

Lekopochodne śródmiąższowe zapalenie płuc u pacjenta z astmą oskrzelową – opis przypadku

Drug-induced interstitial lung disease in patient with bronchial asthma – a case report

Michał Rząd,¹ Martyna Nowakowska,¹ Magdalena Szcześniak,¹ Błażej Kaleta,¹ Marcin Wdowiak,¹ Rafał Sokołowski²

¹ I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Studenckie Koło Naukowe Iron Lung przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej CSK MON WIM

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej CSK MON WIM; kierownik: prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk

Streszczenie. Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (AIP) to choroba o dynamicznym przebiegu. W większości przypadków niewydolność oddechowa narasta szybko i często wymaga mechanicznego wspomaganie wentylacji. Charakterystyczne są rozległe zmiany o typie mlecznej szyby w badaniach obrazowych (tomografia klatki piersiowej). W niniejszej publikacji prezentujemy przypadek 41-letniego pacjenta z wieloletnim wywiadem astmy oskrzelowej oraz gwałtownie narastającą niewydolnością oddechową. W badaniach dodatkowych leukocytoza, zwiększone stężenie CRP, przeciwciała ANA, cANCA i pANCA w wartościach nieprzekraczających norm laboratoryjnych. Początkowa antybiotykoterapia empiryczna była nieskuteczna. Dołączenie leków immunosupresyjnych spowodowało poprawę. Dane kliniczne z badania podmiotowego oraz diagnostyka różnicowa wskazują na możliwość reakcji nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy.

Słowa kluczowe: lekopochodne śródmiąższowe zapalenie płuc, DILD, ostre śródmiąższowe zapalenie płuc, astma, kwas acetylosalicylowy

Abstract. Acute interstitial pneumonia (AIP) is a disease of a sudden onset. Respiratory failure develops rapidly in the majority of cases and frequently requires mechanical ventilation. The characteristic radiographic findings in computed tomography resemble of diffuse ground glass opacity. The article presents a case of clinically difficult 41-year old patient with a several years history of bronchial asthma and rapidly progressing respiratory failure. Laboratory tests were dominated by leukocytosis, high CRP level; levels of antibodies: ANA, cANCA, pANCA were within the reference range. Initial empirical antibiotic therapy was not successful. Addition of immunosuppressive drugs caused improvement. Clinical data of physical examination and differential diagnosis indicate possible hypersensitivity reaction to acetylsalicylic acid.

Key words: acetylsalicylic acid, acute interstitial pneumonia, asthma, DILD, drug-induced interstitial lung disease

Nadesłano: 30.12.2016. Przyjęto do druku: 22.05.2017

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2017; 95 (3): 280–283

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

Michał Rząd

ul. L. Rydygiera 13/78, 01-793 Warszawa

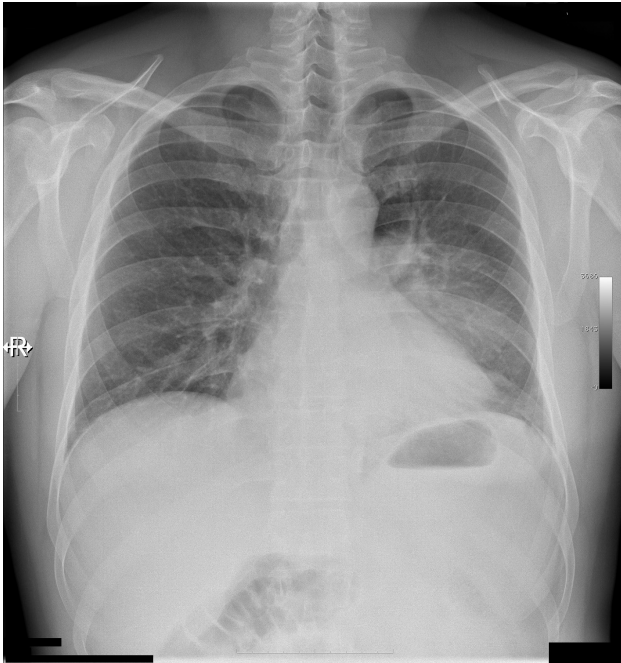
e-mail: michal.rzad@wp.pl

Wstęp

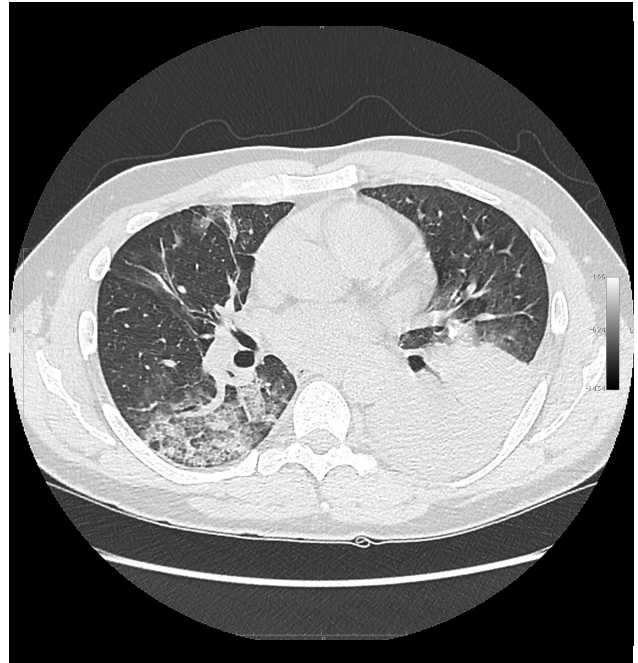
Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (*acute interstitial pneumonia* – AIP), znane również jako zespół Hammana i Richa, jest gwałtownie postępującą chorobą śródmiąższową płuc. Najczęściej występuje u osób w wieku średnim. Choroba ma dynamiczny przebieg, rozpoczyna się niespecyficycznie, m.in. wystąpieniem bólów mięśniowych, bólów głowy, ogólnego osłabienia, kaszlu i duszności. W badaniu przedmiotowym dominuje tachykardia,

tachypnoe, sinica oraz trzeszczenia nad całymimi polami płucnymi. Ryzyko wystąpienia szybko narastającej niewydolności oddechowej jest duże – rozwija się w większości przypadków i wymaga zastosowania wentylacji mechanicznej. AIP wymaga różnicowania z IPF (*idiopathic pulmonary fibrosis*), zaostrzeniami chorób tkanek łącznej i ciężkimi zakażeniami układu oddechowego.

W początkowym okresie choroby zmiany radiologiczne są niewielkie; w trakcie rozwoju procesu chorobowego zauważalne stają się zagęszczenia pęcherzykowe i zaciemnienia typu mlecznego szkła. W leczeniu stosuje się



Rycina 1. Badanie RTG w dniu przyjęcia
Figure 1. X-ray – on admission



Rycina 2. Obraz TK klatki piersiowej bez kontrastu
Figure 2. CT scan of the chest without contrast

leki immunosupresyjne, m.in. glikokortykosteroidy, cyklofosamid, azatioprynę i winkrystynę. Rokowanie jest niekorzystne – około 60% chorych umiera w ostrym okresie choroby, większość w ciągu 6 miesięcy od zachorowania. U chorych, którzy przeżyli ostry epizod, może nastąpić remisja z ograniczeniem objętości płuc.

W literaturze zostały opisane przypadki tzw. lekopochodnego śródmiąższowego zapalenia płuc (*drug-induced interstitial lung disease* – DILD), którego objawy są identyczne jak objawy AIP. W tym przypadku istnieje jednak ścisła korelacja z reakcją organizmu na leki (takie jak amiodaron, statyny, gefitynib, nitrofurantoina, amfoterycyna B, bleomycyna, metotreksat, bromokryptyna i inne). Często przyczyną są również leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (*nonsteroidal anti-inflammatory drug* – NSAID) [1-5]. Kluczową pozycję wśród nich zajmuje kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid* – ASA). Dodatkowym zagrożeniem dla omawianego pacjenta jest zwiększona skłonność do nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy w populacji astmatyków, której występowanie dotyczy na terenie Polski 4,3% chorych z tej grupy [6,7]. Wiąże się to z możliwością zaostrzenia tej przewlekłej choroby w wyniku ekspozycji na ASA. Ponadto kwas acetylosalicylowy odpowiedzialny jest za zaburzenie równowagi stężeń cytokin, co może prowadzić do deregulacji układu odpornościowego i jego patologicznej odpowiedzi [6,7].

Rozpoznanie ustala się na podstawie diagnostyki różnicowej z wykluczenia oraz dodatniego wywiadu

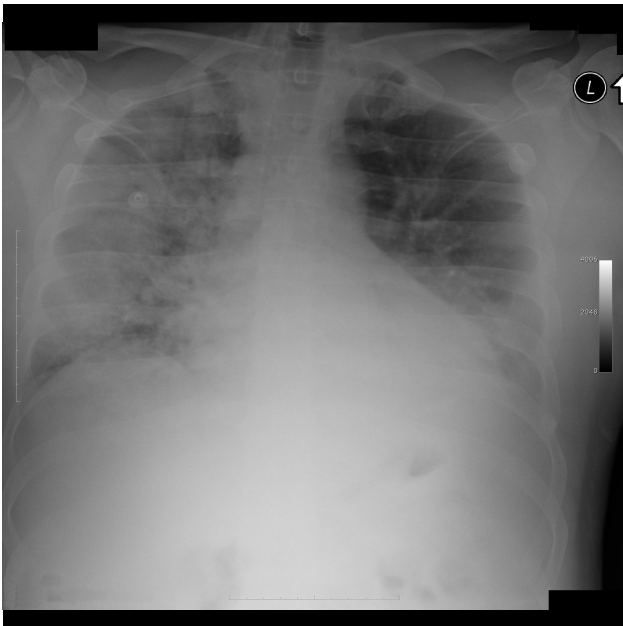
lekowego [1-5]. Postępowanie jest podobne jak w przypadku AIP [1,2,4].

Opis przypadku

41-letni chory został przyjęty do kliniki reumatologii z powodu stanów gorączkowych do 40°C oraz utrzymującej się od 2 tygodni duszności. Przed hospitalizacją leczony był ambulatoryjnie NLPZ z rozpoznaniem infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych. W wywiadach astma oskrzelowa leczona przewlekłe od kilkunastu lat.

Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono stan ogólny ciężki z dusznością spoczynkową, stłumienie wypuku nad dolnym lewym polem płucnym i masywne, zlewające się nad całym płucami, dźwięczne trzeszczenia.

W badaniach dodatkowych stwierdzono leukocytozę (WBC $16,80 \times 10^9/l$). W badaniu radiologicznym klatki piersiowej opisano zagęszczenia zapalne w płucu lewym (ryc. 1.). Rozpoczęto antybiotykoterapię empiryczną amoksycyliną z kwasem klawulanowym oraz klarytromycyną. Stan pacjenta ulegał pogorszeniu. W badaniu tomograficznym klatki piersiowej ukazano strefy zagęszczeń o charakterze mlecznej szyby w płacie górnym płuca prawego, obszar zagęszczeń w płacie środkowym oraz masywne zagęszczenia miąższowe w płacie dolnym płuca prawego (ryc. 2.). Utrzymywały się wysoka gorączka oraz duszność. Ze względu na pogorszenie stanu



Rycina 3. RTG kontrolne – progresja zmian naciekowych
Figure 3. X-ray – progression of infiltration changes

ogólnego z progresją zmian w badaniu obrazowym chory został przeniesiony do Kliniki Pneumonologii.

W trakcie dalszej diagnostyki w badaniach dodatkowych stwierdzono pH 7,46, pCO₂ 33,9 mm Hg, pO₂ 61,1 mm Hg, leukocytozę – WBC 21,50 × 10⁹/l, RBC 4,41 × 10¹²/l, PLT 185 × 10⁹/l, CRP 39,2 mg/dl, OB 73/h, prokalcytoninę 7,94 ng/ml, przeciwciała anti-HBc – niereaktywne, HCV – niereaktywny, HIV – niereaktywny. W USG jamy brzusznej obraz narządów w normie ultrasonograficznej.

Pobrano materiał na posiew krwi i skorygowano empirycznie antybiotykoterapię (piperacylinę z amikacyną, itrakonazol, sulfometoksazol + trimetoprim). Wykonano bronchofiberoskopię – aspirat przekazano na posiew mikrobiologiczny. Chory zgłaszał silne dolegliwości bólowe w lewej części klatki piersiowej, które ustępowały jedynie po lekach narkotycznych. Kolejne badania obrazowe płuc ukazywały progresję zmian zapalnych (ryc. 3.). Ze względu na cechy narastającej niewydolności oddechowej zastosowano wspomaganie wentylacji w sposób nieinwazyjny (*non-invasive ventilation* – NIV) z dobrym skutkiem i poprawą parametrów utlenowania krwi – pH 7,44, pCO₂ 37,0 mm Hg, pO₂ 97,7 mm Hg. Przeprowadzono dalszą diagnostykę w kierunku określenia infekcyjnej przyczyny zapalenia płuc. Wykonano testy w kierunku grypy A i B (oba wyniki ujemne) oraz dwukrotny test w kierunku zakażenia *Legionella pneumophila* (antygen w moczu ujemny). Badania biochemiczne w kierunku zakażenia wirusowego (HCV, HIV, CMV) nie potwierdziły



Rycina 4. RTG przy wypisie – regresja zagęszczeń miąższowych
Figure 4. X-ray – regression of parenchymal density

świeżego zakażenia. Oznaczono miana przeciwciał: ANA i pANCA – wyniki ujemne.

Ze względu na brak dotychczasowego potwierdzenia infekcyjnego charakteru choroby (ujemne wyniki posiewów krwi) oraz brak poprawy stanu klinicznego rozpoczęto terapię glikokortykosteroidami: podano metyloprednizolon w dawce 1,0 g/d, którą następnie zredukowano przez 3 kolejne dni. Zakończono antybiotykoterapię, utrzymując dawki glikokortykosteroidów. W kolejnych badaniach obrazowych płuc nadal występowały rozlane zmiany zapalne. Po ustabilizowaniu stanu chorego wykonano badanie bronchofiberoskopowe, podczas którego wykonano płukanie oskrzelowo-płucne (*bronchoalveolar lavage* – BAL) prawego płata środkowego. W ocenie cytologicznej aspiratu występowały liczne komórki nabłonka oddechowego, jednak mała komórkowość dyskwalifikowała materiał do obiektywnej oceny [8]. Nie stwierdzono w nim obecności eozynofiliów. Zdecydowano o kontynuacji leczenia immunosupresyjnego, dołączając azatioprynę. W kolejnych dniach hospitalizacji ustąpiły cechy niewydolności oddechowej, wartości biochemiczne krwi wraz z parametrami stanu zapalnego wróciły do normy laboratoryjnej. W kontrolnym badaniu RTG stwierdzono regresję zmian (ryc. 4.). Duże dawki steroidów systemowych spowodowały zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Rozpoznano cukrzycę typu 3. Dołączono do leczenia insulinę krótko działającą.

Omówienie

AIP to jednostka chorobowa charakteryzująca się dynamicznym przebiegiem, niespecyficznym obrazem klinicznym, ciężkim stanem pacjenta oraz niepewnym rokowaniem z ponad 60% śmiertelnością w ostrym okresie choroby. Z tego względu często powoduje trudności diagnostyczne, a rozpoznanie ustalane jest dopiero w trakcie terapii wskutek odpowiedzi na zastosowane leczenie (jak w prezentowanym przypadku).

Dane epidemiologiczne wskazują na najczęstsze występowanie tej choroby u osób w wieku średnim. Dolegliwości wskazują na etiologię infekcyjną. W badaniu przedmiotowym stwierdza się *tachypnoe*, tachykardię, trzeszczenia nad całymi polami płucnymi i sinicę. Dynamiczny przebieg procesu chorobowego i zajęcie płuc prowadzi do niewydolności oddechowej, co wymaga zastosowania mechanicznego wspomaganie wentylacji [4,5]. Zmiany w obrazie radiologicznym we wczesnym okresie choroby mogą być niedostrzegalne, później ulegają szybkiej progresji i ujawniają się w postaci zagęszczeń pęcherzykowych i zacienień, określanymi jako obraz mlecznej szyby [1,4,5].

W diagnostyce różnicowej uwzględnia się IPF, gwałtowne pogorszające się układowe choroby tkanki łącznej, choroby infekcyjne układu oddechowego i odczynny polekowe.

Wobec braku odpowiedzi na stosowane leczenie przeciwniektymiczne oraz negatywne wyniki badań mikrobiologicznych wykluczono hipotezę zakażenia. Z kolei wyniki badań cytologicznych oraz brak przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych przemawiają przeciwko zespołowi Churga i Straussa, zespołowi Goodpasture'a czy eozynofilowemu zapaleniu płuc.

Ostatecznie po uwzględnieniu obrazu klinicznego i historii pacjenta oraz wykluczeniu wyżej wymienionych jednostek chorobowych zdecydowano o rozpoznaniu DILD, w którym czynnikiem wywołującym objawy AIP był kwas acetylosalicylowy.

Mechanizm procesu chorobowego nie jest w pełni poznany, choć podejrzewa się pośrednictwo limfocytów T [1,4,5]. Według literatury DILD występuje z podobną częstością u obu płci, niezależnie od wieku [1]. Sugeruje się, że rozwój objawów jest zależny od dawki leku [1,2,4,5]. U omawianego pacjenta, mimo wcześniejszych wielokrotnych ekspozycji na ASA, do wystąpienia objawów doszło po samodzielnym zażyciu dużej dawki tej substancji w postaci preparatów OTC. Wskazuje się również na możliwość zajścia interakcji między lekami, co miało miejsce w prezentowanym przypadku [1-4]. Należy nadmienić, iż spośród NLPZ to właśnie kwas acetylosalicylowy wymieniany jest jako najczęstszy czynnik sprawczy DILD [1,3,5]. Znajduje się on również w gronie substancji, które najczęściej powodują uszkodzenia płuc w mechanizmie nadwrażliwości [1,3,5]. Istnieją również

przesłanki wskazujące na częstsze występowanie DILD u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc – omawiany chory od kilkunastu lat miał rozpoznaną astmę oskrzelową [1,5-7].

Nie określono dotychczas uniwersalnego schematu postępowania, zarówno w przypadku AIP, jak i DILD. W leczeniu objawowym stosuje się tlenoterapię i wentylację mechaniczną [1,4,5]. Farmakoterapia obejmuje leczenie glikokortykosteroidami, cyklofosfamidem, azatiopryną lub winkrystyną [1,5]. W przypadku DILD oczywista jest konieczność zaprzestania stosowania wywołującego objawy środka [1-5].

Rokowanie jest niepomyślne – większość chorych, którzy przeżyją ostry epizod choroby (40%), umiera w ciągu następnych 6 miesięcy. Istnieje ryzyko trwałego ograniczenia czynności płuc, a także postępującego ich włóknienia. U części pacjentów udaje się uzyskać całkowite wyzdrowienie [1,5].

Wnioski

Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc stanowi bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta w wyniku gwałtownie postępującej niewydolności oddechowej. Najczęściej jest ono idiopatyczne, w pewnych przypadkach powodowane jest przez leki stosowane przez pacjenta. Rozpoznanie DILD polega na diagnostyce różnicowej z wykluczeniem przede wszystkim zakażenia. Chorzy, poza wspomaganie wentylacji, wymagają leczenia dużymi dawkami leków immunosupresyjnych (glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, azatiopryna, winkrystyna). Agresywna terapia, mimo ryzyka działań ubocznych oraz niepomyślnego rokowania, może skutkować całkowitym wyleczeniem pacjenta, jak w opisywanym przypadku.

Piśmiennictwo

- Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug Induced Interstitial Lung Disease. *Open Respir Med J*, 2012; 6: 63–74
- Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br J Cancer*, 2004; 91 (Suppl 2): S18–S23
- Limper AH, Rosenow EC III. Drug-induced interstitial lung disease. *Curr Opin Pulmonary Med*, 1996; 2: 396–404
- Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res*, 2012; 13 (1): 39
- Rosenow EC III. Drug-induced interstitial lung disease. *Disease-a-Month*, 1994; 40 (5): 253–310
- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. European natural history of aspirin-induced asthma. *Respir J*, 2000; 16: 432–436
- Fruth K, Gosepath J. Aspirin exacerbated respiratory disease. *Adv Oto-Rhino-Laryng*, 2016; 79: 21–28
- Chciałowski A, Chorostowska-Wynimko J, Fal A, et al. Wskazówki Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące metod pozyskiwania, opracowywania oraz oceny płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL). *Pneumonol Alergol Pol*, 2011; 79 (2): 75–89