

Elżbieta Wiatr

III Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski

Choroby śródmiąższowe związane z paleniem tytoniu

Smoking-related interstitial lung diseases

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 265–270

Wśród chorób związanych z paleniem tytoniu znajdują się choroby o ustalonym związku przyczynowo-skutkowym, jak POChP czy rak płuca. Ostatnio do tej grupy zalicza się też złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików oddechowych współistniejące z chorobą śródmiąższową oraz płucną histiocytozę z komórek Langerhansa, czyli jednostki należące do chorób śródmiąższowych. Są to choroby występujące rzadko, a ich objawy kliniczne, radiologiczne, a nawet histopatologiczne maskują objawy innych chorób związanych z paleniem tytoniu, jak przewlekłe zapalenie oskrzeli czy rozedma płuc [1–4].

Złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc

Złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (DIP, *desquamative interstitial pneumonia*) jest obecnie odrębną jednostką chorobową wśród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (*idiopathic interstitial pneumonia*).

Dane epidemiologiczne są niewielkie. Zarówno zachorowalność, jak i chorobowość nie są znane. Ocenia się, że DIP stanowi około 3% wszystkich chorób śródmiąższowych [5]. W dwóch najliczniejszych badaniach pochodzących z lat 1978 i 1989 średnia wieku chorych, u których rozpoznawano DIP wynosiła 42 lata, a Ryu i wsp. [6] określili medianę na 46 lat. Według niektórych źródeł widoczne jest dwukrotnie częstsze występowanie choroby u mężczyzn [3]. Wśród nich 90% stanowią palacze tytoniu. Złuszczaające śródmiąższowe zapalenie płuc może towarzyszyć innym chorobom, takim jak choroby tkanki łącznej, reakcje polekowe, może być też wynikiem narażenia na zanieczyszczenie środowiska — w tych sytuacjach nie obserwuje się związku z paleniem tytoniu [3, 6].

Objawy kliniczne obejmują duszność przy wysiłku, na którą skarży się 85–100% chorych; prawie równie często (75–80%) występuje kaszel — suchy lub ze skąpym odkrztuszaniem śluzowej wydzieliny; zwykle nie ma objawów ogólnych. Początek choroby jest najczęściej podstępny.

W badaniu przedmiotowym można wysłuchać rzęzenia nad płucami u mniej niż połowy chorych, 30–50% chorych ma palce pałeczkowate [1, 6]. Wyniki badań laboratoryjnych nie wnoszą istotnych informacji do rozpoznania. Najważniejszym zaburzeniem w czynności płuc jest wyraźne zmniejszenie wskaźnika dyfuzji tlenu węgla (DLCO, *carbon monoxide diffusing capacity*), zwykle poniżej 50% wartości należnej, co dotyczy wszystkich chorych na DIP. Chorzy z zaawansowaną chorobą wykazują cechy hipoksemii po wysiłku, a często i w czasie spoczynku. Istotne zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego występują raczej rzadko, natomiast zaburzenia restrykcyjne wykrywa się u około połowy chorych. Konwencjonalne badanie radiologiczne klatki piersiowej rzadko (u 3–22%) wykazuje prawidłowy obraz płuc [1, 5]. Zmiany są lepiej widoczne w badaniu tomokomputerowym o wysokiej rozdzielczości (TKWR). Przedstawiają one obustronne symetryczne obszary matowej szyby, obejmujące przede wszystkim dolne pola płuc. Obszary matowej szyby w 60% przypadków są umiejscowione obwodowo, w 25% tworzą ogniska; w około 10% występują zmiany rozsiane zarówno w polach górnych, jak i dolnych [5]. U połowy chorych na DIP obserwowano drobne zlokalizowane obszary włóknienia tworzące podobnie siateczkę w dolnych polach płucnych [12, 5]. Mogą też być obecne drobne rozstrzenie oskrzeli z pociągania, głównie w polach dolnych

Adres do korespondencji: Elżbieta Wiatr, III Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa

Praca wpłynęła do Redakcji: 22.04.2008 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

płuc. Taki obraz radiologiczny wymaga różnicowania z zapaleniem oskrzelików oddechowych współistniejącym z chorobą śródmiąższową (RB-ILD, *respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease*), z alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych, nieswoistym śródmiąższowym zapaleniem płuc, zakażeniem płuc przez *Pneumocystis jiroveci* i z sarkoidozą [5].

Podstawową cechą histologiczną DIP jest zwiększona liczba makrofagów w pęcherzykach płucnych o wyraźnie rozproszoną dystrybucję dotyczącą większości gronek płucnych [5], co sprawia, że obraz mikroskopowy jest jednolity. Objaw ten jest ewidentny, ale we wczesnych stadiach może być subtelny. Architektura płuc generalnie jest zachowana. Widoczna proliferacja pneumocytów II typu z minimalnymi cechami przewlekłego zapalenia i miernie nasilonym włóknieniem śródmiąższowym powodują pogrubienie przegród międzypęcherzykowych [1, 5, 7, 8]; masywne włóknienie jest cechą wykluczającą DIP [5]. Płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF, *broncho-alveolar lavage fluid*) zawiera liczne makrofagi z ziarnistościami ze złoto-brązowym barwnikiem (barwnik palacza). Barwienie błękitem pruskim ujawnia drobne ziarnistości hemosyderyny. Poza makrofagami zawiera też limfocyty i eozynofile, co odróżnia DIP od RB-ILD, w przebiegu którego w BALF stwierdza się głównie makrofagi zawierające barwnik [8].

Rozpoznanie DIP powinno być brane pod uwagę, jeżeli dolegliwości, takie jak duszność, kaszel, dotyczą 40–60-letniego chorego palącego papierosa, z palcami pałeczkowatymi, zaburzeniami czynnościowymi (zmniejszenie DLCO) i symetrycznymi obustronnymi zmianami o typie matowej szyby lub zmianami siateczkowatymi w dole płuc w obrazie radiologicznym. W przypadku wątpliwości obowiązuje wykonanie otwartej biopsji płuca w celu wykluczenia bardziej agresywnych postaci ILD [1, 5].

Leczenie obejmuje przede wszystkim zaprzestanie palenia tytoniu, ponieważ często powoduje to ustąpienie choroby. U większości chorych stosowano z różnym skutkiem kortykosteroidy. Ryu i wsp. [6], analizując grupę 23 chorych na DIP, spośród których 21 otrzymało kortykoterapię, stwierdzili poprawę kliniczną u 5 chorych (24%), a poprawę obiektywną w zakresie parametrów czynnościowych i w obrazie radiologicznym płuc — u 7 chorych (33%). Należy dodać, że u 3 chorych poprawa była częściowa, a po zakończeniu kortykoterapii nastąpił nawrót choroby, mimo że chorzy ci zaprzestali palenia tytoniu. Mimo braku badań randomizowanych, wydaje się, że u chorych z nasilonymi objawami klinicznymi, wyraźnymi zaburzeniami czynnościowymi oraz objawami radiologicznymi świadczącymi o postępującym charakte-

rze choroby powinno się jednak stosować kortykoterapię (prednizon w dawce 40–60 mg/d.). Dawkę wstępną powinno się stosować przez 1–2 miesiące, z kontynuacją w dawkach zmniejszanych przez 6–9 miesięcy. W trakcie leczenia chorzy powinni być monitorowani czynnościowo i radiologicznie. Według większości autorów poprawę uzyskuje się u 2/3 chorych. Przeżycia 5- i 10-letnie osiąga odpowiednio 95,2 i 69,9% chorych na DIP. Chorzy ci znacznie lepiej odpowiadają na kortykoterapię niż chorzy na UIP (*usual interstitial pneumonia*). W większości przypadków zmiany o typie matowej szyby ustępują pod wpływem leczenia, natomiast w 20% przypadków choroba postępuje, prowadząc do włóknienia płuc. Nie ustalono roli leków cytotoksycznych i innych immunosupresyjnych. U chorych z progresją należy rozważyć przeszczepienie płuc [1, 3, 5, 8].

Zapalenie oskrzelików oddechowych współistniejące z chorobą śródmiąższową

Zapalenie oskrzelików oddechowych współistniejące z chorobą śródmiąższową (RB-ILD) jest kolejną odrębną jednostką wśród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc.

Istotą choroby jest zapalenie oskrzelików (RB, *respiratory bronchiolitis*), spotykane u większości palaczy. Zapalenie oskrzelików charakteryzuje się gromadzeniem makrofagów obładowanych brązowym barwnikiem w świetle oskrzelików oddechowych i w przylegających do nich pęcherzykach płucnych oraz okołoskrzelikowym zapaleniem i włóknieniem o miernym nasileniu. Opisujące zmiany wykrywa się także u bezobjawowych palaczy tytoniu [8, 9]. Fraig i wsp. [10], analizując wycinki z płuc 156 kolejnych chorych poddanych otwartej biopsji płuca, wykryli cechy zapalenia oskrzelików u 109 chorych, spośród których 107 paliło papierosa: 83 aktualnie, a 24 w przeszłości. Dodatkową cechą w RB-ILD jest wystąpienie objawów klinicznych choroby śródmiąższowej i typowych dla niej zaburzeń czynnościowych lub zmian w obrazie TKWR [1, 2, 5, 8, 11].

Choroba występuje zwykle u młodych (30–50 lat) palaczy papierosów, którzy przyznają się do 30 lub więcej paczkolet nałogu. Większość chorych na RB-ILD zgłasza niewielką duszność i kaszel, które pojawiają się podstępnie zwykle w 4.–5. dekadzie życia. Ryu i wsp. [3] określili w 12-osobowej grupie chorych medianę początku objawów na 44 lata. Objawy ogólne, takie jak utrata masy ciała, gorączka, obserwowano dużo rzadziej. Część chorych nie zgłasza żadnych objawów klinicznych [5]. Badania czynnościowe wykazują redukcję DLCO, a także zmiany obturacyjne i restrykcyjne. Badanie radiologiczne wykazuje pogrubienie ścian centralnych i obwodo-

wych oskrzeli oraz obszary matowej szyby. W badaniu TKWR charakterystyczne są następujące cechy: śródrazikowe guzki, pogrubienie ścian oskrzeli centralnych i obwodowych z towarzyszącą rozedmą śródplacikową oraz pułapką powietrza, rzadziej obserwuje się obraz pączkującego drzewa (*tree-in bud*). Zmiany przeważają w płatach górnych. Zmiany w obrazie TKWR mogą być bardzo subtelne i dlatego ich brak przy zaburzeniach czynnościowych nasuwających podejrzenie RB-ILD nie powinien skłaniać do rezygnacji z otwartej biopsji płuca w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania. Około 20% chorych ma prawidłowy obraz radiologiczny płuc [1, 8, 12].

W obrazie histologicznym dominuje zwiększona liczba makrofagów obładowanych barwnikiem, podobnie jak w DIP, a różnica polega na dystrybucji ich występowania, bo w RB-ILD gromadzą się one głównie w oskrzelikach oddechowych, przewodach pęcherzykowych i sąsiadujących pęcherzykach. Zmiany są bardziej ogniskowe (śródrazikowe) niż rozsiane. Gromadzeniu makrofagów może towarzyszyć okołoskrzelowe pogrubienie przegród przez fibroblasty i złogi kolagenu. Obecne są również nacieki z komórek zapalnych lokalizujące się w ścianach oskrzelików oraz wokół ścian pęcherzyków [5, 7, 8]. Miąższ płuca oddalony od oskrzelików jest zwykle prawidłowy i wykazuje niewielkie cechy rozedęcia (hiperinflacji). Zapalenie oskrzelików oddechowych współistniejące z chorobą śródmiąższową zawsze wymaga różnicowania z DIP i jest spotykane także w histiocytozie z komórek Langerhansa. Obładowane barwnikiem makrofagi, uzyskiwane z BALF chorych na RB-ILD, są nie do odróżnienia od makrofagów wykrywanych u zdrowych palaczy [1].

Rozpoznanie opiera się na skojarzeniu wywiadu (palenie papierosów) z odpowiednimi zaburzeniami czynnościowymi i zmianami w badaniu TKWR. Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe nie jest badaniem rutynowym. Biopsja przezoskrzelowa nie wystarcza do odróżnienia RB-ILD od DIP. Biopsja płuca jest konieczna w celu wykluczenia innych chorób śródmiąższowych [1, 8].

W diagnostyce różnicowej RB-ILD należy uwzględnić podostłą postać alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP), która jednak zdecydowanie rzadko występuje u aktualnych palaczy. Pomocny jest także osad BALF, w którym obecna jest limfocytoza, w przeciwieństwie do RB-ILD [8].

Decyzja o podjęciu leczenia jest trudna. Na pewno należy zalecić zaprzestanie palenia tytoniu, chociaż nie ma jednoznacznych dowodów świadczących o skuteczności tego postępowania. Davies i wsp. [8] cytują pracę, w której wykazano normalizację liczby i morfologii makrofagów u większości ekspalaczy po rocznej abstynencji, ale u części

z nich makrofagi obładowane barwnikiem były obecne nawet po 10 latach przerwy. Portnoy i wsp. [13] analizowali czas przeżycia i przebieg RB-ILD u 32 chorych w zależności od zaprzestania palenia i stosowania kortykosteroidów. Poprawę kliniczną zauważyło 28% chorych, a poprawę wskaźników czynnościowych stwierdzono u 10,5%. Jeden chory zmarł z powodu progresji RB-ILD, a dwoje — z powodu raka płuca. Nie wykazano, aby zaprzestanie palenia lub zastosowanie kortykoterapii wpływało na przebieg choroby. Podobne wyniki przedstawili Ryu i wsp. [6], którzy, obserwując 11 chorych na RB-ILD leczonych prednizonem, stwierdzili poprawę kliniczną u 6 chorych (55%), a obiektywną poprawę u 7 chorych (64%), przy czym u 1 chorego doszło do nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia prednizonem, mimo że przestał palić papierosy. Natomiast Nakanishi i wsp. [14] w mniejszej, 5-osobowej grupie chorych na RB-ILD zaobserwowali w okresie od 15 do 62 miesięcy ($46,4 \pm 20,8$ mies.), po ustaleniu rozpoznania i zaprzestaniu palenia papierosów, ustępowanie objawów klinicznych, zmian radiologicznych widocznych w badaniu TKWR oraz zaburzeń czynnościowych (poprawa w zakresie wskaźnika DLCO). W doniesieniach dotyczących kortykoterapii nie wykazuje się jednoznacznych dowodów na jej skuteczność. Obecnie proponuje się, aby leczenie kortykosteroidami stosować u chorych, u których mimo zaprzestania palenia, nasilają się zaburzenia czynnościowe i postępują zmiany w płucach widoczne w obrazie TKWR [1, 8, 11, 12].

Histiocytoza z komórek Langerhansa — postać płucna

Histiocytoza z komórek Langerhansa to grupa chorób o szerokim spektrum klinicznym charakteryzująca się naciekaniem narządów przez komórki Langerhansa (KL) tworzące często ziarniniaki [15].

Płucną histiocytozę z komórek Langerhansa (PHKL) wyodrębniono ze względu na pewne odrębne cechy epidemiologiczne, patogenetyczne i kliniczne.

Dane epidemiologiczne nie są dokładnie znane, ponieważ choroba często przebiega bezobjawowo i ustępuje samoistnie. Zapadalność na PHKL ocenia się na 4–5/1 000 000. Płucna histiocytoza z komórek Langerhansa występuje głównie w 2.–4. dekadzie życia, jednakowo często u obu płci. Wykrywa się ją u mniej niż 5% chorych, u których wykonano otwartą biopsję płuca z powodu choroby śródmiąższowej. Palacze tytoniu (często > 20 szt./d.) stanowią 90–100% chorych na PHKL [1, 15].

Patogeneza jest słabo znana. Nie ma modeli zwierzęcych tej choroby. Natomiast hipotezy do-

tyczące patogenazy koncentrują się na następujących faktach:

- 1) selektywne gromadzenie KL w ścianie oskrzelików dystalnych,
- 2) zdolność KL do niszczenia nacieczonych oskrzelików,
- 3) bardzo wyraźny związek z paleniem papierosów, przy jednocześnie niskiej zapadalności na PHKL, mimo nasilonego nałogu palenia tytoniu w populacji.

Pewien postęp w zrozumieniu patogenazy PHKL nastąpił w miarę poznawania biologii komórek dendrytycznych (KD), do których należą komórki Langerhansa. Komórki dendrytyczne tworzą heterogenną populację komórek produkowanych w szpiku, których główną funkcją jest prezentacja antygenów komórkom T. Szpikowe KD różnią się z prekursorów mielomonocytowych CD34 w obecności GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) i TNF- α . W krwioobiegu stwierdza się niewielką liczbę komórek dendrytycznych, ale krążące monocyty mogą lokalnie przekształcić się w KD pod wpływem kontaktu z komórkami śródbłona. W transformacji tej istotną rolę odgrywa produkowany przez komórki nabłonka TGF- β i GM-CSF. Prekursory monocytów mogą przekształcić się też w KL w obecności TGF- β , który odgrywa kluczową rolę w ich różnicowaniu. Komórki Langerhansa pochłaniają antygeny i częściowo je rozkładają. Po migracji do regionalnych węzłów chłonnych dojrzewają i prezentują antygeny limfocytom T (początkowo mają słabą aktywność stymulacyjną limfocytów). Różnią się od innych komórek dendrytycznych obecnością w cytoplazmie swoistych organelli — ziarnistości Birbecka (zaangażowanych w internalizację substancji egzogennych), widocznych tylko w mikroskopie elektronowym. U zdrowych ludzi KL nie ulegają podziałom, natomiast u chorych na PHKL prezentują dużą aktywność proliferacyjną i wykazują na swej powierzchni markery immunobiologiczne. Charakteryzuje je silna ekspresja cząsteczek CD1a i CD1c oraz CD83. U chorych na PHKL komórki Langerhansa produkują znacznie większe ilości interferonu.

W przeciwieństwie do KD, które są obecne w większości tkanek (narządy limfatyczne, skóra, śródmiąższ płuc), komórki Langerhansa lokalizują się w naskórku i nabłonku błon śluzowych, w tym dróg oddechowych. U zdrowych osób KL znajdują się tylko w komórkach nabłonka tchawicy i oskrzeli, wyjątkowo rzadko występują w nabłonku pęcherzyków płucnych. Są natomiast obecne w pęcherzykach płucnych u zdrowych palaczy, w stanach zapalnych płuc, w stanach hiperplazji, wykryto je także u chorych na raka płuca. Co interesujące,

w wymienionych wcześniej sytuacjach obecność KL wiązała się z lokalną produkcją GM-CSF przez hiperplastyczne komórki nabłonkowe pęcherzyków lub przez komórki raka [15].

U chorych na PHKL komórki Langerhansa gromadzą się ogniskowo w ścianach oskrzelików dystalnych, omijając inne miejsca. Ta dystrybucja sugeruje, że zmiany w oskrzelikowym nabłonkowym mikrośrodoisku, spowodowane prawdopodobnie przez palenie tytoniu, są niezbędne dla gromadzenia się KL w oskrzelikach. To naciekanie oskrzelików przez liczne KL może być wynikiem rekrutacji KL z poziomu prekursorów, lokalnej proliferacji lub zmniejszonej wrażliwości KL na mechanizmy indukujące apoptozę [15].

W patogenazie udział biorą prawdopodobnie cytokiny (zwłaszcza GM-CSF, będący regulatorem proliferacji, różnicowania i aktywności hemopoetycznej prekursorów KL) wydzielane przez zmieniony pod wpływem dymu tytoniowego nabłonek oskrzeli, które u osób wrażliwych mogą spowodować napływ KL i ich miejscowe dojrzewanie, co prowadzi do lokalnego pobudzenia limfocytów. Proliferacja KL i pobudzonych przez nie komórek prowadzi do tworzenia ziarniniaków. Zmiany te zlokalizowane są w ścianach oskrzelików dystalnych. Nagromadzone KL mogą wywołać destrukcję ścian oskrzelików dystalnych, przy czym KL wykrywane w innych sytuacjach chorobowych, na przykład w pęcherzykowej hiperplazji nabłonkowej lub w raku płuca, nie indukują destrukcji otaczających tkanek. Możliwe, że u chorych na PHKL dysponują one specjalną zdolnością do indukowania odpowiedzi cytotoksycznej lokalnych komórek T w stosunku do komórek nabłonkowych ściany oskrzeli i towarzyszącego mięszu płuca. Rzeczywiście wykazano, że poza KL komórki T tworzą główną populację we wczesnych stadiach PHKL. Ta akumulacja komórek T występuje selektywnie w swoistych zmianach, nie występując w mięszu oddzielającym ziarniniaki. Poza domniemaną rolę cytotoksycznych komórek T skierowanych przeciw komórkom nabłonka dróg oddechowych, produkowane miejscowo mediatory, takie jak TGF- β czy niektóre typy metaloproteinaz, mogą uczestniczyć w remodelingu obejmującym tworzenie torbieli i reakcje włóknienia mięszu płuca. W dodatku komórki nabłonka (podane działaniu dymu tytoniowego) mogą wykazywać ekspresję neoantygenów, czyniąc z nich komórki docelowe dla odpowiedzi immunologicznej [15].

Objawy kliniczne, niezależnie od masywnego często zajęcia płuc, są zwykle stosunkowo niewielkie lub wręcz nieobecne. Chorzy natomiast mają objawy związane z paleniem tytoniu. Czas od początku objawów do ustalenia rozpoznania to

około 6 miesięcy. U chorych na PHKL zwykle nie występują objawy ze strony innych narządów. Jeżeli są obecne, najczęściej obok płuc zajęta jest skóra, rzadziej obserwuje się współistnienie zmian kostnych (20%) oraz moczówkę prostą z poliurią i polidypsją z powodu naciekania przysadki przez KL (5%) [1, 15].

Płucną histiocytozę z komórek Langerhansa rozpoznaje się w 3 okolicznościach: 1) u około 25% pacjentów — przypadkowo, podczas rutynowego badania radiologicznego klatki piersiowej u osób bez objawów klinicznych, 2) w 2/3 przypadków — z powodu objawów ze strony układu oddechowego, takich jak suchy kaszel, rzadziej duszność wysiłkowa, oraz z powodu objawów ogólnych (astenia, gorączka, poty nocne, spadek masy ciała), 3) w 10–20% przypadków — z powodu odmy opłucnowej (jedno- lub obustronnej) odpowiedzialnej za ból w klatce piersiowej. Odma może wystąpić w każdym stadium choroby, wydaje się, że częściej u młodych chorych.

Obraz radiologiczny płuc wykazuje zmiany rozsiane. Zmiany widoczne na zdjęciu są różne, w zależności od stadium choroby. Najczęściej obserwuje się zmiany guzkowo-siateczkowe i torbiele, które występują symetrycznie w górnych i środkowych polach obu płuc. W przeciwieństwie do większości chorób śródmiąższowych pola płucne mają wielkość prawidłową lub są większe. Zdjęcie przeglądowe pozwala także stwierdzić obecność odmy opłucnowej, a także zmian litycznych w żebrach. Obecność płynu w opłucnej, powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia należy do rzadkości. W zaawansowanych stadiach zmiany guzkowe mogą być niewidoczne, dominują natomiast liczne torbiele, przypominając czasem zmiany rozedmowe. W około 10% przypadków obraz RTG klatki piersiowej może być prawidłowy. Dokładniejszy obraz miąższu płuc zapewnia badanie TKWR, które obrazuje szczegóły, jak źle odgraniczone guzki, obecność jamek w obrębie guzków, oraz grubo- i cienkościenne torbiele, które tworzą rysunek siateczki. W miarę postępu choroby dominującą cechą stają się bardzo liczne torbiele o różnych rozmiarach, niektóre mogą mieć średnicę większą niż 1 cm i przez to symulować rozedmę. Zwraca uwagę wyraźnie mniejsze nasilenie zmian w polach dolnych. Należy pamiętać, że charakterystycznym zmianom w przebiegu PHKL mogą towarzyszyć inne zmiany będące następstwem palenia tytoniu, takie jak rozedma pęcherzowa czy cechy przewlekłego zapalenia oskrzeli [1, 15].

Zaburzenia czynnościowe są różne i zależą od dominujących zmian anatomicznych oraz czasu trwania choroby. Prawidłową czynność płuc obserwowano u 10–15% chorych. Najczęściej (u 70–90% chorych) stwierdza się zmniejszony wskaźnik

DLCO. Większość chorych wykazuje zaburzenia typu obturacyjnego, z niską objętością życiową (VC, *vital capacity*), niską całkowitą pojemnością płuc (TLC, *total lung capacity*) i obniżonym stosunkiem pojemności zalegającej (RV, *residual volume*) do TLC. Stopień zaburzeń jest nieproporcjonalny do palenia papierosów, co prawdopodobnie wynika z oskrzelikowej lokalizacji głównych zmian. Prężność gazów krwi w spoczynku pozostaje prawidłowa przez długi czas, natomiast wysiłek może powodować hipoksemię.

Histologiczny obraz płuc zmienia się wraz z postępowaniem choroby: we wczesnych stadiach obecne są guzki-ziarniniaki zawierające KL oraz inne komórki zapalne: limfocyty, makrofagi i eozynofile. Zmiany guzkowe lokalizują się wokół oskrzelików końcowych i oddechowych, których ściany ulegają stopniowej destrukcji. W trójwymiarowych rekonstrukcjach obserwuje się ziarniniakową mufkę ciągnącą się wzdłuż oskrzelika. Widoczne w centrum guzka przejaśnienie (jamka) jest pozostałością po świetle oskrzelika, a nie wynikiem martwicy tkankowej. W miarę niszczenia ścian oskrzelików ubywa KL, a przybywa komórek zapalnych, które powodują pogrubienie ścian torbieli. Zmiany ziarniniakowe są zastępowane przez gwiazdkowate blizny włókniste, które oddzielają torbielowate jamy otoczone włóknistymi pierścieniami, przedstawiając obraz plastra miodu. Zmianom tym towarzyszy rozedma [3, 7].

Rozpoznanie PHKL można ustalić na podstawie identyfikacji KL w tkance narządu objętego chorobą. W PHKL jest to możliwe po zbadaniu wycinka z płuca i wykryciu komórek z antygenem CD1a na powierzchni za pomocą przeciwciał CD1a. Wycinek powinno się pobierać z miejsca, w którym jest najwięcej guzków (na podstawie obrazu płuc w TKWR). Mimo że odsetek KL w BALF wydaje się diagnostyczna, należy pamiętać, że odsetek KL > 3% może występować u palaczy papierosów, odsetek KL > 4% można wykryć u chorych z chorobą śródmiąższową, z hiperplazją nabłonka pęcherzyków płucnych, na przykład u chorych na samoistne włóknienie płuc. Wykrycie KL > 5% w BALF u dorosłych cechuje się dużą swoistością, ale niską czułością (< 25%).

Przebieg choroby może być bardzo różny. U około 50% chorych jest on łagodny. Zmiany radiologiczne mogą się cofnąć samoistnie lub po kortykoterapii (całkowicie lub częściowo), natomiast zaburzenia czynnościowe typu obturacyjnego mogą pozostać [1].

U około 10–20% chorych, zwłaszcza z poważnymi objawami na początku, choroba może postępować, prowadząc do serca płucnego i niewydolności oddechowej. Około 30–40% chorych ma stałe dolegliwości o zmiennym nasileniu, z konwersją zmian guzkowych w torbielowate w obrazie RTG [1, 15].

Leczenie

Bardzo wyraźny związek choroby z paleniem tytoniu sugeruje konieczność zaprzestania palenia, co u części chorych powoduje poprawę radiologiczną. Dużo rzadziej obserwuje się postęp choroby, mimo zaprzestania palenia.

W przypadkach z objawami ogólnymi, wykrytymi we wczesnym stadium, można zastosować kortykoterapię (prednizon w dawce 0,5–1,0 mg/kg mc.). W przypadkach wielosystemowej histiocytozy do kortykosteroidów dołącza się leki cytotoksyczne (winblastyna, rzadziej metotreksat). Nie ma jednoznacznych danych wskazujących, by te skojarzenia były skuteczne w płucnej postaci histiocytozy [1, 15].

Podsumowanie

Wszystkie 3 przedstawiane jednostki chorobowe dotyczą drobnych dróg oddechowych, które wykazują różnego stopnia cechy zapalenia obserwowane u większości palaczy tytoniu (*smoking bronchiolitis*) [10, 12]. Kliniczne i radiologiczne objawy DIP i RB-ILD nie są swoiste i nie pozwalają na rozróżnienie tych dwóch chorób. Podstępny początek z dusznością i kaszlem, rzęzenia podczas wdechu, a także obecność palców pałeczkowatych stwierdza się w obu jednostkach [6]. Wspólną cechą wszystkich trzech chorób jest też formowanie się przestrzeni powietrznych (torbiele) widocznych w obrazie TKWR. Zmiany torbielowate (bez wyraźnych ścian) w DIP i RB-ILD zwykle odpowiadają obszarom rozedmy nałożonym na obszary matowej szyby. Moon i wsp. [9], badając dokładnie 10 chorych na RB-ILD, u 9 rozpoznali mikroskopowe cechy rozedmy śródzrazikowej. Natomiast w PHKL многие torbiele są wynikiem niszczenia ścian oskrzelików oddechowych z postępującym poszerzaniem ich światła, które z czasem otacza tkanka włóknista: grubość ich ścian waha się od bardzo cienkich do kilkumilimetrowych [4]. Choroby te różnicują cechy dodatkowe, takie jak dystrybucja gromadzących się makrofagów — rozsiana w DIP i ogniskowa w RB-ILD, oraz nadmiar komórek Langerhansa w histiocytozie. Wiadomo jednak, że cechy histologiczne mogą się nakładać [2, 4]. Moon i wsp. [9] wśród 10 chorych na RB-ILD u 4 znaleźli ewidentne cechy DIP. Vassallo i wsp. [12] wykazali w badaniach, że wśród 14 chorych z potwierdzoną histologicznie PHKL cechy DIP/RB-ILD (o nasileniu od 10 do 80%) stwierdzono u wszystkich chorych. Najbardziej na-

silone cechy DIP/RB-ILD występowały u tych chorych, u których w badaniu TKWR obserwowano obraz matowej szyby. Wstępnie rozpoznawano u nich AZPP, nie wykluczając zresztą PHKL w diagnozie różnicowej. W pracy tej wykazano dodatnią korelację między nasileniem włóknienia przeród a skumulowaną liczbą wypalonych papierosów (paczkolet).

Końcowy wniosek jest następujący — relacje między paleniem tytoniu a rozwojem DIP, RB-ILD i PHKL nie są całkowicie jasne, ale jednocześnie są niezaprzeczone. Do grupy chorób śródmiąższowych związanych z paleniem coraz częściej zalicza się też samoistne włóknienie płuc, ponieważ aktualni i byli palacze wykazują zwiększone ryzyko zachorowania (choć wydaje się, że rokowanie palaczy jest lepsze niż niepalących). Związek między paleniem tytoniu a rozwojem chorób śródmiąższowych wymaga więc dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Caminati A., Harari S. Smoking related interstitial pneumonias and Langerhans cell histiocytosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 299–306.
2. Desai S.R., Ryan S.M., Colby T.V. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin. Radiol.* 2003; 58: 259–268.
3. Ryu J.H., Colby T.V., Hartman T.E., Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 122–132.
4. Selman M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders. *Chest* 2007; 124: 1185–1187.
5. Elkin S.L., Nicholson A.G., Path M.R.C., du Bois R.M. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 22: 387–396.
6. Ryu J.H., Myers J.L., Capizzi S.A. i wsp. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178–184.
7. Aubry M-Ch., Wright J.L., Myers J.L. The pathology of smoking lung diseases. *Clin. Chest Med.* 200; 21: 11–35.
8. Davies G., Wells A.U., du Bois R.M. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 717–726.
9. Moon J.R., Colby T.V., Hansell D.M. i wsp. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 43: 1009–1014.
10. Fraig M., Shreesha U., Savici D., Katzenstein A-L. Respiratory bronchiolitis. A clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers and never-smokers. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 647–653.
11. Wells A., Nicholson A.G., Hansell D.M. i wsp. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 24: 585–594.
12. Vassallo R., Jensen E.A., Colby T.V. i wsp. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. High-resolution CT, histologic and functional correlations. *Chest* 2003; 124: 1199–1205.
13. Portnoy J., Veraldi K.L., Schwarz M.I. i wsp. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. Long-term outcome. *Chest* 2007; 131: 664–671.
14. Nakanishi M., Demura Y., Mizuno S. i wsp. Changes in HRCT findings in patients respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung diseases after smoking cessation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 453–461.
15. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1272–1285.