

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY (SLE – SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS)

SLE to przewlekła wielonarządowa choroba tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym przebiegająca z okresami zaostrzeń i remisji, która dotyczy przeważnie kobiet w wieku rozrodczym. Chorobowość wśród kobiet rasy białej w wieku 15-44 lata wynosi 18,3-40/100 000, dla kobiet rasy czarnej jest dwukrotnie wyższa. Generalnie kobiety chorują 6-10 razy częściej niż mężczyźni (17). Do zajęcia układu oddechowego w przebiegu choroby dochodzi bardzo często, częściej u mężczyzn niż u kobiet (18). Objawy kliniczne można obserwować u 38-89% chorych, w zależności od użytych metod diagnostycznych oraz przyjętych kryteriów

zmian w układzie oddechowym, w badaniach autopsyjnych zmiany w układzie oddechowym obserwowane są nawet u 97,8% chorych (19, 20).

Zmiany płucne w SLE, po raz pierwszy opisane przez Sir Williama Oslera w 1904 r. (21), mogą dotyczyć wszystkich jego elementów, a więc opłucnej, miąższu płuc, dróg oddechowych, naczyń i mięśni oddechowych. Zwykle spowodowane są zaburzeniami immunologicznymi i odkładaniem się kompleksów immunologicznych (zapalenie opłucnej, ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie naczyń i krwawienie do pęcherzyków płucnych, dysfunkcja mięśni oddechowych) oraz obecnością antykoagulantu toczenia i przeciwciał antykardiolipinowych (zakrzepica i zatorowość płucna oraz nadciśnienie płucne). Nie należy zapominać, że objawy płucne mogą pojawić się jako następstwo zajęcia innych narządów w przebiegu choroby, np. płyn w opłucnej spowodowany niewydolnością nerek czy układu krążenia, a także jako konsekwencja zakażeń spowodowanych leczeniem immunosupresyjnym lub jako powikłania polekowe. Zajęcie układu oddechowego jest złym czynnikiem prognostycznym i obarczone jest zwiększoną śmiertelnością (22).

Rodzaje zmian śródmiąższowych w płucach w przebiegu toczenia rumieniowego układuowego:

- ostre toczniowe zapalenie płuc,
- przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc,
- rozlane krwawienie pęcherzykowe.

Ostre toczniowe zapalenie płuc

Ostre toczniowe zapalenie płuc występuje u 1-12% chorych na SLE, w ok. 50% przypadków jest jego pierwszym objawem, ale może wystąpić również nieco później, zwykle kilka lat po rozpoznaniu SLE. Najczęściej chorują młode kobiety w okresie poporodowym. Choroba obarczona jest wysoką śmiertelnością sięgającą nawet 50%. U większości chorych stwierdza się podwyższone miano autoprzeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) (18, 23).

Kliniczna manifestacja ostrego toczniowego zapalenia płuc nie jest specyficzna. Objawy, tj. duszność, kaszel, gorączka, bóle opłucnowe, czasami krwioplucie, tachypnoe, tachykardia, sinica, przypominają infekcyjne zapalenie płuc z szybko postępującą niewydolnością oddechową. Często współistnieją inne objawy zaostrzenia SLE – zmiany skórne, bóle i obrzęk stawów, zapalenie kłębuszków nerkowych. Badania radiologiczne klatki piersiowej (radiogram i tomografia komputerowa) pokazują jedno- lub obustronne drobnoplamiste zaciemnienia typu wypełnienia pęcherzykowego, miejscami zlewające się w większe obszary oraz obustronnie obszary matowej szyby, przeważnie zlokalizowane w polach dolnych płuc, ale mogą obejmować również całe pola płucne, zwykle towarzyszy im też niewielka ilość płynu w jamie opłucnowej (18, 24). W badaniu gazometrycznym stwierdza się hipoksemię i hipokapnię, a w badaniach czynnościowych płuc cechy restrykcji ze znacznym upośledzeniem zdolności dyfuzyjnej płuc. Przebieg kliniczny często przy-

po m i n a ARDS. Zwiększony odsetek eozynofiliów i neutrofilów w BAL-u immunologicznym jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym (23). W badaniu histopatologicznym wycinków płuc obserwuje się uszkodzenie ściany pęcherzyków płucnych i ich martwicę, obrzęk pęcherzyków płucnych, błony szkliste, nacieki z komórek zapalnych jednojądrowych, krwawienie pęcherzykowe, zapalenie i zakrzepicę naczyń płucnych, czasami depozyty immunoglobulin i składników dopełniacza widoczne w mikroskopie elektronowym (18, 25).

Ponieważ kliniczno-radiologiczny obraz ostrego toczniowego zapalenia płuc jest absolutnie nieswoisty i może sugerować infekcyjne zapalenie płuc, krwawienie pęcherzykowe, zatorowość płucną, kardiogeny i niekardiogeny obrzęk płuc, konieczna jest szybka i skuteczna diagnostyka różnicowa, w tym posiewy krwi i płwociny, bronchoskopia i ewentualnie biopsja płuca w celu wykluczenia podłoża infekcyjnego choroby (zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze). Wynika to z konieczności szybkiego wdrożenia leczenia wysokimi dawkami glikokortykosteroidów systemowych (prednizon 1-2 mg/kg m.c.), włącznie z pulsami metylprednizolonu 1 g iv. przez 3 dni dożylnie, z kontynuacją leczenia prednizonem doustnie w dawce 1 mg/kg m.c. U chorych z niedostateczną odpowiedzią na glikokortykosteroidy stosuje się inne leki immunosupresyjne, najczęściej cyklofosfamid (dożylnie lub doustnie), rzadziej azatioprynę, metotreksat, leflunomid i mykofenolan mofetilu oraz rituximab u chorych z nawrotową postacią choroby (oczywiście w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi). U chorych ze złą odpowiedzią na powyższe leczenie stosuje się plazmaferezę lub wlewy immunoglobulin. Należy pamiętać o szybkim wdrożeniu i stosowaniu empirycznej antybiotykoterapii do czasu definitywnego wykluczenia infekcyjnego podłoża choroby (17, 18, 23, 24, 26, 27, 28).

Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc

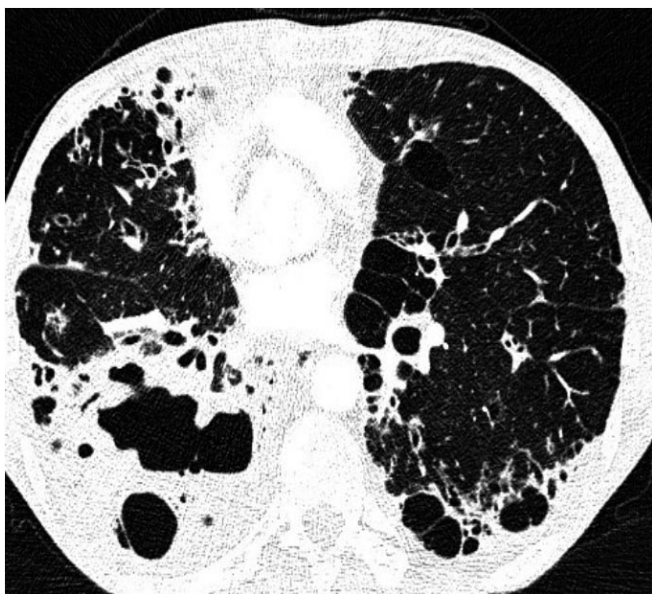
Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc w postaci jawnej klinicznie występuje u 3-13% chorych na SLE i zwykle ma łagodny przebieg (25). Choroba najczęściej dotyczy pacjentów z wieloletnim przebiegiem choroby i może być powikłaniem ostrego śródmiąższowego toczniowego zapalenia płuc lub krwawienia pęcherzykowego. Niektórzy autorzy sugerują związek pomiędzy rozwojem zmian śródmiąższowych w płucach a obecnością przeciwciał anti-SSA (Ro) – stwierdzono je u 81% chorych z przewlekłą chorobą śródmiąższową płuc w porównaniu do 38% wszystkich chorych na SLE w badanej grupie (29). W początkowym okresie choroby radiogram klatki piersiowej może przedstawiać się prawidłowo. Przy zastosowaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości wykazano zmiany w tkance śródmiąższowej płuc u 30-38% pacjentów (30), a nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych układu oddechowego u 50% chorych z nieprawidłowym TKWR płuc (31, 32). Zmiany w TKWR nie korelowały z zaburzeniami w badaniach czynnościowych. Objawy przewlekłej śród-

miąższowej choroby płuc w SLE nie różnią się od tych występujących w innych chorobach tkanki łącznej, a także w samoistnym włóknieniu płuc, i obejmują narastającą duszność wysiłkową, obniżenie tolerancji wysiłku, nieproduktywny kaszel, bóle opłucnowe. W badaniu przedmiotowym stwierdza się tachykardię, tachypnoe, obustronne trzeszczenia u podstawy płuc, rzadziej palce pałeczkowe i sinicę (33). W gazometrii występuje hipoksemia i normo- lub hipokapnia. Jak wspomniano powyżej, zastosowanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości pozwala na wczesne wykrycie zmian u ok. 30% chorych z prawidłowym obrazem klatki piersiowej w klasycznym radiogramie. W początkowych stadiach choroby stwierdza się pogrubienie przegród międzyzrakikowych, zmiany typu mlecznej szyby oraz torbiele podopłucnowe, w miarę upływu czasu pojawiają się zmiany pasemkowato-siateczkowe w przypodstawnych częściach płuc oraz dochodzi do zmniejszenia się objętości pól płucnych, a w zaawansowanych postaciach choroby w obrazie TKWR płuc dominują obszary plastra miodu (30, 32, 34) (ryc. 5, 6).

W badaniach czynnościowych płuc obserwujemy upośledzenie zdolności dyfuzyjnej płuc zwykle łagodne lub umiarkowane z towarzyszącymi lub nie zaburzeniami wentylacyjnymi o charakterze restrykcyjnym (35). W składzie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych dominują limfocyty, czasami neutrofile i eozynofile, zwiększona jest pleocytoza, podwyższone jest stężenie immunoglobulin i kompleksów immunologicznych (36). Histopatologiczny obraz choroby śródmiąższowej płuc w toczniu nie jest charakterystyczny, można spotkać obrazy typowe dla UIP, NSIP, LIP (limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc – *lymphocytic interstitial pneumonia*), OP oraz zarostowego zapalenia oskrzelików (22, 37). Rokowanie jest zróżnicowane i zależy od stopnia zaburzeń czynnościowych oraz rodzaju zmian



Ryc. 5. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej – SLE. W obu płucach widoczne cienko- i grubościennie jamy, możliwy w ich obrębie ślad płynu, ponadto zmiany rozsiane siateczkowe i pasmowate oraz obszary plastra miodu w przebiegu zaawansowanego włóknienia płuc.



Ryc. 6. TKWR płuca – SLE. Rozlane pogrubienie ścian oskrzeli z zaleganiem wydzieliny i rozstrzeniami oskrzeli. W płucu prawym duża jama o nieregularnych, pogrubiałych ścianach z poziomym płynu. W obu płucach otoczone zagęszczeniami przestrzenie powietrzne, niektóre o grubych ścianach z poziomami płynu będące najprawdopodobniej częściowo wynikiem zakażenia przestrzeni powietrznych w przebiegu śródmiąższowego włóknienia (pęcherzy rozedmy, obszarów plastra miodu, rozstrzeni oskrzeli). Całość obrazu wskazuje na śródmiąższowe włóknienia płuca i masywne zmiany zapalne z obecnością jam i ropni z rozpadem.

w obrazie tomokomputerowym. W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy, ewentualnie w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, najczęściej cyklofosfamidem lub azatiopryną. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o skuteczności mykofenolanu mofetilu i metotreksatu, a nawet rituximabu (zwłaszcza u chorych z obrazem LIP) w leczeniu choroby śródmiąższowej płuca u chorych na SLE (17, 20, 38).

Rozlane krwawienie pęcherzykowe

Rozlane krwawienie pęcherzykowe jest rzadką, ale ciężką manifestacją SLE. Występuje u 1-5% chorych i obarczone jest śmiertelnością rzędu 50-90% (39, 40). Zwykle występuje u młodych chorych z wieloletnim przebiegiem choroby, ale nawet u 20% pacjentów może być pierwszym jej objawem. W obrazie klinicznym dominuje duszność, kaszel, gorączka, u 50% chorych pojawia się krwioplucie (jego brak nie wyklucza krwawienia pęcherzykowego) lub objawy kłębuszkowego zapalenia nerek, tachypnoe, tachykardia (39). W badaniach laboratoryjnych zwraca uwagę postępująca niedokrwistość i hipoksemia. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej zmiany nie są swoiste – pojawiają się obustronne nacieki o typie wypełnienia pęcherzyków płucnych. Patogeneza choroby nie jest dobrze poznana, zwykle towarzyszy uogólnionemu zaostrzeniu SLE i wiąże się z nasiloną depozycją złogów

immunoglobulin i kompleksów immunologicznych m.in. w ścianach naczyń płucnych. Podnoszona jest rola czynników infekcyjnych w wywoływaniu krwawienia pęcherzykowego w toczniu, w tym wirusów Herpes Simplex i CMV oraz bakterii *Legionella pneumophila* i *Staphylococcus aureus* (24). Obraz histopatologiczny również nie jest swoisty, dominuje obraz rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych z tworzeniem błon szklistych, nasilonym zapaleniem naczyń włosowatych i obecnością mikrozakrzepów w naczyniach krwionośnych. Zwykle ciężki stan chorych i możliwość ciężkich powikłań zabiegu nie pozwalają na wykonanie otwartej lub przezoskrzelowej biopsji płuca.

Bardzo pomocne w rozpoznaniu choroby jest stwierdzenie > 20% makrofagów obciążonych hemosydezyną lub świeżych krwinek czerwonych w materiale z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. BAL pomaga również wykluczyć podłoże infekcyjne choroby. U 1/3 pacjentów stwierdza się jednocześnie zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze, co zdecydowanie pogarsza rokowanie (25). Typowy dla krwawienia pęcherzykowego jest wzrost DLCO > 30% wartości wyjściowej dla danego pacjenta lub DLCO > 130% wartości należnej – badanie musi być wykonane do 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów choroby, co związane jest z gromadzeniem się hemoglobiny w pęcherzykach płucnych (39, 41). Badanie, chociaż bardzo przydatne, jest również trudne do przeprowadzenia z uwagi na ciężki stan chorych.

W leczeniu rozlanego krwawienia pęcherzykowego stosuje się wysokie dawki glikokortykosteroidów systemowych, w tym pulsy z metylprednizolonu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, przede wszystkim cyklofosfamidem iv., rzadziej azatiopryną lub metotreksatem. Do czasu wykluczenia czynnika infekcyjnego należy stosować empiryczną antybiotykoterapię. W ciężkich, opornych na powyższe leczenie przypadkach, zaleca się plazmaferezę (17, 24, 39).

PODSUMOWANIE

Zmiany śródmiąższowe w płucach są częstym i poważnym powikłaniem chorób układowych tkanki łącznej. U każdego chorego na początku zachorowania i potem okresowo w zależności od występujących objawów klinicznych, ale również u pacjentów bez objawów sugerujących zajęcie układu oddechowego w przebiegu choroby, wskazana jest ocena układu oddechowego, w szczególności wykonanie badań czynnościowych (określenie TLC, VC i DLCO, wykonanie gazometrii oraz testu 6 min chodu) i obrazowych klatki piersiowej – złotym standardem jest w tym wypadku tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości. Pomocne w diagnostyce jest również określenie składu komórkowego popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych oraz badanie histopatologiczne fragmentów płuca, przy pomocy których można określić aktywność toczącego się procesu zapalnego w płucach oraz prognozować przebieg choroby. Wczesne wykrycie zmian

zwiększa szanse na wdrożenie odpowiedniego i skutecznego leczenia, a w razie potrzeby wczesne zakwalifikowanie chorych do transplantacji płuca. Zawsze należy pamiętać o przeprowadzeniu wnikliwej diagnostyki różnicowej zmian śródmiąższowych w płucach i wy-

kluczeniu zmian polekowych, zakażeń i nowotworów. U każdego pacjenta z obecnością zmian śródmiąższowych w płucach należy wykonać badania w kierunku układowej choroby tkanki łącznej – u ok. 15% chorych diagnoza wypada pozytywnie.

PIŚMIENNICTWO

1. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F et al.: Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33: 882-896.
2. Kim DS: Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 346-353.
3. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubino A et al.: Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 2010; 31, 3: 451-478.
4. Triggiani M, Granata F, Giannattasio G et al.: Lung involvement in rheumatoid arthritis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 171-179.
5. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK et al.: Rheumatoid arthritis lung disease: determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1711-1719.
6. Guahar UA, Gaffo AL, Alarcon GS: Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 430-440.
7. Wiatr E: Objawy płucne chorób układowych tkanki łącznej. *Pol Arch Med Wew* 2004; CXII: 239-242.
8. Cortet B, Flipo RM, Remy-Jardin M et al.: Use of high resolution computer tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 815-819.
9. Lee HK, Kim DS, Yoo B et al.: Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019-2027.
10. Kim EJ, Collard HR, King TE: Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136: 1397-1404.
11. Garcia JG, Parhami N, Kilian D et al.: Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 450-454.
12. Gilligan DM, O Connor CM, Ward K et al.: Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax* 1990; 45: 591-596.
13. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J et al.: Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 517-521.
14. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F et al.: Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis – associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35: 1322-1328.
15. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL: Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 340-346.
16. Dellaripa P, Fry T, Willoughby J et al.: The treatment of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis with infliximab. *Chest* 2003; 124: 109s.
17. Swigris JJ, Fischer A, Gillis J et al.: Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest* 2008; 133: 271-280.
18. Crestani B: The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005; 60: 715-734.
19. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC et al.: Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009; 18: 1053-1060.
20. Keane MP, Lynch JP: Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55: 159-166.
21. Osler W: On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Am J Med Sci* 1904; 127: 103.
22. Goh NS: Connective tissue disease and the lung. *Clin Pulm Med* 2009; 16: 309-314.
23. Kamen DL, Strange CH: Pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 2010; 31: 479-488.
24. Memet B, Ginzler EM: Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 441-450.
25. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP: Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:1 59-93.
26. Winder A, Molad Y, Osfeld I et al.: Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose of intravenous immunoglobulin: report of 2 cases. *J Rheumatol* 1996; 20: 495-431.
27. Eiser AR, Shanies HM: Treatment of lupus interstitial lung disease with intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 428-431.
28. Lim SW, Gillis D, Smith W et al.: Rituximab use in systemic lupus erythematosus pneumonitis and a review of current reports. *Intern Med J* 2006; 36: 260-262.
29. Boulware DW, Hedgpeth MT: Lupus pneumonitis and anti SSA (Ro) antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16: 479-481.
30. Fenlon HM, Doran M, Sant SM et al.: High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Rentgenol* 1996; 166: 301-307.
31. Sant SM, Doran M, Fenelon HM et al.: Pleuropulmonary abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: assessment with high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 507-513.
32. Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN et al.: Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology* 1995; 196: 835-840.
33. Cheema GS, Quismorio FP: Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 424-429.
34. Ooi GC, Ngan H, Peh WC et al.: Systemic lupus erythematosus patients with respiratory symptoms: the value of HRCT. *Clin Radiol* 1997; 52: 775-781.
35. Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V et al.: Pulmonary function of non smoking patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1988; 94: 312-315.
36. Antczak A, Nielepkowicz A: Powikłania płucne tocznia rumieniowego układowego. *Medycyna po Dyplomie. Postępy Pulmologii* 2009; 5: 40-46.
37. Colby TV: Pulmonary pathology in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 1998; 19: 587-612.
38. Fink SD, Kremer JM: Successful treatment of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus with methotrexate. *J Rheumatol* 1995; 22: 967-969.
39. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ: Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000; 118: 1083-1090.
40. Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodriguez T et al.: Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 445-448.
41. Dweik RA, Arroliga AC, Cash GM: Alveolar hemorrhage in patients with rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 395-410.

otrzymano/received: 17.02.2011
zaakceptowano/accepted: 16.03.2011

Adres/address:

*Małgorzata Bartosiewicz

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel.: (22) 431-21-43, fax: (22) 431-24-43
e-mail: m.bartosiewicz@igichp.edu.pl