

Zarostowe zapalenie oskrzelików w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Bronchiolitis obliterans complicating rheumatoid arthritis

Paweł Piesiak, Monika Kosacka, Renata Jankowska

Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu,
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Renata Jankowska

Słowa kluczowe: zarostowe zapalenie oskrzelików, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: bronchiolitis obliterans, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Kobieta, 27 lat, z rozpoznaniem przed 5 laty reumatoidalnym zapaleniem stawów zgłosiła się do Kliniki z powodu występowania od kilku tygodni suchego kaszlu oraz duszności podczas niewielkiego wysiłku. Badania czynnościowe płuc wykazały zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego bardzo dużego stopnia z cechami rozdęcia dynamicznego płuc oraz zmniejszeniem pojemności dyfuzyjnej płuc umiarkowanego stopnia i ujemną próbą rozkurczową. W badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości stwierdzono niewielkie zmiany włókniste w prawym płucu bez cech „pułapki powietrznej”. Rozpoznano zarostowe zapalenie oskrzelików. Podjęto leczenie prednizonem w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę oraz cyklofosfamidem w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę, nie uzyskując poprawy. Pacjentkę zakwalifikowano do przeszczepu płuca.

Zarostowe zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis obliterans* – BO) jest schorzeniem, w przebiegu którego dochodzi do nacieków w ściankach oskrzelików końcowych oraz oddechowych przez komórki zapalne, prowadzących do kolagenizacji podśluzówkowej z odkładaniem tkanki włóknistej. Wynikiem tych procesów jest stopniowe i nieodwracalne zwężenie, a następnie całkowite zamknięcie (zarośnięcie) światła oskrzelików [1]. W większości przypadków jest to powikłanie spotykane w transplantologii lub rozwijające się w wyniku wdychania czynników tok-

Summary

A twenty-seven year-old woman with 5 years' history of rheumatoid arthritis was admitted to the hospital because of chronic cough and dyspnoea on exertion. Pulmonary function tests revealed a severe obstruction with dynamic lung hyperinflation, a decrease in the lung diffusion capacity and negative bronchodilation test. High resolution computed tomography revealed a few fibrotic changes in the right lung only, without symptoms of air trapping. The diagnosis of bronchiolitis obliterans was established. The patient was treated with prednisone 1 mg/kg/day and cyclophosphamide 1 mg/kg/day. There was no improvement. The patient was qualified for lung transplantation.

sycznych [2]. Zarostowe zapalenie oskrzelików należy również do rzadkich powikłań chorób tkanki łącznej. Najczęściej rozwija się u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [2]. Charakterystyczny przebieg, obraz w tomografii komputerowej oraz typowe zaburzenia w badaniach czynnościowych płuc stanowią podstawę do rozpoznania choroby. Autorzy przedstawili przypadek zarostowego zapalenia oskrzelików u pacjentki z RZS o bezobjawowym przebiegu do późnego stadium choroby, z nietypowym obrazem radiologicznym płuc.

Adres do korespondencji:

dr med. Paweł Piesiak, Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc, Akademia Medyczna, ul Grabiszyńska 105, 53-439 Wrocław, tel. +48 71 334 95 58, faks +48 71 334 95 96, e-mail: ppiesiak@tlen.pl

Praca wpłynęła: 23.09.2008 r.

Opis przypadku

Kobieta, 27 lat, która nigdy nie paliła tytoniu i w przeszłości nie chorowała na przewlekłe lub nawracające schorzenia dróg oddechowych. Wywiad rodzinny był nieobciążający. W 2000 r. pacjentka zaczęła się skarżyć na przewlekłe bóle i obrzęki drobnych stawów rąk, stawów nadgarstkowych i stawu kolanowego prawego, którym towarzyszyła sztywność poranna. Rozpoznano wówczas reumatoidalne zapalenie stawów. Nie stwierdzono występowania w surowicy czynnika reumatoidalnego (RF) ani przeciwciał przeciwjądrowych. W leczeniu stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz sulfasalazynę. Od tego czasu pacjentka była pod stałą opieką reumatologa i okresowo z powodu nawrotów dolegliwości przyjmowała glikokortykosteroidy oraz metotreksat. W 2004 r. w badaniu krwi stwierdzono występowanie RF. Od połowy 2004 r. pacjentka zauważyła powolne pogarszanie się tolerancji wysiłkowej. W marcu 2005 r. kobieta przeżyła zakażenie dróg oddechowych, któremu towarzyszyły stany podgorączkowe, suchy kaszel oraz duszność podczas niewielkiego wysiłku. Z tego powodu została skierowana do Kliniki Pulmonologii i Nowotworów Płuc AM we Wrocławiu. W dniu przyjęcia stan pacjentki był dobry. Chora była leczona metyloprednizonem w dawce 4 mg/dobę oraz sulfasalazyną w dawce 2 g/dobę. W badaniu fizykalnym stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe stawów rąk, prawidłowe zabarwienie powłok ciała, a także brak obrzęków obwodowych. Nad płucami wypuk był jawny i symetryczny, osłuchowo stwierdzono pojedyncze świsty wdechowe i pojedyncze trzeszczenia od przodu nad płucem prawym.

Badania czynnościowe płuc (tab. I) wykazały zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego bardzo dużego stopnia z cechami rozdęcia dynamicznego płuc oraz zmniejszeniem pojemności dyfuzyjnej płuc umiarkowanego stopnia i ujemną próbą rozkurczową [$\Delta FEV_1 = -39$ ml (-7%)] (ryc. 1). W gazometrii krwi tętniczkowej stwierdzono nieznaczny hipoksemię (pH 7,41, pCO_2 45 mm Hg, pO_2 59,2 mm Hg, SO_2 90,4%).

W badaniu krwi stwierdzono: leukocytozę ($15,8 \times 10^9/l$), ze względną limfopenią (odsetek 15%), hematokryt 40%, CRP 90 mg/l. Badanie moczu: erytrocyty świeże 0–1 w polu widzenia, erytrocyty wyługowane 1–2 w polu widzenia.

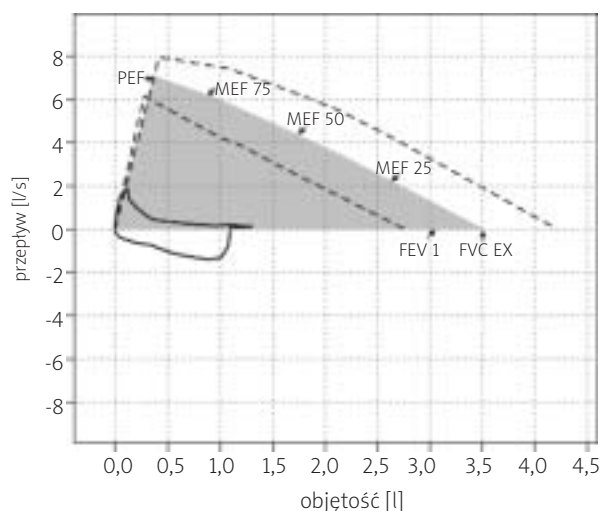
Badanie radiologiczne klatki piersiowej wykazało obustronne obniżenie kopuł przepony oraz przejaśnienie pól płucnych.

Wykonano czynnościową tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (HRCT) (na wdechu i wydechu) i stwierdzono w przyśrodkowej części płuca prawego pojedyncze zagęszczenia o charakterze zmian włóknistych. Nie wykazano zmian śródmiąższowych ani cech

Tabela I. Wyniki badań czynnościowych płuc
Table I. Lung function test results

Parametr	Wartość aktualna	Wartość aktualna/ /wartość należna [%]
FEV1 [l]	0,56	18
VC [l]	1,54	44
FEV1/VC [%]	36	43
R tot [kPa*s/l]	0,30	100
SR tot [kPa*s]	1,37	176
TLC [l]	5,66	116
IC [l]	1,03	46
ITGV [l]	4,64	178
RV [l]	4,12	310
RV/TLC [%]	72,75	265
DCO [mmol/min/kPa]	3,95	44

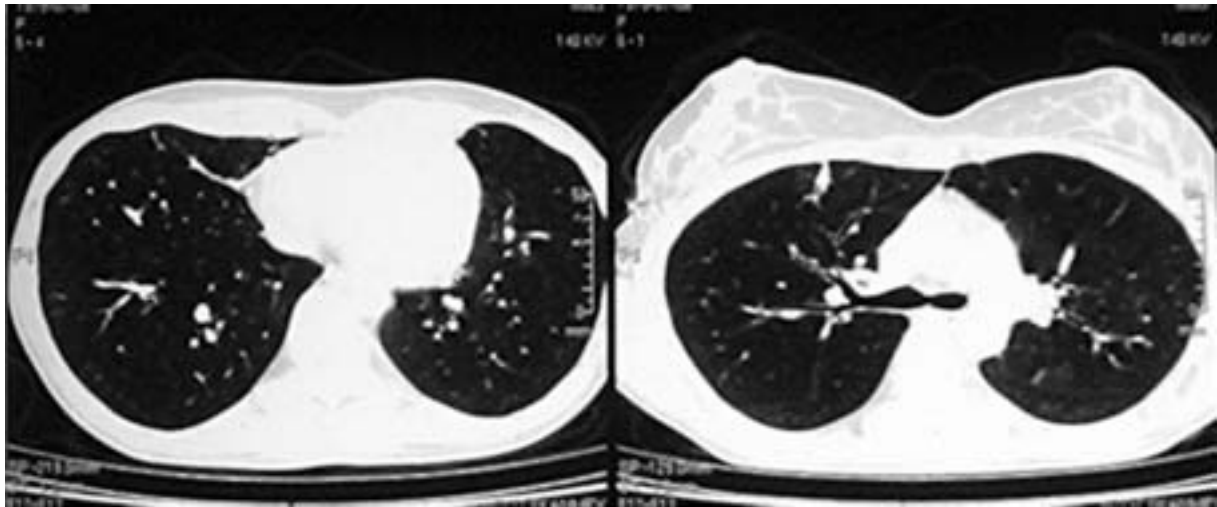
FEV1 – pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa, VC – pojemność życiowa, R tot – opór dróg oddechowych, SR tot – swoisty opór dróg oddechowych, TLC – całkowita pojemność płuc, IC – pojemność wdechowa, ITGV – wewnątrztorakalna objętość gazu, RV – objętość zalegająca, DCO – pojemność dyfuzyjna płuc



Nieprawidłowy kształt krzywej przepływ-objętość – charakterystyczny dla zaburzeń wentylacji typu obturacyjnego bardzo ciężkiego stopnia. PEF – szczytowy przepływ wydechowy, FEV1 – pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa, FVC – natężona pojemność życiowa, MEF 75/50/25 – średnie przepływy wydechowe po wydmuchaniu odpowiednio 25, 50 oraz 75% FVC.

Ryc. 1. Wykres krzywej przepływ-objętość: cechy zaawansowanej obturacji.

Fig. 1. The flow-volume curve – severe obstruction.



Ryc. 2. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT), badanie czynnościowe (na wdechu i wydechu) – w przyśrodkowej części płuca prawego pojedyncze zagęszczenia o charakterze zmian włóknistych. Nie wykazano zmian śródmiąższowych ani cech pułapki powietrznej.

Fig. 2. High resolution computer tomography: few fibrotic attenuations in the middle part of the right lung, no symptoms of interstitial changes or air trapping.

„pułapki powietrznej” (ryc. 2.). Przeprowadzono bronchoskopię i nie stwierdzono zmian anatomicznych w drzewie oskrzelowym. W świetle oskrzeli zalegała duża ilość wydzieliny śluzowej. Wykonano przezoskrzelową biopsję płuca i w badaniu histopatologicznym stwierdzono cechy przewlekłej rozedmy, niewielkie nacieki zapalne w podścielisku oraz ogniskowo skupiska makrofagów w pęcherzykach płucnych. Badania popłuczyn oskrzelowych nie wykazały występowania patogenów ani komórek nowotworowych. Na podstawie całości obrazu klinicznego ustalono rozpoznanie zarostowego zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis obliterans*) jako płucnego powikłania RZS.

Podjęto leczenie prednizonem w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę oraz cyklofosfamidem w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę, zaprzestano podawania sulfasalazyny. Po 3 mies. rozpoczęto stopniowe zmniejszanie dawek glikokortykosteroidu. Po 6 mies. leczenia nie stwierdzono istotnej poprawy w zakresie odczuwanej duszności. Wyniki badań czynnościowych płuc nie uległy poprawie. Zdecydowano o odstawieniu leków immunosupresyjnych. Chorą zakwalifikowano do domowej tlenoterapii. W styczniu 2008 r. chora pomyślnie przeżyła przeszczep płuca.

Omówienie

Choroby układu oddechowego są główną przyczyną zgonów w układowych chorobach tkanki łącznej. Wśród powikłań płucnych RZS zapalenia oskrzelików

stanowią rzadko występującą grupę schorzeń. Wyróżnia się dwa typy zapalenia oskrzelików w przebiegu chorób tkanki łącznej: zarostowe zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis obliterans* – BO) oraz zapalenie z ogniskami rozrostu okołoskrzelowej tkanki limfatycznej, tzw. *follicular bronchiolitis* [1]. Spośród tych dwóch schorzeń BO charakteryzuje się zdecydowanie gorszym rokowaniem. Większość chorych stanowią kobiety w wieku średnim, z obecnością RF we krwi. Czynnikiem predysponującym może być podawanie penicylaminy w leczeniu RZS [3], leku obecnie niestosowanego. Rozpoznanie można ustalić na podstawie badania histopatologicznego wycinka płuca. Przezoskrzelowa biopsja płuca najczęściej jest niewystarczająca i dopiero otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca umożliwia uzyskanie reprezentatywnego materiału [2, 4]. Zabieg ten rzadko bywa przeprowadzany z powodu dużego ryzyka powikłań, występującego zwłaszcza u chorych w zaawansowanym stadium choroby. U większości chorych na BO rozpoznanie można ustalić na podstawie charakterystycznego obrazu w tomografii komputerowej oraz wyników badań czynnościowych. Zwłaszcza obraz radiologiczny widoczny w badaniu HRCT jest patognomiczny. Jest to badanie dynamiczne wykonywane w czasie wdechu i wydechu. U chorych z BO stwierdza się sąsiadujące ze sobą obszary o zmniejszonej i zwiększonej powietrzności płuc, dające niejednorodny, mozaikowy obraz zmian. Jest to spowodowane upośledzeniem opróżniania pewnych regionów płuc w wyniku

„pułapki powietrznej” w czasie wydechu [4, 5]. Obraz ten jest bardzo charakterystyczny dla BO i występuje u 91–100% chorych [5, 6]. Do innych zmian należą: pogrubienie ścian oskrzeli i poszerzenie odcinkowe ich światła, zmniejszone upowietrzenie płuc, zwężenie naczyń w miejscu zmniejszonego upowietrzenia płuc oraz „obraz mlecznej szyby” [4, 6].

W opisywanym przypadku stwierdzono bardzo ciężkie zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego z ujemną próbą rozkurczową. Badanie bodypletyzmoграфiczne wykazało występowanie znacznego dynamicznego rozdęcia płuc w postaci ponad trzykrotnego powiększenia objętości zalegającej płuc. Są to typowe dla BO zaburzenia opisywane również przez innych autorów [2, 7, 8]. Ze względu na ciężki stopień tych zaburzeń i duże ryzyko powikłań okołoperacyjnych pacjentki nie zakwalifikowano do zabiegu otwartej biopsji płuca.

Zaskakujące były wyniki badań radiologicznych. Wykonana u pacjentki tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała jedynie pojedyncze zmiany włókniste w płucu prawym. Nie stwierdzono innych typowych dla BO zmian, w tym obszarów płuc z cechami „pułapki powietrznej” w czasie wydechu. Brak odchylenia od normy w badaniach radiologicznych u chorych z BO to obraz rzadki i dotąd nie opisywany u pacjentów z RZS [6]. Uważa się, że prawdopodobną przyczyną tego może być skrajnie zaawansowana obturacja drobnych oskrzeli powodująca uogólnione homogenne rozdęcie płuc. Obraz taki bywa obserwowany w zaawansowanej rozedmie płuc lub ciężkiej astmie [7].

Sulfasalazyna, którą pacjentka stosowała w leczeniu, również może być przyczyną zmian w płucach [9]. Opisywane były pojedyncze przypadki chorób śródmiąższowych, takich jak *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*, włóknienie śródmiąższowe czy eozynofilia płucna. Jednak dotychczas nigdy nie obserwowano rozwoju BO. W opisywanym przypadku odstawienie leku nie wpłynęło na poprawę wentylacji płuc, co również przemawia przeciwko etiologii polekowej zmian w płucach.

Rokowanie u chorych na RZS ze współistniejącym BO jest złe. Stosowanie glikokortykosteroidów, łącznie z lekami immunosupresyjnymi, zwykle nie przynosi poprawy [1]. Istnieją pojedyncze doniesienia o skuteczności pochodnych erytromycyny, ale dotyczyły one przypadków *follicular bronchiolitis* występujących głównie w populacji azjatyckiej [1, 10]. W skrajnie zaawansowanych przypadkach wykonuje się przeszczep płuc [1].

Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych płuc stwierdza się często, bo aż u 27% chorych na RZS [11]. Przedstawiony przypadek potwierdza rolę prostej spirometrii w diagnostyce BO u chorych na RZS. Każde stwierdzenie obturacji z ujemną próbą rozkurczową, zwłaszcza

u osoby niepalącej chorującej na RZS, powinno nasunąć podejrzenie BO. U opisaney pacjentki pierwsze w życiu badanie spirometryczne wykonano dopiero po 5 latach od rozpoznania RZS. Należy zatem podkreślić, że spirometria powinna należeć do podstawowych badań okresowo wykonywanych u każdego pacjenta z RZS.

Piśmiennictwo

1. Wells AU. Lung disease in association with CTD. *Eur Respir Mon* 2000; 14: 137-164.
2. King TE Jr. Bronchiolitis. *Eur Respir Mon* 2000; 14: 244-266.
3. Wolfe F, Schurle DR, Lin JJ, et al. Upper and lower airway disease in penicillamine treated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983; 10: 406-410.
4. Kramer MR, Stoehr C, Whang JL, et al. The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 675-681.
5. Leung AN, Fisher K, Valentine V, et al. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: detection using expiratory HRCT. *Chest* 1998; 113: 365-370.
6. Hansel DM. Small airways disease: detection and insights with computed tomography. *Eur Respir J* 2001; 17: 1294-1313.
7. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, et al. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol* 2002; 57: 1078-1085.
8. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007; 29: 1007-1019.
9. Parry SD, Barbatzas C. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J* 2002; 19: 756-776.
10. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, et al. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1531-1536.
11. Fuld JP, Johnson MK, Cotton MM, et al. A longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. *Chest* 2003; 124: 1224-1231.