

Aleksandra Szczawińska-Popłonyk¹, Anna Bręborowicz¹, Renata Langfort²

¹Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. UM dr hab. n. med. A. Bręborowicz

²Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik Zakładu: dr n. med. R. Langfort

Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu niedoboru białka C surfaktantu współistniejącego z pierwotnym niedoborem odporności — opis przypadku

Interstitial lung disease in the course of the surfactant protein C deficiency coexisting with the primary humoral immunodeficiency — case study

Abstract

The interstitial lung disease in children is a group of disorders heterogeneous in its etiology and pathogenesis. In differential diagnosis infectious, immunological and metabolic factors must be taken into consideration, as well as a genetically determined surfactant protein C deficiency. In the paper a case of interstitial lung disease in the course of the surfactant protein C deficiency coexisting with the primary humoral immunodeficiency is presented, with the discussion concerning clinical manifestation, radiological pattern, and histological findings.

Key words: interstitial pneumonia, surfactant protein C, immunodeficiency, children

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 3: 244–247

Streszczenie

Śródmiąższowe choroby płuc u dzieci są schorzeniami heterogennymi pod względem etiologii i patogenez. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić czynniki o charakterze infekcyjnym, immunologicznym i metabolicznym, a także uwarunkowane genetycznie niedobór białka C surfaktantu. W pracy przedstawiono przypadek śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu niedoboru białka C surfaktantu współistniejącego z pierwotnym niedoborem odporności humoralnej, z uwzględnieniem manifestacji klinicznej, obrazu radiologicznego i histologicznego.

Słowa kluczowe: śródmiąższowe zapalenie płuc, białko C surfaktantu, niedobór odporności, dzieci

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 3: 244–247

Wstęp

Choroba śródmiąższowa płuc u dzieci (chILD, *interstitial lung disease in childhood*) obejmuje wiele schorzeń, w których etiologii i patogenezie odgrywają rolę czynniki infekcyjne, immunologiczne i metaboliczne. Z tego wzglę-

du chILD stanowi wyzwanie w zakresie wielokierunkowej diagnostyki różnicowej. Spośród rzadkich przyczyn chILD należy brać pod uwagę wrodzone zaburzenia homeostazy surfaktantu spowodowane defektami białek B i C oraz transportera ABCA3 (*ATP-binding cassette A3*), które są związane ze zróżnicowaną manifestacją

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksandra Szczawińska-Popłonyk, Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej UM im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań, tel.: (61) 848 01 11, faks: (61) 848 01 11, e-mail: ola@malwa.com.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.01.2010 r.

Copyright © 2010 Via Medica

ISSN 0867–7077

kliniczną, radiologiczną i histologiczną. W pracy przedstawiono przypadek choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu niedoboru białka C surfaktantu współistniejącego z pierwotnym niedoborem odporności.

Opis przypadku

Dziewczynka (obecnie 10-letnia) pozostaje pod opieką Kliniki Pneumonologii i Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej od 18. miesiąca życia, kiedy to po raz pierwszy chorowała na infekcję układu oddechowego przebiegającą z objawami niewydolności oddechowej. Wykonane wówczas badanie radiologiczne klatki piersiowej ujawniło rozsiane zmiany śródmiąższowe w płucach.

Wywiad płodowo-porodowy był nieobciążony; w okresie niemowlęcym dziewczynka nie chorowała i nie prezentowała niepokojących objawów ze strony układu oddechowego. Wywiad rodzinny w kierunku przewlekłych chorób płuc, pierwotnych niedoborów odporności i chorób autoimmunizacyjnych był nieobciążony. W badaniu przedmiotowym stwierdzano: dobry stan odżywienia (masa ciała w zakresie pomiędzy 25 i 50 centylem), bładoróżowe powłoki skórne, niewyczuwalne obwodowe węzły chłonne, błonę śluzową jamy ustnej i gardła bez zmian, hipertroficzne migdałki podniebienne, nad polami płucnymi prawidłowy symetryczny szmer pęcherzykowy, miarową czynność serca, narządy miąższowe jamy brzusznej niepowiększone. Nie obserwowano duszności, kaszlu ani nietolerancji wysiłku. Zarówno w gazometrii włośniczkowej, jak i pulsoksymetrii wartości saturacji hemoglobiny tlenem w spoczynku i po wysiłku były prawidłowe.

Celem ustalenia ostatecznego rozpoznania przeprowadzono wówczas szczegółową diagnostykę różnicową. Wykluczono zakażenia: wirusami pneumotropowymi — RSV (*respiratory syncytial virus*), adenowirusami i wirusami paragrypy, wirusami — HCV (*hepatitis C virus*), HBV (*hepatitis B virus*) i CMV (*cytomegalovirus*), bakteriami atypowymi — *Mycoplasma* i *Chlamydomphila pneumoniae*, a także zakażenia grzybicze — *Aspergillus* i *Pneumocystis jiroveci*. Diagnostyka w kierunku mukowiscydozy — próby potowe oraz badanie molekularne w zakresie 30 mutacji genu CFTR były negatywne. Nie wykryto w surowicy obecności przeciwciał precypitujących przeciwko odchodom kur, kaczek i gęsi. Na podstawie diagnostyki immunologicznej ujawniono niedobór odporności w postaci niedoboru podklasy IgG3 oraz składowej C4 dopełniacza. Analiza podstawowych subpopulacji limfocytów krwi obwodowej metodą cytome-

trii przepływowej, test transformacji blastycznej, badanie czynności komórek żernych (BURST-TEST) nie wykazały nieprawidłowości. Przeprowadzono również diagnostykę w kierunku układowych chorób tkanki łącznej. Przejściowo stwierdzono podwyższone miano przeciwciał przeciwko błonie podstawnej pęcherzyków płucnych i kłębuszków nerkowych, charakterystycznych dla zespołu Goodpasture'a. Od 4. roku życia utrzymywały się podwyższone miana przeciwciał przeciwdrożdżowych (w zakresie 1:40–1:160–1:320, o typie świecenia homogennym, homogenno-plamistym i homogenno-jąderkowym). Nie wykryto obecności przeciwciał charakterystycznych dla tocznia układowego — anty-Sm, anty-nDNA, przeciwko histonom i przeciwko rybosomalnemu białku P oraz anty-SSA, anty-SSB (występujących także w zespole Sjögrena), antykoagulantu toczniowego i przeciwciał antyfosfolipidowych, przeciwciał anty Scl-70 i przeciwko centromerom, charakterystycznych dla twardziny układowej, przeciwciał antysyntetazowych anty-Jo1, występujących w zapaleniu skórno-mięśniowym, przeciwciał przeciwko cytoplazmatycznym enzymom neutrofilów cANCA i pANCA, stwierdzanych w zapaleniach naczyń (zespole Wegenera i zespole Churga i Strauss, odpowiednio).

Z uwagi na progresję zmian w płucach od 3. do 6. roku życia stosowano u dziewczynki systemową kortykoterapię, podczas której obserwowano stabilizację obrazu radiologicznego płuc. Wystąpiły jednak powikłania w postaci osteoporozy, nadciśnienia tętniczego i nietolerancji glukozy.

Od początku obserwacji stwierdzano u dziewczynki przewlekłe zakażenie dróg oddechowych patogenną florą bakteryjną — *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria sp.* i *Staphylococcus aureus* MSSA.

Na ustalenie ostatecznego rozpoznania pozwoliło wykonanie w 8. roku życia dziecka biopsji otwartej płuca i badania histologicznego. W badaniu mikroskopowym stwierdzono obszary jednolitego pogrubienia przegród międzypęcherzykowych, ze średnio obfitym włóknieniem i przewlekłymi naciekami zapalnymi, z hiperplazją nabłonka pęcherzyków. W świetle pęcherzyków otoczonych zmienionymi przegrodami widoczne były kryształy po wypłukanym cholesterolu otoczone komórkami olbrzymimi, makrofagi o drobnoziarnistej cytoplazmie i kwasochłonna treść, wykazująca dodatnią reakcję PAS i immunohistochemiczną z surfaktantem apoproteiny. Na podstawie obrazu histologicznego rozpoznano dziecięcą postać zapalenia śródmiąższowego (CPI, *chronic pneumonitis of infancy*), ze zmianami odpowiadającymi chole-

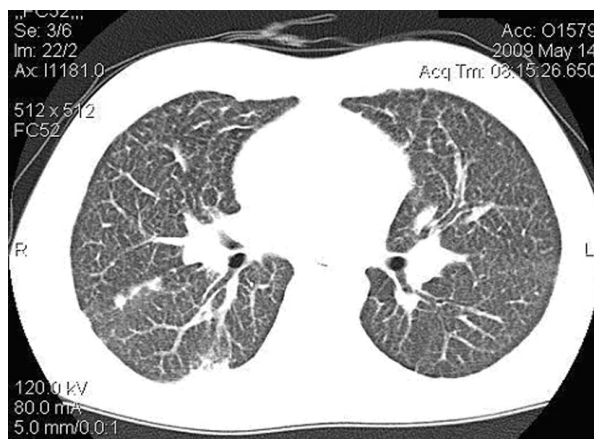


Rycina 1. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. Rozsiane zagęszczenia w obu płucach, o największym nasileniu w polach dolnych, bez zaburzeń wentylacji obwodowej

Figure 1. Chest radiological examination. Disseminated infiltrations in both lungs, most intensive in lower lobes, without features of peripheral obstruction

sterolowemu zapaleniu płuc, które mogą być związane z deficytem białka C surfaktantu.

Obecnie, w wieku 10 lat, stwierdzono u dziewczynki progresję zmian śródmiąższowych w obrazie radiologicznym klatki piersiowej (ryc. 1), a wynik wysokorozdzielczej tomografii komputerowej (HRCT, *high-resolution computed tomography*) wykazał progresję zmian guzkowych, nakładających się na zmiany o charakterze pogrubienia przegród śród- i międzyzrakikowych oraz pojedynczych guzków (ryc. 2). Nasiliły się również zmiany śródmiąższowe pogrubiałych przegród, szczególnie w segmentach podstawnych i w płacie środkowym. Obraz radiologiczny korelował ze stwierdzanymi w badaniu spirometrycznym postępującymi zaburzeniami wentylacji (spadek VC o 5% w porównaniu z wartościami sprzed 6 miesięcy). Obserwowano nietolerancję wysiłku i okresowo desaturację w badaniu pulsoksymetrycznym, epizody nieefektywnego kaszlu, a w badaniu przedmiotowym zwracało uwagę osłabienie szmeru pęcherzykowego nad polami płucnymi oraz paznokcie palców dłoni i stóp w kształcie szkiełek od zegarka. Z uwagi na progresję zmian radiologicznych i pogorszenie parametrów oddechowych w badaniu czynnościowym płuc włączono systemową kortykoterapię oraz, biorąc pod uwagę kliniczny przebieg niedoboru odporności związany z zakażeniami układu oddechowego, zakwalifikowano dziewczynkę do leczenia preparatami poliwalentnych immunoglobulin. Postępujący charakter choroby śródmiąższowej płuc, pomimo wykorzystania wymienionych opcji terapeutycznych, sugeruje konieczność rozważenia w przyszłości przeszczepienia płuca.



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z kontrastem naczyniowym. Zmiany o charakterze pogrubienia przegród śród- i międzyzrakikowych, rozsianych zagęszczeń drobnoguzkowych oraz pojedynczych większych guzków. Zmiany śródmiąższowe pogrubiałych przegród najbardziej nasilone w segmentach podstawnych i u podstawy płata środkowego

Figure 2. Computed tomography of the chest with contrast. Thickening of the intra- and interlobular septa, most prominent in basilar segments and on the base of the middle lobe, as well as disseminated fine nodules and single larger nodules

Omówienie

Choroby śródmiąższowe płuc u dzieci stanowią heterogenną z punktu widzenia etiologii i patogenezы grupę schorzeń. Ustalenie ostatecznego rozpoznania wymaga wielokierunkowej diagnostyki różnicowej, uwzględniającej czynniki infekcyjne, immunologiczne i metaboliczne, zwłaszcza że nie są obecnie dostępne patognomoniczne kryteria laboratoryjne. Diagnostycznym „złotym standardem” jest interdyscyplinarny konsensus kliniczno-radiologiczno-histologiczny [1].

U opisywanej pacjentki wyniki nieinwazyjnych badań dodatkowych pozwoliły na identyfikację nakładających się wzajemnie elementów patogenezы choroby śródmiąższowej płuc oraz pierwotnego niedoboru odporności. Stwierdzony niedobór odporności humoralnej w zakresie podklasy IgG3 oraz składowej C4 dopełniacza predysponuje zarówno do zakażeń, jak i stwarza zwiększone ryzyko rozwoju chorób autoimmunizacyjnych [2]. Istotnie, przewlekłe zakażenie układu oddechowego patogenną florą bakteryjną oraz obecność auto-przeciwciał ujawniano przez cały okres obserwacji klinicznej dziecka. Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość występowania przeciwciał przeciwjądrowych w różnych zapalnych chorobach reumatycznych, włóknieniu płuc, zakażeniach bakteryjnych i wirusowych, a także reakcjach polekowych.

W zakresie diagnostyki różnicowej śródmiąższowego zapalenia płuc u dzieci rekomenduje się badania w kierunku identyfikacji czynników o poznanej roli w patogenezie choroby — patogenów infekcyjnych — wirusowych (adenowirus, CMV, wirus Epsteina-Barr, HIV) i bakteryjnych (*Chlamydomphila*, *Mycoplasma*), precypityn przeciwko środowiskowym antygenom organicznym, próby potowej w kierunku mukowiscydozy, badań immunologicznych w kierunku niedoboru odporności oraz układowych chorób tkanki łącznej [3].

Wysokorozdzielcza tomografia komputerowa jest cennym badaniem radiologicznym w monitorowaniu przebiegu choroby śródmiąższowej płuc, a wysoki stopień jej standaryzacji pozwala na zawężenie spektrum diagnostyki różnicowej. Jednak charakterystyczny obraz radiologiczny jedynie w wybranych przypadkach, takich jak proteinoza pęcherzykowa i hemosyderoza, uzasadnia odstąpienie od wykonania biopsji płuca [4].

Biopsja płuca pozwala na ocenę zapalenia w śródmiąższu, pogrubienia przegród międzypęcherzykowych, obecności komórek zapalnych, wypełnienia pęcherzyków płucnych i włóknienia. W opisanym przypadku badanie histologiczne miało znaczenie rozstrzygające o ustaleniu definitywnego rozpoznania. Wyniki wielośrodowego badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych i podsumowującego dane dotyczące wyników biopsji płuc u małych dzieci [5] wykazały, że na podstawie obrazu histologicznego śródmiąższowej choroby płuc aż w 88% przypadków możliwe było postawienie diagnozy. Najczęściej, w 24,6% przypadków, rozpoznawano rozsiane anomalie rozwojowe związane z czynnikami prenatalnymi, powodującymi zaburzenia wzrostu płuc (anomalie szkieletowe i nerwowo-mięśniowe, wady układu sercowo-naczyniowego ograniczające przepływ płucny, defekty ściany jamy brzusznej i aberracje chromosomowe, np. trisomia 21), oraz z czynnikami postnatalnymi (przewlekła choroba płuc noworodków). Na kolejnych pod względem częstości występowania pozycjach znalazły się: płucna śródmiąższowa glikogenoza (PIG, *pulmonary interstitial glycogenosis*), neuro-wewnątrzwydzielnicza hiperplazja komórkowa niemowląt (NEHI, *neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*) oraz defekty syntezy białka C surfaktantu (SP-C, *surfactant protein C*) lub jego transportera ABCA3, stanowiące łącznie 6,95% wszystkich badanych przypadków.

Zaburzenia ekspresji SP-C mogą się cechować zróżnicowanym fenotypem i podobnie jak w opisywanym przez autorów przypadku, mieć skąpoobjawowy przebieg kliniczny w okresie wczesnodziecięcym i prowadzić do choroby śródmiąższowej płuc [6–9]. Defekt SP-C może być rezultatem braku dojrzałego białka C, akumulacji wytwarzanego nieprawidłowego prekursora pro-SP-C lub obu tych mechanizmów. Rozpoznanie kliniczne mogą potwierdzić badania mutacji genów białka C, surfaktantu oraz transportera ABCA3. W przedstawionym przypadku rozpoznanie zostało ustalone na podstawie wywiadu, badania klinicznego, wyników badań radiologicznych i charakterystycznego obrazu histologicznego. Dodatkowe czynniki, takie jak zakażenia, infekcje oraz leki mogące nasilać gromadzenie toksycznego pro-SP-C, przyczyniają się do progresji choroby płuc [10, 11]. U opisywanej pacjentki współistnienie niedoboru odporności humoralnej, predysponujące do nawracających infekcji układu oddechowego, należy rozpatrywać jako czynnik niekorzystny prognostycznie dla przebiegu choroby śródmiąższowej płuc.

Piśmiennictwo

1. Leslie K.O. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J. Clin. Pathol.* 2009; 62: 387–401.
2. Kumar A., Teuber S.S., Gershwin E. Current perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Clin. Dev. Immunol.* 2006; 13: 223–259.
3. Paiva M.A., Amaral S.M. Chronic interstitial lung diseases in children. *J. Bras. Pneumol.* 2009; 35: 792–803.
4. Elicker B., Pereira C.A., Webb R., Leslie K.O. High-resolution computer tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. *J. Bras. Pneumol.* 2008; 34: 715–744.
5. Deutsch G.H., Young L.R., Detering R.R. i wsp. Diffuse lung disease in young children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1120–1128.
6. Pinheiro Ribeiro Lyra P., de Albuquerque Diniz M.E. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases. *Clinics* 2007; 62: 181–190.
7. Percopo C., Cameron H.S., Noguee L.M., Peltinato G., Montella S., Santamaria F. Variable phenotype associated with SP-C gene mutations: fatal case with the I73T mutation. *Eur. Resp. J.* 2004; 24: 1072–1073.
8. McPetridge L., Mc Morrow A., Morrison P.J., Shields M.D. Surfactant metabolism dysfunction and childhood interstitial lung disease (child). *Ulster Med. J.* 2009; 78: 7–9.
9. Hartl D., Griesse M. Interstitial lung disease in children — genetic background and associated phenotypes. *Resp. Res.* 2005; 6: 32–48.
10. Beers M.F., Mulugeta S. Surfactant protein C biosynthesis and its emerging role in conformational lung disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2005; 67: 663–696.
11. Lawson W.E., Grant S.W., Ambrosini V. i wsp. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59: 977–980.