

Trefjavefslungnaþólga – yfirlitsgrein

Ágrip

**Ólafur Á.
Sveinsson¹**
læknir

**Helgi J.
Ísaksson²**
sérfræðingur
í líffærameinafræði

**Gunnar
Guðmundsson^{1,3}**
sérfræðingur í
lyflækningum, lungna- og
gjörgæslulækningum

Trefjavefslungnaþólga er sjúkdómur í lungum, skilgreindur með klínískum einkennum, myndgreiningarrannsóknnum og vefjameinafræðilegum breytingum í sameiningu. Klínísk einkenni eru hósti, mæði, hækkaður líkamshiti og almennur slappleiki. Algengt er að einkennin hafi verið til staðar í nokkrar vikur áður en greining fæst. Myndgreiningarrannsóknir geta sýnt fjölbreytt mynstur, til dæmis dreifðar millivefsiferðir, afmarkaðar lungnablöðruiferðir eða staka hnúða. Yfirlitt svarar sjúkdómurinn vel meðferð með barksterum en tekur sig upp hjá um fimmtungi sjúklinga.

Inngangur

Trefjavefslungnaþólga (organising pneumonia, OP) er sjúkdómur í lungum, skilgreindur með klínískum einkennum, myndrannsóknnum og vefjameinafræðilegum breytingum í sameiningu (1). Enda þótt trefjavefslungnaþólga hafi lengi verið þekkt sem vefjagreining var það fyrst á níunda áratug liðinnar aldar sem hún öðlaðist sess sem klínískt heilkenni (2-3).

Trefjavefslungnaþólga hefur einnig verið kölluð berkjungastífla með trefjavefslungnaþólgu

(bronchiolitis obliterans organising pneumonia, BOOP) en nýlega hefur verið mælt með því að nota frekar orðið trefjavefslungnaþólga (organising pneumonia) og greina í tvo flokka, trefjavefslungnaþólgu óþekktra (TÓO) og þekktra orsaka (TÞO) (4) (cryptogenic organising pneumonia, COP, secondary organising pneumonia, SOP). BOOP nafngiftin var óheppileg, ekki síst vegna þess að annar óskyldur lungnasjúkdómur heitir Bronchiolitis obliterans (BO). Það er alvarlegur loftvegatappusjúkdómur sem kemur helst í tengslum við ígræðslu lungna- og beinmergs en sést einnig hjá sjúklingum með iktsýki. BO hefur afar slæmar horfur, öfugt við trefjavefslungnaþólgu. Hið eina sameiginlega er að báðir sjúkdómar leggjast á berkjunga. Undanfarin ár hefur trefjavefslungnaþólga verið rannsökuð hér á landi. Í greininni er yfirlit yfir hana og sagt frá helstu niðurstöðum íslenskra rannsókna á sjúkdómnum (5-7).

Meingerð

Margt er á huldu um orsakir og meingerð trefjavefslungnaþólgu en töluvert hefur miðað í átt að aukinni þekkingu á síðustu árum. Það sem talið er setja ferilinn í gang er áverki á lungnablöðrufrum-

Lykilorð: lungu, trefjavefslungnaþólga, nýgengi, barksterar, BOOP.

ENGLISH SUMMARY

Sveinsson ÓÁ, Ísaksson HJ, Guðmundsson G

Organising Pneumonia - a review and results from Icelandic studies

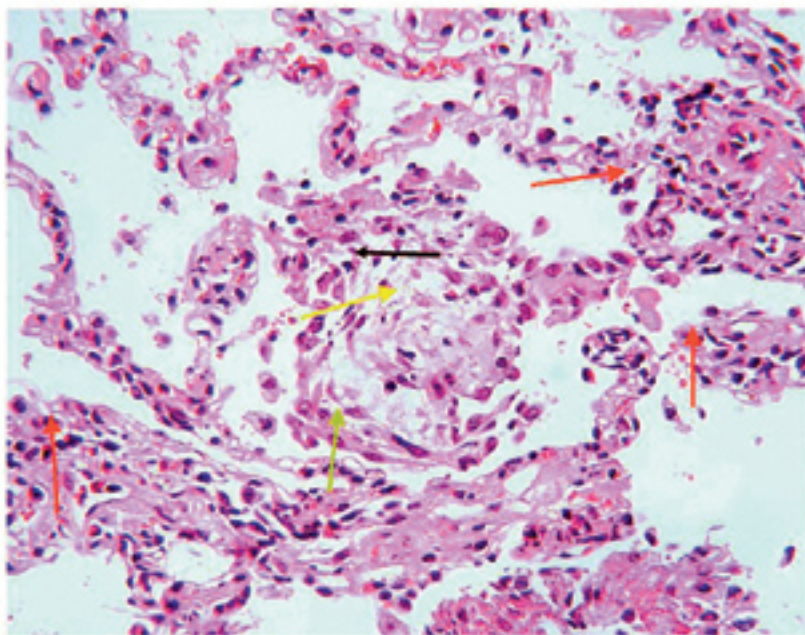
Organising pneumonia (OP) is a relatively rare interstitial lung disease. Its definition is based on a characteristic histological pattern in the presence of certain clinical and radiological features. Organising pneumonia represents also what has been called Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia (BOOP). Recently it has been recommended to call OP cryptogenic organising pneumonia (COP) when no definite cause or characteristic clinical context is found and secondary organising pneumonia (SOP) when causes can be identified such as infection or it occurs in a characteristic clinical context such as connective tissue disorder. The most common clinical symptoms are dyspnea, cough, fever and general malaise. It is common that symptoms have been present for some weeks before the diagnosis is made. Patients commonly have lowered PO₂ and a mildly restrictive spirometry. Radiographic features are most often patchy

bilateral airspace opacities but an interstitial pattern or focal opacities can also be seen. Most of patients respond well to steroids but relapses are quite common. The aim of this paper is to present an overview of the disease and the main results from studies on OP in Iceland. The mean annual incidence for OP in Iceland was 1.97/100,000 inhabitants. Annual incidence for COP was 1.10/100,000 and 0.87/100,000 for SOP. This is higher than in most other studies. In Iceland patients with OP had a higher standardized mortality ratio than the general population despite good clinical responses. No clinical symptoms could separate between SOP and COP.

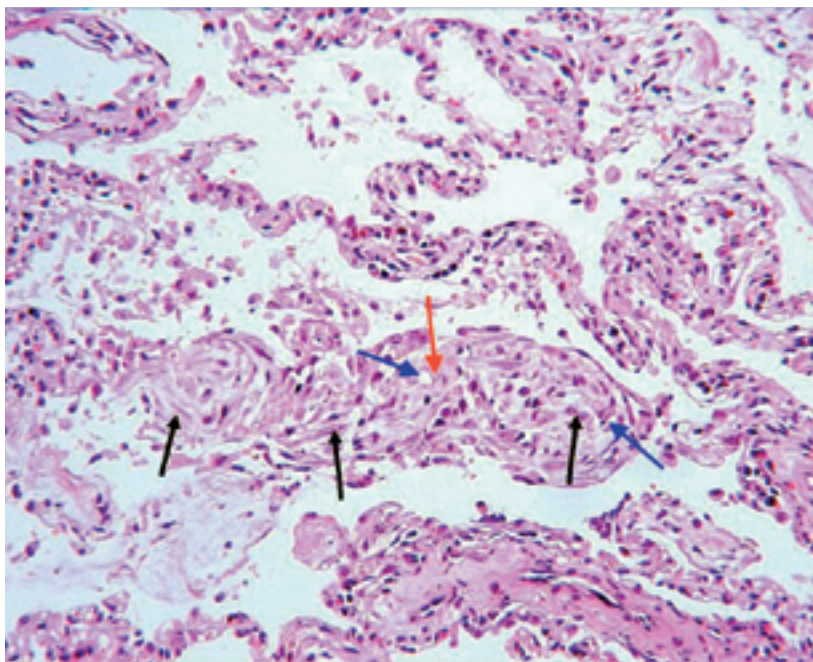
Key words: lungs, cryptogenic organising pneumonia, incidence, corticosteroids, BOOP.

Correspondence: Gunnar Guðmundsson, ggudmund@landspitali.is

¹Lungnadeild, Landspítala,
²rannsóknastofu
í meinafræði,
Landspítala,
³rannsóknastofu í lyfja-
og eiturefnafræði,
læknadeild HÍ.
Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Gunnar Guðmundsson,
lungnadeild Landspítala
Fossvogi, 108 Reykjavík.
Sími 543-6876,
fax 543-6568.
ggudmund@landspitali.is



Mynd I. Meinafræði trefjavefslungnabólgu á fyrri stigum. Hér má sjá lausgerðan bandvef (gul ör) og virkjaðar lungnablöðrufrumur (græn ör) og stöku trefjakímfrumur (svört ör). Einnig sést væg bólgá í millivef (rauðar örvar).



Mynd II. Meinafræði trefjavefslungnabólgu á síðari stigum. Hér sést meiri græðsluvefur (rauð ör), aukinn fjöldi trefjakímfrumna (svartar örvar) og nýmyndun æða (bláar örvar).

um. Skaðinn leiðir til þess að lungnablöðrufrumur losna frá grunnhimnunni og lungnablöðruþekjan flagnar. Þó að holar myndist í grunnhimnunni er það veigamikilið atriði að himnan eyðileggst ekki, auk þess sem æðapelsfrumurnar í háráðum undir grunnhimnunni eru aðeins lítið skaddaðar. Storkuprótein leka gegnum holar í grunnhimnu og fibrín myndast. Myndun fibríns orsakast af misvægi milli storku og fibrínleysandi ferla sem endar með storknun (8). Aukið magn af trombín virkjandi fibrínleysandi hemjara (thrombin acti-

vable fibrinolysis inhibitor) og prótein C hemjara, sem hvort tveggja hemla fibrínólýsu, hafa fundist í berkjuskoli frá sjúklingum með trefjavefslungnabólgu (9). Það er að betur í ljós að storkuþættirnir virðast eiga allstóran þátt í meingerðinni. Þeir búa til bráðabirgða-uppistöðuefni fyrir flutning frumna og stuðla að fibrínmyndun (10). Í dýralíkönum þar sem heparín eða úrókínasi er gefinn myndast ekki trefjavefslungnabólga, sem styður þá hugmynd enn frekar (11, 12).

Næsta skref einkennist af myndun sprota úr græðsluvef og bólguvilsu (fibro-inflammatory buds). Fibrínið er brotið niður og nú fara trefjakímfrumur (fibroblastar) úr millivefnum inn í lungnablöðrunnar í gegnum götin á grunnhimnunni. Þar setjast þær að í fibrínleifum og fjölga sér. Í kjölfarið fara trefjakímfrumurnar í gegnum frekari breytingar, sérstaklega myndun umfrymisþráða og verða sumar trefjakímfrumurnar að frumum sem hafa einnig eiginleika sléttra vöðvafrumna (myofibroblasta) og retíkúlín grind byggist upp í utanfrumuefninu (12). Fjölgun lungnablöðrufrumna á sér stað og leiðir af sér endurnýjun þekju í lungnablöðruþekjunni og því viðhelt rétt uppbygging lungnablöðrunnar sem er afar mikilvægt (12). Auk þessa eru merki æðanýmyndunar sem minnir á græðsluvef (granulation tissue) eftir sáramyndun til staðar. Er það annað merki þess að hér sé um afturkræfa bandvefs- og bólguvilsu-meinsemd (fibro-inflammatory lesion) að ræða (12, 13). Öfugt við lungnatrefjun af óþekktri orsök (usual interstitial pneumonitis) þar sem kollagen I er ráðandi efni, er sambland af kollagen III, fibrónektíni og próteóglíkönnum algengara að finna í trefjavefslungnabólgu. Að svæði í utanfrumuefninu gera millifrumuefnið að lausgerðum bandvef. Fullyrða má að slíkur bandvefur sé viðkvæmari fyrir niðurbroti og eyðingu, sem gerir horfur mun betri í trefjavefslungnabólgu en ella (12, 14-15).

Lokastigið í viðgerðarferlinu einkennist af myndun þroskaðra bandvefssprota. Á þessu stigi hafa bólgufrumurnar nánast alveg horfið í flestum sprotunum og ekki er lengur neitt fibrín í lungnablöðruholinu. Einkennandi fyrir þetta stig eru fyrrum trefjakímfrumur sem eru nú frumur með eiginleika sléttvöðvafrumna, sem mynda sammiðja hringi með víxlandi lögum af bandvef.

Dýralíkön sem gerð hafa verið til að líkja eftir trefjavefslungnabólgu sýna að það er stærðargráða áverkans sem ræður miklu hvort úr verður trefjavefslungnabólga eða útbreiddur lungnablöðruskaði (diffuse alveolar damage) (12, 16). Kemur þar einnig í ljós að sterar virðast ekki aðeins ná að stöðva trefjunina heldur snúa henni við. Hvorugt gerist í útbreiddum lungnablöðruskaða (12, 17).

Meinafræði

Vefjabreytingar sem einkenna trefjavefslungnaþólgu geta einnig sést í öðrum lungnasjúkdómum (1). Til þess að geta greint trefjavefslungnaþólgu þurfa vefjabreytingarnar að vera megin meinafræðilegu breytingarnar í vefjasýninu, ekki aðeins breytingar á jöðrum eða sem fylgifiskur annarra sjúkdóma eins og eósínófil lungnaþólgu, ofurnæmislungnaþólgu (hypersensitivity pneumonitis), krabbameins eða annarra sjúkdóma (1). Mikilvægt er að leita vel að mögulegum orsökum eins og sýkingum, meðal annars með sérlitunum á vefjasýnum. Enginn munur var á vefjameinafræði eftir því hvort orsök var þekkt eða óþekkt í íslensku rannsókninni.

Í vefjasýni sjást í fjarlægum loftvegum sprutar af nýmynduðum græðsluvef sem spanna fíbrínseytur til lausgerðs bandvefs með einstöku trefjakímfrumum, en án kollagens, ásamt vægri langvinnri bólgufrumuiferð í millivef. Oftast eru breytingarnar í lungnablöðrum, en geta einnig verið til staðar í holi fjarlæggra berkjunga og kallast það berkjungastífla (1). Þetta mynstur er ekki dæmigert fyrir ákveðinn sjúkdóm eða orsök heldur endurspeglar það ákveðna gerð af bólgusvari eftir lungnaskaða (1).

Lýsa má þróun trefjavefslungnaþólgu með tveimur dæmum af vefjasýnum. Á fyrstu myndinni sést lausgerður bandvefur með fáeinum trefjakímfrumum. Einnig sést væg bólgur í millivef (mynd I). Á næstu mynd sést meiri græðsluvefur, aukinn fjöldi trefjakímfrumna og nýmyndun æða (mynd II).

Flokkun trefjavefslungnaþólgu

Hægt er að flokka trefjavefslungnaþólgu eftir því hvort orsök er þekkt (TÞO), óþekkt (TÓO) eða hvort hún komi fram við ákveðnar kringumstæður eins og sýnt er í töflu I. Einnig getur verið um svokallaða hratt vaxandi form trefjavefslungnaþólgu (rapidly progressive organising pneumonia) að ræða og getur hún komið undir öllum flokkunum þremur.

Fjöldi sjúkdóma hefur verið tengdur við trefjavefslungnaþólgu. Líta má á flokkunina sem nálgun. Með skiptinguna í þekktar eða óþekktar orsakir að vopni verða rannsóknir, greining og meðferð sjúkdómsins markvissari fyrir vikið. Þó að flokkað sé sem óþekktar orsakir er alls ekki sagt að TÓO hafi ekki orsök. Orsök hefur aðeins ekki verið fundin né skýrð. Því er alls ekki útilokað að flokkunin taki breytingum og ætti í raun að gera það eftir því sem þekkingin vex. Til þess

Tafla I. Flokkun trefjavefslungnaþólgu

Trefjavefslungnaþólga af óþekktri orsök	
Áður kallað berkjungastífla með trefjavefslungnaþólgu (BOOP)	
Trefjavefslungnaþólga af þekktri orsök	
Bakteríur	Dæmi: <i>Clamidia pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> og <i>Staphylococcus aureus</i> .
Veirur	Dæmi: HIV, Influenza, Herpes, Cytomegalovírus og parainfluenza.
Sveppir	Dæmi: <i>Cryptococcus neoformans</i> .
Frumdýr	Dæmi: <i>Plasmodium vivax</i> .
Lyf	Dæmi: amíóðarón, nítrófurantóín, búsulfan, bleómýcín, amfóteresín B, karbamazepín, methótrexat, fenytoín, sótalól, súlfasalasín og takrólímus.
Geislun	Algengast vegna þrjóstakrabbameins.
Trefjavefslungnaþólga við ákveðnar kringumstæður	
Bandvefssjúkdómar	Liðagigt, heilkenni Sjögrens, bólguvöðvasjúkdómar af óþekktri orsök og fjölvöðvagigt.
Æðabólgur	Wegeners hnúðager og Polyarteritis nodosa.
Líffæraigræðslur	Lungnaigræðsla og beinmergsigræðsla.
Meltingarfærasjúkdómar	Ristilbólgur með sárum og Crohns sjúkdómur.
Blóðsjúkdómar	Hvítblæði, mergfrumusjúkdómar.
Lungnasjúkdómar	Heilkenni miðblaðsins, ásvelginslungnaþólga, berkjuskúlk, berkjusteinar og lungnadrep.

að trefjavefslungnaþólga sé talin vera af þekktum orsökum (TÞO) þarf að sýna fram á nán tengsl við einhvern af neðangreindum flokkum:

Af þekktri orsök

Eftir sýkingu: Fjöldi sýkinga getur valdið trefjavefslungnaþólgu (sjá töflu I). Til þess að geta sýnt fram á tengsl við sýkingu þarf sjúklingurinn að hafa klínísk og myndræn einkenni í samræmi við sýkinguna og svara ekki hefðbundinni meðferð með sýklalyfjum. Nauðsynlegt er að sýna fram á þekktan orsakavald með sterkt jákvæðri ræktun örvera, blóðvatnsprófum eða mótefnaeiningum.

Lyfjatengt: Tímatengsl upphafs sjúkdóms og lyfjainntöku gefa vísbendingu um orsakasamband (sjá töflu I). Dæmi um lyf sem geta valdið trefjavefslungnaþólgu eru búsulfan, nítrófurantóín og bleómýcín auk fjölda annarra (18). Sérstök athygli er vakín á hjartalýfinu amíóðarón, ekki síst vegna þess að notkun þess er útbreidd hér á landi sem og annars staðar (19-20). Fengu þrír einstaklingar trefjavefslungnaþólgu í tengslum við amíóðarón í okkar rannsókn (6). Dæmigert er sjá svokallaðar froðuátfrumur (foamy macro-



Mynd III. Dreifing trefjavefslungnabólgu um landið.

phages) á vefjasýni undir þessum kringumstæðum. Erfitt getur reynst að greina annars vegar á milli lyfs sem orsakavalds fyrir sjúkdómnum eða hins vegar bandvefssjúkdóma, krabbameins eða blóðsjúkdóma. Ekki síst þegar lyf sem geta valdið trefjavefslungnabólgu eru notuð gegn sjúkdómi eins og iktsýki sem einnig getur valdið trefjavefslungnabólgu. Það að einkennin hjaðni við að lyfjainntaka sé stöðvuð er besta vísbendingin um að orsakasamband sé til staðar.

Geislun: Ef upphaf sjúkdómsins er í tengslum við geislun á brjóstakassa (og ekki er hægt að finna aðra nærtækari skýringu) gæti verið um trefjavefslungnabólgu orsakaða af geislun að ræða. Það hefur lengi verið þekkt að geislun á brjósthol getur valdið geislunarlungnabólgu (radiation pneumonitis), en trefjavefslungnabólgu hefur aðeins verið lýst á síðustu 10-15 árum í tengslum við geislun, sérstaklega vegna brjóstakrabbameins (21-24).

Trefjavefslungnabólga af þekktri orsök við ákveðnar kringumstæður

Bandvefssjúkdómar: Þekkt er að margir bandvefssjúkdómar geta lagst á lungun og meðal annars valdið trefjavefslungnabólgu. Helst eru það iktsýki, Sjögrens heilkenni og vöðvabólgu-sjúkdómar (inflammatory myopathies) sem valda trefjavefslungnabólgu en rauðir úlfar eða herslishúð (scleroderma) síður, en þekktist þó (25-28). Nauðsynlegt er að um virkan bandvefssjúkdóm sé að ræða ef greina á trefjavefslungnabólgu.

Aðrar kringumstæður

Trefjavefslungnabólga er þekkt í tengslum við fjölda annarra sjúkdóma. Meðal þeirra eru

sáraristilbólga, Crohns sjúkdómur, fjölvöðvagigt, Behcet's sjúkdómur, lifrabólga af C gerð, Sweets heilkenni og ýmsar gerðir blóðsjúkdóma á borð við hvítblæði, mergmisþroska (myelodysplasia) og mergofvöxt (myeloproliferative disorders) (sjá töflu I) (26). Í flestum tilfellum er aðeins um að ræða fáein birt sjúkratilfelli og því óljóst hvort um orsakasamhengi sé að ræða eða aðeins tímalegt samhengi. Hugsanlega gæti verið um að ræða ógreinda sýkingu eða lyf sem í raun valda trefjavefslungnabólgunni.

Í íslensku rannsókninni voru sýkingar algengasta orsökina fyrir TPO, meðal þeirra voru bæði bakteríu- og veirusýkingar. Lyf sem orsökuðu TPO voru amíóðarón, nitrófurantóín, metótretax and bússúlfan. Brjóstakrabbamein var algengasta krabbameinið í tengslum við TPO. Einnig voru allar þær konur sem greindust með TPO í tengslum við geislun með brjóstakrabbamein. Iktsýki, fjölvöðvagigt og heilkenni Sjögrens voru algengustu bandvefssjúkdómarnir í tengslum við TPO (7).

Öllum undirgerðum af TPO í rannsókn okkar hefur áður verið lýst (12). Enn er þó nokkuð óljóst hver er algengasti undirhópur af TPO. Í rannsókn Lohr et al. voru bandvefssjúkdómar algengasta undirtegund TPO (29). Í íslensku rannsókninni var sýking af ýmsu tagi algengasta orsökina. Teljum við líklegt að stór hluti af trefjavefslungnabólgu af óþekktri orsök sé einnig orsakaður af sýkingu, það er að sýking setji ferilinn í gang. Af hverju greinist þá ekki trefjavefslungnabólga eftir sýkingu oftast? Líklega eru tvær ástæður. Í fyrsta lagi er ekki alltaf leitað nógu ítarlega, til að mynda með blóðvatnsprófum og mótefnaþælingum. Í öðru lagi er líklegt að sýkingin og jafnvel ummerki hennar séu gengin yfir.

Faraldsfræði og lýðfræðilegir þættir

Ekki eru til margar rannsóknir á faraldsfræði trefjavefslungnabólgu og stærsta og eina faraldsfræðirannsóknin sem gerð hefur verið á heilli þjóð, svo vitað sé, er á Íslandi (5). Um að ræða rannsókn sem tók yfir 20 ára tímabil, frá 1984-2003 og greindust 104 sjúklingar með trefjavefslungnabólgu, þar af 58 með TÓO og 46 með TPO. Í rannsókninni mældist meðalnýgengi trefjavefslungnabólgu 1,97 á hverja 100.000 íbúa yfir tímabilið þar af 1,10 fyrir TÓO og 0,87 fyrir TPO. Fór nýgengið stigvaxandi allt tímabilið og var komið í 3,06 síðustu fjögur ár rannsókninnar. Jókst því nýgengið marktækt á tímabilinu ($p < 0,0001$), í það heila um 8,1% á ári yfir tímabilið. Sýndi rannsóknin því fram á herra nýgengi trefjavefslungnabólgu en fyrri rannsóknir hafa gert þrátt fyrir að nota ströng skilmerki. Í

rannsókn frá Olmstead sýslu í Minnesóta fylki í Bandaríkjunum reyndist nýgengið vera 0,85 (29). Vaxandi nýgengi hér á landi gæti haft ýmsar skýringar. Í fyrsta lagi er aukin vitund um sjúkdóminn en stutt er síðan honum var lýst fyrst sem klínísku heilkenni af Epler á árunum 1984-85. Í öðru lagi hefur orðið fjölgun á lungnasérfræðingum og þar með berkjuspeglunum á Íslandi á tímabilinu. Í þriðja lagi er aukin notkun lyfja og meðferðar sem gæti hugsanlega aukið fjölda greindra TÞO. Í fjórða lagi má nefna hækkandi aldur þjóðarinnar.

Tilfelli hér á landi dreifðust nokkuð jafnt um landið. Flest tilfelli voru á Reykjavíkursvæðinu. (sjá mynd III). Hæst var tíðnin í Vestmannaeyjum, alls sjö tilfelli. Ekki er einföld skýring á því, en eyjan hefur fengið reglulegar heimsóknir frá lungnalæknum, sem gæti verið hluti af skýringunni.

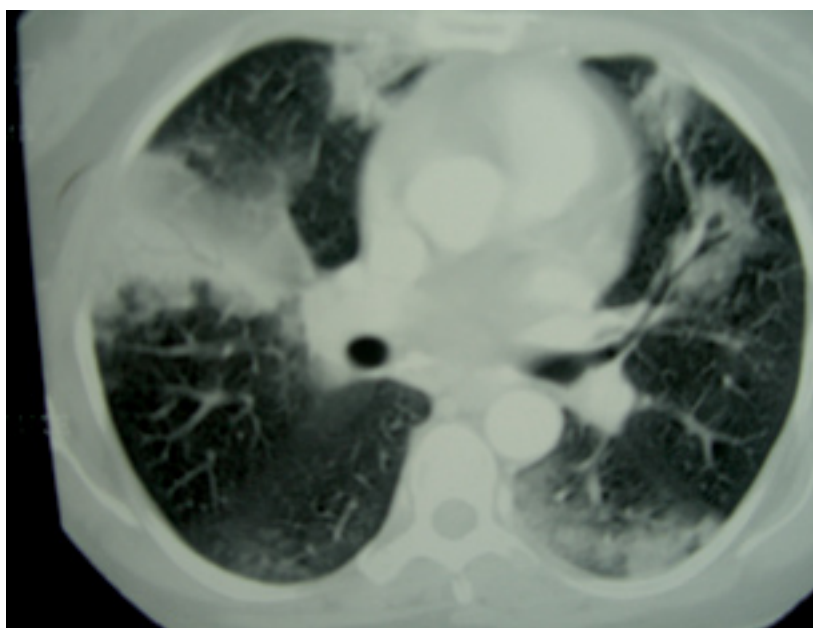
Í trefjavefslungnaþólgu er yfirleitt um nokkuð jafnt kynjahlutfall að ræða (12). Aldur við greiningu getur spannað vítt tímabil en flestir eru á aldrinum 60-70 ára. Öfugt við marga aðra lungnasjúkdóma hefur ekki verið hægt að sýna fram á tengsl við reykingar (12).

Klínísk einkenni og teikn

Sjúkdómseinkenni lýsa sér venjulega sem hósti án uppgangs, mæði, hækkaður líkamshiti, þyngdartap og almennur slappleiki. Brjóstverkir og nætursviti koma einnig fyrir. Blóðhósti er afar sjaldgæfur. Mæðin er venjulega frekar væg nema í einstaka tilfellum, sérstaklega þegar um er að ræða hratt vaxandi form sjúkdómsins. Einkennin hafa gjarnan verið til staðar í nokkrar vikur fyrir greiningu nema á hratt vaxandi forminu, þar sem þau geta verið til staðar í fáeina daga. Almenn líkamskoðun getur verið eðlileg en brak yfir þéttingarsvæðum við lungnahlustun var algengasta teiknið við skoðun (7). Reyndist brak marktækt algengara í TÞO hópnum (73%) en í TÓO hópnum (49%) en að öllum líkindum hefur það enga þýðingu.

Blóðrannsóknir

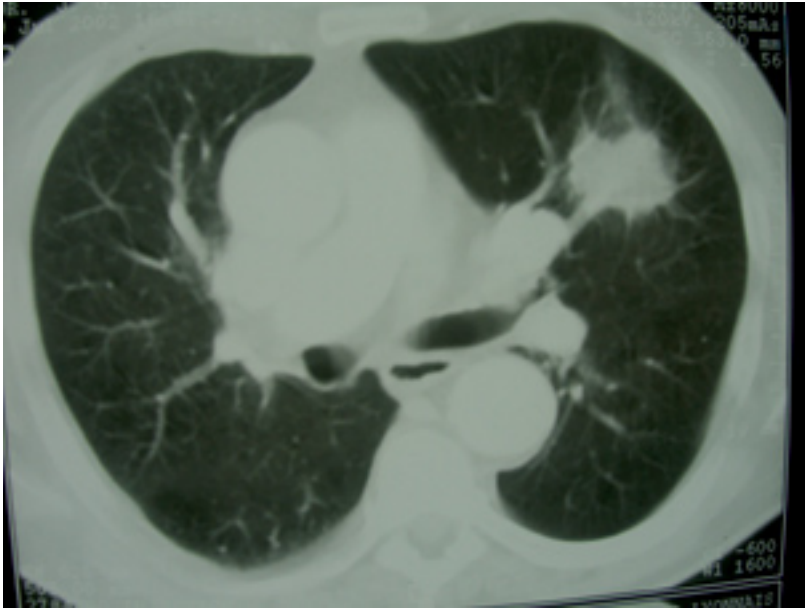
Ekki eru til sértæk blóðpróf sem greina trefjavefslungnaþólgu sem slíka, en bólgupróf eins og sökk og CRP eru yfirleitt hvort tveggja töluvert hækkuð. Til að gefa til kynna hve mikið bólguástand er til staðar í líkamanum, var meðaltals-sökk 69 mm/klst og meðaltals-CRP 115 mg/L í íslensku rannsókninni (7). Einnig er oft um að ræða væga hækkun á hvítum blóðkornum, mest hlutleysiskyrningum (neutrophils). Stundum sést vægur blóðskortur og lækkun á albúminu sem endurspeglar bólguástandið í líkamanum.



Berkjuskol

Berkjuskol og deilitalning þess getur verið gagnleg í greiningu trefjavefslungnaþólgu til aðgreiningar frá öðrum sjúkdómum. Almennit sýnir deilitalning skolsins í trefjavefslungnaþólgu nokkuð blandaða mynd; um er að ræða aukningu á eitilfrumum (20-40%), en hlutleysiskyrningar eru um 10% og um 5% eru eósínófilar (30-32). Í trefjavefslungnaþólgu er fjöldi eitilfrumna því hærri en fjöldi eósínófila. Eitilfrumurnar eru virkjaðar og CD4/CD8 hlutfall eitilfrumna í berkjuskoli er lækkað í trefjavefslungnaþólgu (12). Berkjuskolið er ekki sértækt fyrir trefjavefslungnaþólgu. Ef fjöldi eósínófila er aukinn er eósínófil lungnaþólga líklegri en sé hlutfall hlutleysiskyrninga hækkað er lungnatrefjun (pulmonary fibrosis) líklegri.

Mynd IV. a) Röntgenmynd af lungum og b) tölusneiðmynd af lungum sýna útlægar og dreifðar þéttingar beggja vegna af lungnablöðruggerð (12). (Birt með leyfi *European Respiratory Journal*.)



Mynd V. Tölusneiðmynd af lungum sem sýnir dreifðar millivefsbreytingar beggja vegna (12). (Birt með leyfi *European Respiratory Journal*.)

Öndunarmælingar

Væg til meðalsvæsin herpa á öndunarprófum er algeng í trefjavefslungnabólgu. Loftskiptapróf sýna minnkuð loftskipti fyrir kolmónoxíði (DLCO). Vægur súrefnisskortur er algengur og yfirleitt sýna blóðgös væga til meðalsvæsna súrefnisbilun. Þekkt er svæsin súrefnisbilun í trefjavefslungnabólgu, ekki síst í hratt versnandi trefjavefslungnabólgu (12).

Myndrannsóknir

Nokkur breytileiki getur verið á mynstri þéttinga í trefjavefslungnabólgu en tölusneiðmynd af lungum getur gefið greininguna sterklega til kynna þó svo að vefjasýni sé ávallt æskilegt. Tölusneiðmynd hefur mikið gildi fram yfir hefðbundna röntgenmynd af lungum. Gagnlegt er að flokka myndbreytingar í þrennt:

1) Dreifðar lungnablöðrupéttingar

Þetta er algengasta mynd trefjavefslungnabólgu með dreifðum þéttingum af lungnablöðruggerð (sjá mynd IV). Þéttingar eru oft útlægar og beggja vegna. Stærð þéttinganna getur verið nokkuð breytileg, allt frá nokkrum sentimetrum yfir í heilt lungnablað og stundum flakkandi (migratory) (12). Að sama skapi getur þéttleiki íferðanna verið nokkuð misjafn, allt frá hélun (ground glass) yfir í þéttingu með loftberkjukorti (air bronchogram). Algengt er að tölusneiðmynd leiði í ljós fjölda þéttinga sem ekki sjást með hefðbundinni röntgenmynd. Dæmi um sjúkdóma með svipað mynstur þéttinga eru langvinn eósínófil lungnabólga, hægt vaxandi eitlakrabbamein og lungnakrabbamein, ekki síst af berkju- og lungnablöðru (bronchoalveolar) gerð (12, 33).

2) Dreifðar millivefsþéttingar

Önnur myndgerð er þar sem dreifðar millivefsþéttingar eru ráðandi, yfirleitt beggja vegna ásamt vægum lungnablöðrupéttingum (sjá mynd V). Þessi gerð hefur verið tengd bandvefssjúkdómum og verri horfum. Hér er því mikilvægt að greina trefjavefslungnabólgu frá öðrum millivefsjúkdómum á borð við útbreiddar skemmdir á lungnablöðrum (diffuse alveolar damage) eða lungnatrefjun (34-35). Hugsanlega getur verið um skörun við þessa sjúkdóma að ræða í sumum tilfellum.

3) Staðbundinn hnúður

Þriðja myndgerð trefjavefslungnabólgu er staðbundinn hnúður (sjá mynd VI). Hér fæst greiningin oft eftir að hnúðurinn hefur verið fjarlægður vegna gruns um krabbamein (12). Hafa þessir sjúklingar minni almenn einkenni, sem og minni einkenni frá lungum. Líklegt er að hér sé um að ræða eftirstöðvar af lungnabólgu í mörgum tilfellum (12, 36).

Sýnataka

Sýnataka með skurðaðgerð er talin æskilegust en sýnataka við berkjuspeglun (transbronchial) er einnig talin vera nægilega góð (29, 31, 37). Nokkuð er þetta efni þó umdeilt í hópi lungnalækna og meinafræðinga. Í íslensku rannsókninni voru flestir sjúklinganna greindir með sýnatöku við berkjuspeglun eða um 81% en 19% voru greindir með sýnatöku með skurðaðgerð (7). Gætu sumir talið það vera veikleika rannsóknarinnar hversu fáir voru greindir með sýni fengnu með skurðaðgerð. En gegn því mætti segja að þá hefðu færri verið greindir því þróskuldurinn í vegi fyrir því að framkvæma skurðaðgerð til að ná í sýni er yfirleitt hærri en að framkvæma berkjuspeglun og sýnataka með þeim hætti. Sýnt hefur verið fram á að sýnataka með berkjuspeglun hefur um 64% næmi og 86% sértækni (31). Almenn er trefjavefslungnabólga ekki greind án vefjasýnis. Kemur þó til greina að meðhöndla án sýnatöku mjög veika sjúklinga eða aðra þá sem ekki þola sýnatöku af einhverjum sökum. Sérstaklega á það við ef klínísk einkenni og myndræn teikn eru dæmigerð fyrir trefjavefslungnabólgu. Ef slíkir sjúklingar svara ekki háskammta sterameðferð á stuttum tíma er nauðsynlegt að endurmeta greininguna. Æskilegast er að taka vefjasýnið áður en meðferð hefst eða á fyrsta sólarhring meðferðar.

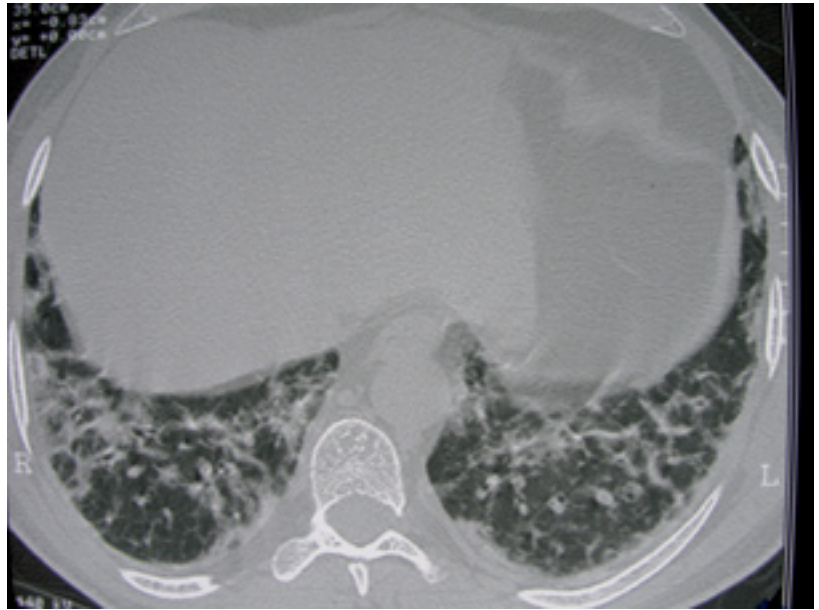
Meðferð

Bati án meðferðar er sjaldgæfur en þekkt þó (38-39). Ónæmisbælandi meðferð á formi barkstera er meginmeðferð við sjúkdómnum en árangur af sýklalyfinu erythrómýcín þekkt einnig og voru þrjár sjúklingar meðhöndlaðir með lyfinu í íslensku rannsókninni og fengu allir bót af sínum einkennum (7). Talið er að lyfið hafi bólgueyðandi áhrif auk sýkladrepani verkunar (40). Flestir voru meðhöndlaðir með barksterum, 69% í TÓO og 72% í TPÓ og var upphafsskammtur Prednisólóns að meðaltali 42 mg fyrir báða hópana (7). Ekki eru menn fyllilega sammála um skammtastærðir stera. Sumir höfundar mæla með stórum upphafsskömmtum á bilinu 1-1,5 mg/kg á dag (41-42) en algengara er að mælt sé með upphafsskömmtum í kringum 0,75 mg/kg á dag (12) og er því meðferðin á Íslandi nær hinu síðarnefnda. Yfirleitt er svörunin við sterum skjót og góð, þó ekki eins hröð og í eósínófil lungnabólgu (43). Algengt er að sjúklingar finni fyrir bata strax á fyrstu dögum meðferðar og breytingar til batnaðar sjáist á lungnamynd á næstu dögum/vikum. Fullur bati sést eftir vikur eða mánuði. Þegar um er að ræða hratt vaxandi gerð trefjavefslungnabólgu er mælt með því að nota háa skammta af sterum í æð (til dæmis 250 mg af methýlprednisólón á sex klukkustunda fresti) (44).

Sjaldan eru ónæmisbælandi lyf á borð við cýklófosfamíð og azatíoprín notuð við trefjavefslungnabólgu en gildi slíkra lyfja er óvíst og hefur lítið verið rannsakað (45). Aðeins er um tilfellingalýsingar að ræða. Helst eru þessi lyf gefin sem viðbót við stera vegna þráláts sjúkdóms.

Endurkoma trefjavefslungnabólgu og tímalengd meðferðar

Það er vel þekkt að trefjavefslungnabólga getur tekið sig upp og gerðist það hjá 20% sjúklinganna í rannsókn okkar en nánast allir (20/21) svöruðu endurtekinni meðferð (7). Aðrar rannsóknir hafa sýnt fram á bæði lægri og hærri endurkomutíðni (29, 46-47). Engin regla virðist vera á bakslagi. Breytingarnar geta tekið sig upp á sama stað eða annars staðar í lungunum. Ekki er óalgengt að sjúkdómurinn taki sig upp aftur þegar steraskammtar eru minnkaðir eða notkun þeirra er hætt. Erfitt getur því verið að spá fyrir um tímalengd meðferðar. Mikilvægt er því að upplýsa sjúklinga um að þeir geti átt von á bakslagi þrátt fyrir góða meðferðarsvörun. Hefðbundin meðferðarlengd er 6-12 mánuðir. Tímalengd meðferðar ræðst þó ávallt af einkennum hvers sjúklings. Sumir þurfa viðhaldsskammt af sterum til lengri tíma þó það sé ekki



æskilegt vegna aukaverkana. Því er mikilvægt að huga að beinvernd frá upphafi.

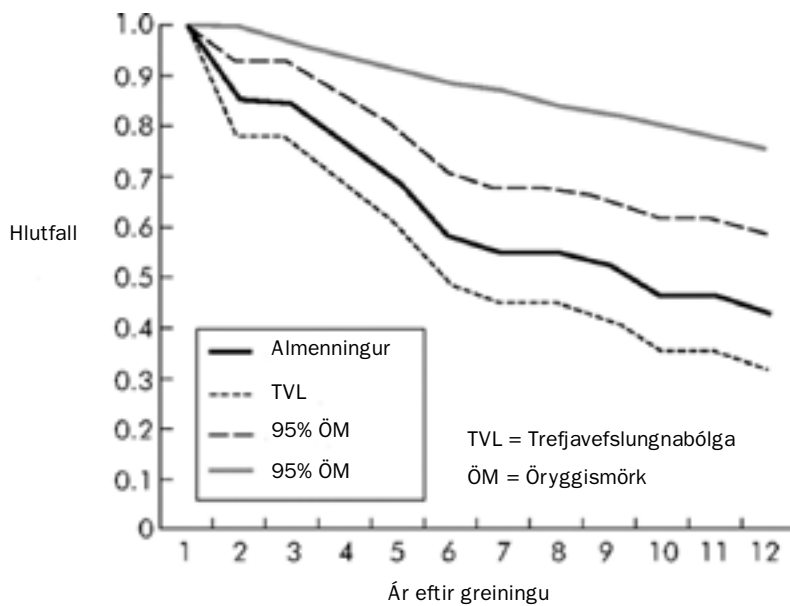
Dánartíðni og lífslíkur

Almennt eru horfur fyrir trefjavefslungnabólgu taldar góðar og í íslensku rannsókninni lést aðeins einn sjúklingur úr trefjavefslungnabólgu (5). Hafði hann hratt vaxandi trefjavefslungnabólgu. Eigi að síður sýndi okkar rannsókn að sjúklingar með trefjavefslungnabólgu höfðu hærri dánartíðni en aldurs- og kyn staðlaður almenningur (sjá mynd VII). Er það því nokkur ráðgáta af hverju sjúklingarnir hafa styttri lífslíkur. Þetta hefur ekki verið rannsakað mikið. Ástæðurnar gætu verið tvær. Í fyrsta lagi gæti hið mikla bólgústand sem skapast í trefjavefslungnabólgu haft áhrif á ýmis líffæri líkamans, meðal annars hjarta og æðakerfið. Í öðru lagi eru sjúklingar með trefjavefslungnabólgu oft með annan alvarlegan sjúkdóm eins og langvinna lungnateppu, krabbamein eða bandvefssjúkdóm.

Samantekt

Þrátt fyrir að trefjavefslungnabólga sé enn sjaldgæfur sjúkdómur er hún algengari en áður var talið og hefur tíðnin farið vaxandi. Mikilvægt er að hafa hana í huga hjá sjúklingum með þéttlingar sem svara ekki hefðbundinni meðferð. Trefjavefslungnabólga er nú vel skilgreindur sjúkdómur með einkennandi klínískum, myndrænum og vefjameinafræðilegum breytingum. Þó að meðferð með sykursteram sé áhrifarík er erfitt að spá fyrir um hverjir muni þurfa stera til lengri tíma og

Mynd VI. Sýnir hnúð í hægri lungu sem reyndist vera trefjavefslungnabólga (12). (Birt með leyfi *European Respiratory Journal*.)



Mynd VII. Lifun sjúklínga með trefjavefslungnabólgu í samanburði við aldersstaðlað þýði á Íslandi (5).

hverjir fá bakslag sjúkdóms síðar. Auk þess er efritt að segja til um æskilegan byrjunarskammt stera og hve lengi á að meðhöndla. Sjúkdómurinn er í eðli sínu breytilegur og verður meðferðin ávallt að stjórna af því.

Þörf er á frekari vísindalegum rannsóknum sem leiða til betri skilnings á meingerð sjúkdómsins. Skilgreina þarf betur hvernig takmarkaður viðgerðarferill í lungum breytist yfir í viðvarandi bólguviðbrögð sem svara þó sterum.

Þakkir

Höfundar þakka Inger Helene Bóasson ljósmyndara aðstoð við myndvinnslu.

Heimildir

- Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102: 38-43.
- Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, et al. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52: 382-94.
- Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-8.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification of the idiopathic interstitial pneumonias: international multidisciplinary consensus. *American Thoracic Society/European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- Guðmundsson G, Sveinsson ÓÁ, Ísaksson HJ, et al. Organizing pneumonia in Iceland. A nationwide population based epidemiological study. *Thorax* 2006; 61: 805-8.
- Sveinsson ÓÁ, Ísaksson HJ, Guðmundsson G. Trefjavefslungnabólga tengd notkun lyfsins amíódaón. *Sjúkratilfelli og yfirlit. Læknablaðið* 2006; 92: 385-8.
- Sveinsson ÓÁ, Ísaksson, Sigvaldason A, et al. Clinical features in secondary and cryptogenic organizing pneumonia. *Int J Tubercul Lung Dis* 2007; 11: 989-94.
- Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. *Chest* 2003; 124: Suppl. 3, 33-9.
- Fujimoto H, Gabazza EC, Hataji O, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and protein C inhibitor in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1687-94.

- Loskutoff DJ, Quigley JP. PAI-1, fibrosis, and the elusive provisional fibrin matrix. *J Clin Invest* 2000; 106: 1441-3.
- Gunthe A, Lubke N, Ermert M, et al. Prevention of bleomycin-induced lung fibrosis by aerosolization of heparin or urokinase in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1358-65.
- Cordier J. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 422-46.
- Lappi-Blanco E, Kaarteenaho-Wiik R, Soini Y, et al. Intraluminal fibromyxoid lesions in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia are highly capillarized. *Hum Pathol* 1999; 30: 1192-6.
- Peyrol S, Cordier JF, Grimaud JA. Intra-alveolar fibrosis of idiopathic bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. Cell-matrix patterns. *Am J Pathol* 1990; 137: 155-70.
- Kuhn C 3rd, Boldt J, King TE, et al. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1693-703.
- London L, Majeski EI, Paintlia MK, et al. Respiratory reovirus 1/L induction of diffuse alveolar damage: a model of acute respiratory distress syndrome. *Exp Mol Pathol* 2002; 72: 24-36.
- London L, Majeski EI, Altman-Hamamdzcic S, et al. Respiratory reovirus 1/L induction of diffuse alveolar damage: pulmonary fibrosis is not modulated by corticosteroids in acute respiratory distress syndrome in mice. *Clin Immunol* 2002; 103: 284-95.
- Epler GR. Drug-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25: 89-94.
- Valle JM, Alvarez D, Antunez J, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. *Eur Respir J* 1995; 8: 470-1.
- Camus P, Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 2004; 25: 65-75.
- Camus P, Fanton A, Bonniaud P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- Crestani B, Kambouchner M, Soler P, et al. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J* 1995; 8: 318-21.
- Crestani B, Valeyre D, Roden S, et al, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O""). Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1929-35.
- Arbetter KR, Prakash UBS, Tazelaar HD, et al. Radiation-induced pneumonitis in the "nonirradiated" lung. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 27-36.
- Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000; 55: 318-28.
- Imasaki T, Yoshii A, Tanaka S, et al. Polymyositis and Sjogren's syndrome associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Intern Med* 1996; 35: 231-5.
- Rees JH, Woodhead MA, Sheppard MN, et al. Rheumatoid arthritis and cryptogenic organising pneumonitis. *Respir Med* 1991; 85: 243-6.
- Gammon RB, Bridges TA, al-Nezir H, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1992; 102: 1171-4.
- Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, et al. Organizing pneumonia: features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1323-9.
- Costabel U, Teschler H, Guzman J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1992; 5: 79-7.
- Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, et al. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 2513-6.
- Nagai S, Aung H, Tanaka S, et al. Bronchoalveolar lavage cell findings in patients with BOOP and related diseases. *Chest* 1992; 102: Suppl. 1/ 32-7.
- Preidler KW, Szolar DM, Moelleken S, et al. Distribution pattern of computed tomography findings in patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Invest Radiol* 1996; 31: 251-5.
- Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, et al. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 1987; 126: 171-82.
- Svee K, White J, Vaillant P, et al. Acute lung injury fibroblast migration and invasion of a fibrin matrix is mediated by CD44. *J Clin Invest* 1996; 98: 1713-27.

36. Kohno N, Ikezoe J, Johkoh T, et al. Focal organizing pneumonia: CT appearance. *Radiology* 1993; 189: 119-23.
37. Azzam ZS, Bentur L, Rubin AH, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Diagnosis by transbronchial biopsy. *Chest* 1993; 104: 1899-901.
38. Bellomo R, Finlay M, McLaughlin P, et al. Clinical spectrum of cryptogenic organising pneumonitis. *Thorax* 1991; 46: 554-8.
39. Akira M, Yamamoto S, Sakatani M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia manifesting as multiple large nodules or masses. *AJR* 1998; 170: 291-5.
40. Ichikawa Y, Ninomiya H, Katsuki M, et al. Long-dose/long-term erythromycin for treatment of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Kurume Med J* 1993; 40: 65-7.
41. Epler GR. Heterogeneity of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 93-7.
42. Wright L, King TE. Cryptogenic organizing pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia): an update. *Clin Pulm Med* 1997; 4: 152-8.
43. Sveinsson ÓÁ, Guðmundsson G, Ísaksson HJ. Langvinn eósinóffil lungnabólga á Íslandi. Faraldsfræði, klínísk einkenni og yfirlit. *Læknablaðið* 2007; 93: 111-6.
44. Cohen AJ, King TE Jr, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1670-5.
45. Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1997; 91: 175-7.
46. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Cryptogenic organizing pneumonia: characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 571-7.
47. Oymak FS, Demirbas HM, Mavili E, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005; 72: 254-62.