

GRANULOMINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ KLINIKINIAI ASPEKTAI

Alicija Pažus-Maškalo

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Granulominės plaučių ligos (GPL) yra heterogeninė ligų grupė, kuri pagal etiologiją skirstoma į infekcinės ir neinfekcinės kilmės. Labiausiai paplitusios GPL yra plaučių pažeidimai sukelti mikobakterijų ar grybų, sarkoidozė, hipersensityvusis pneumonitas ir vaskulitai.

Kadangi priežasčių, sukeliančių GPL, yra ne viena, o gydymas infekcinės ir neinfekcinės kilmės GPL skiriasi kardinaliai (antibakteriniai priešgrybiniai vaistai ir imunosupresiją sukeliameji vaistai), šis skirstymas bei klinikinių požymių žinojimas nepaprastai svarbus siekiant laiku įvardyti tikslią diagnozę bei skirti atitinkamą gydymą.

1 lentelė. Granulominės plaučių ligos diferencinė diagnostika

Infekcinės kilmės	Neinfekcinės kilmės
Mikobakterijų sukelta <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Netuberkuliozės mikobakterijos	Sarkoidozė Hipersensityvusis pneumonitas Aspiracinė pneumonija
Grybai <i>Aspergillus</i> <i>Blastomyces</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Coccidioides</i> <i>Histoplasma</i>	Eozinofilinė granulomatozė su poliangitu Granulomatozė su poliangitu Lėtinė beriliozė Imunodeficitas Svetimkūnis
Parazitai <i>Dirofilaria</i>	Limfoidinė intersticinė pneumonija Talko sukelta granulomatozė Sarkoidinė reakcija esant navikinei ligai
Bakterijos <i>Bartonella henselae</i> <i>Actinomyces</i>	

Infekcinės kilmės GPL. Toliau aptarsime kelias dažniausias infekcinės kilmės GPL priežastis.

Plaučių tuberkuliozė (TB). *Mycobacterium tuberculosis* sukelta plaučių tuberkuliozė (MTB) yra dažniausia ir didžiausią mirštamumą lemianti granulominės plaučių ligos prie-

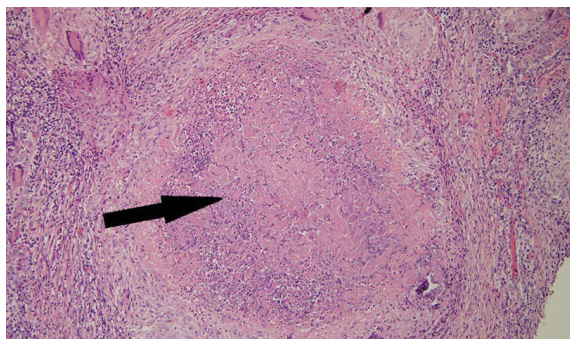
žastis. 2018 m. apytiksliai 10 mln. žmonių sirgo tuberkulioze (132 iš 100 000 gyventojų), iš jų 1.49 milijono mirė (16 proc.). MTB yra pagrindinė žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija sergančių pacientų mirties priežastis. Įprastai aktyvi TB liga buvo klasifikuojama kaip pirminė TB arba TB atkrytis. Pirminė tuberkuliozė apibūdinama kaip

naujai atsiradusi aktyvi TB infekcija anksčiau nesirgusiam pacientui. Atkrytis – ankstesnio mikobakterinės infekcijos židinio, kuris buvo izoliuotas pirminės infekcijos metu, reaktyvumą. Dauguma suaugusiųjų tuberkuliozės atvejų yra reaktyvacijos pasekmė.

Plaučių tuberkuliozės klinika nėra stipriai išreikšta būdingais simptomais. Būdingi bendrieji simptomai, tokie kaip, kosulys, svorio kritimas, nuovargis, karščiavimas ir naktinis prakaitavimas, todėl dažnai ligos pradžioje jie net nepastebimi ir tai dažnai lemia užleistą ligos formas, prastesnes klinikines baigtis. Rečiau (ketvirtadaliui užkrėstųjų) pasireiškia krūtinės skausmas, dusulys ir hemoptizė.

Tuberkuliozei būdingi radiologiniai požymiai yra hilarinė ir tarpuplaučio limfadenopatija, infiltracija plaučių viršutinėse skiltyse, dauginiai įvairaus dydžio, kartais susiliejęs arba su irimo ertmėmis, židiniai plaučiuose, skystis pleuros ertmėje, rečiau – vienas darinys arba infiltratas plaučiuose. Nepaisant išvardytų radiologinių požymių gausos, nereikia pamiršti, jog normali krūtinės ląstos rentgenograma nepaneigia plaučių tuberkuliozės.

Tuberkuliozės diagnozė patvirtinama išauginus ir identifikavus TM tiriamojoje medžiagoje; mikroskopijoje aptikus RAB ir ėminiuose nustatius TM molekuliniais genetinėmis diagnostikos metodais arba remioantis būdingais pokyčiais plaučių, limfmazgių, pleuros biopsinėje medžiagoje (būdinga granuloma su nekroze) (1 pav.).



1 pav. Granuloma su nekroze.

Ne tuberkuliozės mikobakterijų (NTM) sukelta plaučių liga.

Pastaraisiais metais sergamumas NTM sukeltomis plaučių ligomis auga. Šiuo metu visame pasaulyje aprašyta 150 skirtingų netuberkuliozės mikobakterijų rūšių, tačiau tik nedidelė dalis jų yra patogeniški žmogui. Ne tuberkuliozės mikobakterijos randamos natūralioje aplinkoje, dažniausiai stovinčiame vandenyje arba dirvožemyje ir nėra perduodamos nuo žmogaus žmogui. Dažniausios plaučių pažeidimą sukėlančios NTM yra *Mycobacterium avium* komplekso (MAC), *Mycobacterium kansasii* ir *Mycobacterium abscessus*. Rizika susirgti didesnė, esant struktūriniam plaučių pažeidimams, sergant lėtinėmis plaučių ligomis (lėtine obstrukcine plaučių liga, cistine fibroze, bronhektazėmis, alveoline proteinoze, pneumokonioze, po persirgotos tuberkuliozės, alfa-1 antitripsino stokos atveju, esant kūtinės ląstos deformacijai) arba esant įgimtiems, arba įgytiems imuninės sistemos sutrikimams, sergantiesiems genetinėmis sindromais. NTM sukeltos plaučių ligos rizika taip pat didėja vartojant TNF-alfa inhibitorius, imunosupresinius vaistus po organų transplantacijos arba dėl autoimuninių ligų, inhaliuojamus ir sisteminius kortikosteroidus bei chemoterapinius preparatus.

Klinikiniai NTM sukeltos plaučių ligos simptomai taip pat yra nespecifiniai: karščiavimas, kosulys, dusulys, nuovargis ir svorio kritimas. Radiologiškai būdingi židiniai (kartais su irimo ertmėmis) viršutinėse plaučių skiltyse, „matinio stiklo“ plotai, bronhektazės. Pagal radiologinius pokyčius NTM sukeltos plaučių ligos neįmanoma atskirti nuo tuberkuliozės. Siekiant patvirtinti invazyvią infekciją (ir atmesti kolonizaciją), būtinas plaučių klinikinių simptomų, radiologinių pokyčių derinys bei aptiktos NTM mikrobiologiniame tyrime.

Grybinės plaučių infekcijos. Aptinkama daugybė endeminių ir ne endeminių grybelinių infekcijų, susijusių su granulomatozine plaučių liga. Žmogui patogeniškos endeminės mikozės (blastomikozė, kokcidioido-

mikozė, histoplazmozė, parakokcidioidomikozė, peniciliozė ir sporotrichozė) labiau būdingos Amerikos, Afrikos ir Azijos regionams, tačiau esant „laisvam judėjimui“ tarp šalių susirgimų nustatoma ir Europoje, ypač imunosupresuotų asmenų grupėje.

Radiologiniam vaizdai būdingi difuziniai plaučių židiniai su ar (be) irimo, konsolidacija, „matinio stiklo“ požymiais. Laboratorinė diagnostika apsunkinta dėl selektyvaus ir lėto kultūrų augimo greičio bei mažo seroreaktyvumo, todėl dažnai, esant dideliame susirgimo įtarimui, skiriamas empirinis priešgrybelinis gydymas dar nenustačius pažeidimą sukeliančio mikroorganizmo.

Europoje ir Lietuvoje aptinkami *Cryptococcus and aspergillus* yra ne endeminės mikozės, kurios gali būti siejamos su granulomatine plaučių reakcija. Plaučių kriptokokozę dažniausiai sukelia mieliagrybiai *Cryptococcus neoformans*. Kriptokokinė pneumonija gali pasireikšti tiek pacientams, turintiems nepažeistą imuninę sistemą: lokalizuota, savaim besiribojanti liga, tiek ir imunosupresuotiems – išsivysto kriptokokinė liga. Kriptokokinės pneumonijos diagnozė pagrįsta organizmo išskyrimu arba kriptokoko antigeno aptikimu audinyje, serume ar bronchoalveolinio lavažo mėginyje pacientui, turinčiam klinikinius simptomus.

Aspergillus yra neendeminis grybas, kuris gali sukelti ir alerginius, ir invazinius sindromus. Dažniausiai plaučių pažeidimus sukelia *Aspergillus fumigatus* o pažeidimo spektras labia platus: pradedant asimptomine infekcija ir baigiant invazine aspergiloze, tačiau granulominės reakcijos aprašytos retai.

Neinfekcinės kilmės GPL. Aptarsime kelias dažniausias neinfekcinės kilmės GPL priežastis.

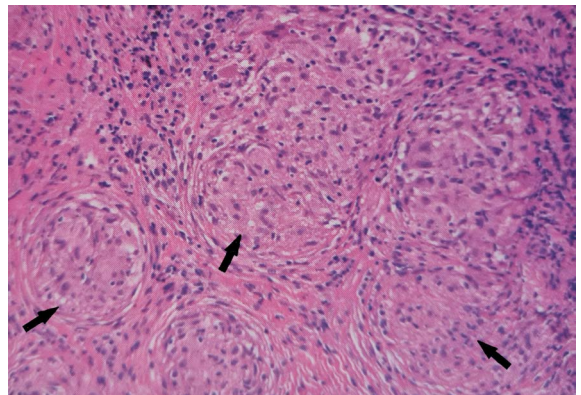
Sarkoidozė. Sarkoidozė yra dažniausia neinfekcinė granulominė liga, tačiau tikslus jos paplitimas nežinomas, nes daugeliui sarkoidozė sergančių asmenų nejaučia jokių simptomų. Sarkoidoze įprastai serga jauno ir vidutinio amžiaus žmonės (20–40 metų),

dažniausiai pažeidžiami plaučiai (90 proc. sergančiųjų), kiek rečiau oda, akys, inkstai. Širdies pažeidimas aptinkams iki 5 proc. sergančiųjų, tačiau būtent širdies pažeida yra pagrindinė sarkoidoze sergančių pacientų mirties priežastis. Daliai asmenų liga pasireiškia Lefgreno sindromu (stambiuųjų sąnarių skausmas, karščiavimas, mazginė eritema). Ligos klinikinis pasireiškimas priklauso ir nuo pažeisto organo srities: plaučių sarkoidozei būdingas dusulys, kosulys, švokštimas arba krūtinės skausmas. Esant akių pažeidai: paraudimas, skausmingos sausos akys, fotofobija, regos lauko susiaurėjimas. Daliai ligonių granulomatozinis susirgimas neturi klinikinio pasireiškimo.

Rentgenogramose sarkoidozei būdinga simetriška plaučių šaknų limfadenopatija, kurią visuomet reikia skirti nuo tuberkuliozės arba limfomos sąlygotais pokyčiais. Krūtinės ląstos KT stebimas perilimfinis židinių išsidėstymas įprastai subpleurinėse bei tarpškiltinėse srityje.

Sarkoidozė gali būti diagnozuota remiantis būdingais klinikiniais simptomais (jų nebuvimu arba Lefgrenos sindromu), būdingų radiologiniu vaizdu bei būdingais bronchoalveolinio skysčio pokyčiais (CD4/CD8 > 3,5–4).

Nesant tokių specifinių požymių diagnozė turi būti patvirtinama būdingos klinikos ir radiologiniu vaizdu bei biopsijos (būdinga granuloma be nekrozės) derinio pagalba, pirmiau atmetus kitas galimas granulominio plaučių pažeidimo priežastis (ypač TB) (2 pav.).



2 pav. Granuloma be nekrozės

Medikamentų sukeltos sarkoidinės reakcijos (MSSR).

Medikamentų sukelta sarkoidinė reakcija yra apibrėžiama kaip sisteminė granulominė reakcija, kuri nesiskiria nuo sarkoidozės ir atsiranda pradėjus vartoti vaistus. Dėl histopatologinių ir klinikinių priežasčių šios ligos negalima atskirti nuo sarkoidozės, tačiau skirtingai nei sarkoidozė medikamentų sukelta sarkoidinė reakcija dažnai išnyksta nutraukus pažeidžiančios medžiagos vartojimą ir gali pasikartoti. Kadangi dalis sarkoidinę reakciją sukeliančių vaistų yra imunosupresiniai arba chemoterapiniai (labai aktyvus antiretrovirusinis gydymas (HAART), interferonai (IFN) ir naviko nekrozės faktoriaus alfa antagonistai (TNF-alfa antagonistai), naujai atsiradusius židinius plaučiuose dėl MSSR būtina atskirti nuo infekcijų ir piktybinių pažeidimų.

Sarkoidinė reakcija esant navikinei ligai.

Sarkoidinės reakcijos gali būti stebimos sergant įvairių tipų vėžiu. Šias reakcijas būtina atskirti nuo piktybinio naviko plitimo, nes abi būklės gali pasireikšti kaip mazgeliai masės ir gali kaupti radioaktyvias medžiagas atliekant PET-KT. Daugelio organų granulomų buvimas patvirtina sarkoidozės diagnozę, tuo tarpu į sarkoidozę panaši piktybinių navikų sukelta reakcija dažniausiai pasireiškia vėžiniame organe. Nors histologiškai vėžinio proceso sukeltos sarkoidinės reakcijos pažeistas audinys nesiskiria nuo sarkoidozės, tačiau, atliekant imunologinę biopsinio audinio analizę iš piktybinių navikų, panašių į sarkoidozę, gali atsirasti limfocitų ir sinusų histiocitų, kurių sarkoidozės granulomose nepastebėta.

Su ANCA susiję vaskulitai. Yra dviejų tipų antineutrofilų citoplazminių antikūnų (ANCA) vaskulitai, kurie yra susiję su nekrozuojančia granulomatoze:

- granulomatozė su poliangiitu (GPA), anksčiau žinomas kaip Wegenerio granulomatozė;
- eozinofilinė granulomatozė su poliangiitu (EGPA), dar žinomas kaip Churgo Štrauso sindromas.

Šie su ANCA susiję vaskulitai atsiranda mažose ir vidutinio dydžio kraujagyslėse ir sukelia daugelio sistemų pažeidimą.

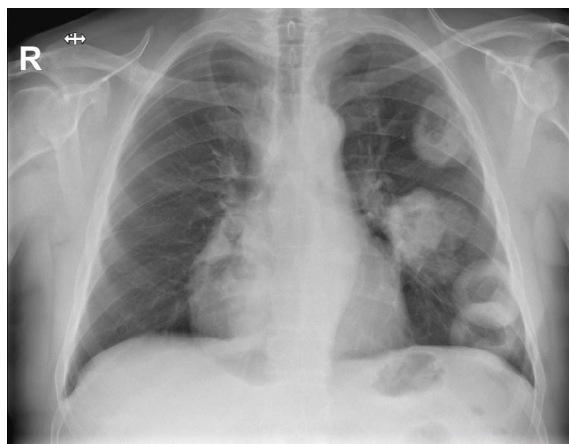
GPA dažniausiai pažeidžia:

viršutinius kvėpavimo takus, ausis, nosį, gerklą, tracheobronchinį medį ir plaučių parenchimą, pasireiškia kaip vidurinės ausies uždegimas, klausos praradimas, sinusitas, nosies užgulimas arba pertvaros perforacija su balno nosies deformacija;

apatinius kvėpavimo takus (> 80 proc.). Pasireiškia kosuliu, dusuliu, diskomfortu krūtinėje, hemoptizė, alveolių kraujavimu ir plaučių židiniams, ertmėms, bronchų stenoze;

inkstus (> 50 proc. pacientų).

GPA radiologiškai gali pasireikšti labai įvairiai, pradedant nuo mazgelių ir masės iki „matinio stiklo“ arba plaučių konsolidacijos, pažeidimas gali būti lokalus arba apimantis kelias skiltis (3 pav.).



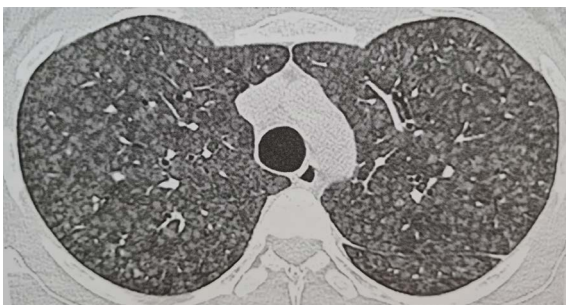
3 pav. Granulomatozė su poliangiitu. Destrukciniai plaučių židiniai.

EGPA kliniškai būdinga triada: astma, eozinofilija ir vaskulitas. Įprastai EGPA aprašoma kaip turinti tris progresuojančias ligos fazes:

1. Prodominė „alerginė, atopinė“ astmos fazė su eozinofilija ir rinosinusitu
2. Vaskulitinė
3. Povaskulitinė fazė.

Astmos fazė dažniausiai pasireiškia 7–8 metai iki vaskulito fazės ir įprastai yra sunkiai valdoma, nuolat reikalaujanti kortikosteroidų kursų. Ekstrapulmoniskai EGPA pasireiškia neuropatija, odos pažeidimu, glomerulonefritu ir širdies pažeidimu, dėl kurio miršta iki 50 proc. sergančiųjų. 70–90 proc. šių pacientų krūtinės ląstos radiologiniuose vaizduose randama nevienalyčių, abipus periferijoje išsidėsčiusių konsolidacijos zonų arba migruojančio „matinio stiklo“ vaizdo. Rečiau pasitaiko centrilobulinių židinių, eksudacinis pleuritas.

Hipersensitivityvnis pneumonitas (HP). Tai granulomatinė plaučių liga, kurią sukelia įvairūs bioaeroliai ir ore esančios cheminės medžiagos. Priežastiniai antigenai yra mikrobai, vabzdžiai, gyvūniniai baltymai, taip pat mažos molekulinės masės neorganiniai junginiai. Pagal klinikinį pasireiškimą yra skirstoma į ūminį, poūmį ir lėtinį, tačiau granulomatinės reakcijos pastebimos tik poūmės ir lėtinės HP metu. Ūminiam HP būdingas staigus karščiavimas, šaltkrėtis, kosulys ir dusulys, kurie išsivysto praėjus valandoms po kontakto su antigenu. Simptomai praeina pašalinus antigeną. Krūtinės ląstos rentgenogramos gali būti normalios, rečiau matomi daugybiniai neintensyvūs centrilobuliniai židiniai plaučių parenchimoje (4 pav.).



4 pav. Ūminis hypersensitivityvnis pneumonitas. Centrilobuliniai židiniai plaučių parenchimoje.

Poūmis HP atsiranda dėl lėtinio antigeno poveikio ir jam būdingas laipsniškas kosulio, dusulio, nuovargio atsiradimas ir svorio kritimas. Krūtinės ląstos rentgenogramos, esant poūmiam HP, gali parodyti pritemimus ypač ryškius viršutinėje ir vidurinėje plaučių srityse.

Lėtiniam HP būdingi tie patys simptomai kaip ir poūmiam, tik radiologiškai stebimi fibroziniai pokyčiai plaučiuose. Provokujamasis veiksnys dažniausiai išaiškinamas surinkus įšsamia anamnezę, o HP diagnozė paprastai patvirtinama biopsija.

Lėtinė beriliozė. Tai granulominė liga pasireiškianti berilio paveiktiems asmenims ir pirmiausia pasireiškia plaučių pažeidimu. Klinikiniai, radiologiniai ir histopatologiniai beriliozės duomenys nesiskiria nuo plaučių sarkoidozės, tačiau, sergant beriliozė, išskiriami keli skirtumai: beriliozės atveju ekstrapulmoninis pažeidimas yra retesnis nei sarkoidozės atveju; beriliozė reikalauja nuolatinio gydymo, kuomet didžiąjai daliai sarkoidoze sergančiųjų savaime pasiekama remisija. Beriliozės diagnozė patvirtinama kai patvirtinamas kontaktas su beriliu, teigiamas berilio limfocitų transformacijos tyrimas iš kraujo arba bronchoalveolinio lavažo, aptinkamos granulomos be kazeozinės nekrozės plaučių audinio bioplate.

Apibendrinimas. Dažniausia infekcinė ir didelį mirtingumą lemianti granulominė plaučių liga yra *Mycobacterium tuberculosis* sukelta tuberkuliozė, kurios diagnozė grindžiama šio organizmo identifikavimu naudojant kultūrą arba molekulinis metodus. *Mycobacterium tuberculosis* infekcija turi būti diferencijuota nuo ne tuberkuliozės mikobakterijų ir grybelių, panaudojus tinkamus dažymus, kultūrą, histologinę analizę, serologinius ir molekulinis metodus.

Sarkoidozė yra labiausiai paplitusi neinfekcinė granulominė plaučių liga, kurios diagnozei patvirtinti reikia būdingo klinikinio ir radiologinio vaizdo ir BAL tyrimų atsakymo arba daugeliu atvejų biopsijos tyrimo atsakymo, patvirtinančio nekazeozinę nekrozę. Kitos rečiau nustatomos granulomatozinės plaučių ligos (hipersensitivityvnis pneumonitas, vaskulitai) diagnozuojamos remiantis klinikiniu vaizdu, serologija ir histologinio tyrimo rezultatais. Granulominių plaučių ligų gydymas priklauso nuo jų etiologijos.

Literatūra

1. Chopra A, Avadhani V, Tiwari A et al. Granulomatous lung disease: clinical aspects. *Expert Rev Respir Med.* 2020; 14(10): 1045-1063.
2. MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C et al. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets - Worldwide, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(11): 281–285.
3. Binder U, Lass-Flörl C. Epidemiology of invasive fungal infections in the mediterranean area. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011; 3(1): e20110016.
4. Danila E, Zablockis R, Gruslys V ir kt. Klinikinė pulmonologija, II tomas, penktasis papildytas leidimas. UAB „Vaistų žinios“, Vilnius, 2021.