

Krüptogeenne organiseeruv pneumoonia ehk peit-tekkene organiseeruv kopsupõletik

Alan Altraja¹, Enn Püttsepp², Natalia Lapidus² – ¹Tartu Ülikooli kopsukliinik, ²Põhja-Eesti Regionaalhaigla

organiseeruv kopsupõletik, oblitereeruv bronhioliit, interstitsiaalne pneumoonia, kortikosteroidravi

Krüptogeenne organiseeruv pneumoonia (KOP) (ingl *Cryptogenic Organizing Pneumonia, COP*) on teadmata etioloogiaga mittespetsiifiliste üld- ja respiratoorsete haigussümptomitega nagu palaviku, köha, nõrkuse ja progresseeruva düspnoega kulgev alaäge kopsuhaigus, mis klassifikatsiooni järgi kuulub idiopaatiliste interstitsiaalsete pneumooniate (IIP) hulka. Haigust defineeritakse patohistoloogilise leiu järgi, milleks on müofibroblastidest koosnevate granulatsioonkoeliste struktuuride vohamine alveoolide, alveolaarjuhade ja respiratoorsete bronhioolide valendikku. KOPi-puhune sidekoe vohamine eristub selgesti IPFile iseloomulikust progresseeruvast pöördumatust fibroosist, kuna omab erakordset võimet reageerida glükokortikoidravile. Ülevaateartiklis on lähemalt käsitletud KOPi patogeneesi, kliinilist pilti, diagnoosimist, avaldusvorme ja ravi ning toodud kahe haigusjuhu kirjeldused.

Ajalooline ülevaade

Viimase aastakümne jooksul on pulmonoloogiakeskuste arstide konsultatsioonidele suunatud haigeid, kellel on kliiniliselt ja radioloogiliselt diagnoositud keskkonnatekkene kopsupõletik, kuid kellel vaatamata adekvaatsele antibakteriaalsele ravile ei ole saadud soovitud kliinilist paranemist ning ei ole toimunud radioloogilise leiu taandumist. Esimesed tähelepanekud taoliste haigusjuhtumite kohta pärinevad ajast enne antibiootikumide kasutuselevõttu. Ravile allumatusse streptokokkpneumooniasse surnud patsientide kopsude patohistoloogilisel uuringul täheldati organiseeruvat kopsupõletikku, kus alveoolid olid topistunud granulatsioonkoega, mis oli tekkinud eksudaadi ja fibriini organiseerumisel (1). Aastaid tõlgendati analoogilisi või lähedasi seisundeid kui "kroonilist pneumooniat". KOPi koos oma morfoloogilise leiuga kirjeldas esimest korda 1985. aastal Epler (2). See on iseseisev nosoloogiline entiteet, mis oma etiopatogeneesi, kliinilise pildi, radioloogilise leiu, ravi ja prognoosi osas eristub selgesti teistest nii interstitsiaalsetest kui ka obstruktiivsetest kopsuhaigustest.

Terminoloogia

Inglisekeelses meditsiinilises kirjanduses oli varem enam levinud lühend BOOP (*Bronchiolitis*

Obliterans-Organizing Pneumonia) ehk respiratoorne bronhioliit koos organiseeruva pneumooniaga, kuid siiski soovivad Euroopa ja Ameerika kopsuarstide assotsiatsioonid (3) konsensuslikult enam kasutada terminit COP (*Cryptogenic Organizing Pneumonia*), kuna see kajastab otseselt sündroomi ning välistab arusaamatused teiste sarnaste kopsukahjustuste puhul (3). Samuti on KOPi-puhustest muutustest esiplaanil just organiseeruv pneumoonia (OP), seevastu oblitereeriv bronhioliit on tunduvalt väiksema osatähtsusega ning võib haiguse patomorfoloogilises pildis sageli isegi puududa (4). Erialases kirjanduses leiab kasutamist nii idiopaatiline kui ka krüptogeenne haiguse määratlus. Miks siis just krüptogeenne ja mitte idiopaatiline? Krüptogeenne tähendab peidetud haiguse põhjust, idiopaatiline (*self-covering*) aga on iseseisev, teistest haigustest sõltumatult tekkinud haiguslik seisund.

Käesoleva ülevaateartikli autorid pöördusid Meditsiiniterminoloogia Komisjoni poole palvega leida haigusseisundile sobiv ning suu- ja keelepärane eestikeelne vaste. Komisjon oli seisukohal, et eestikeelsena oleks vaja tunda mõlemat terminit, sest erialakirjanduses leiduvad need terminid sageli koos. Seega võiks kokkuleppeliselt lühendi COP eestikeelseks vasteks olla **krüptogeenne orga-**

niseeruv pneumoonia ehk peit-tekkene organiseeruv kopsupõletik (lühendiks KOP) ning BOOP vasteks **oblitereeriva bronhioliidi põhjustatud kopsupõletik/pneumoonia** (s.t teadaoleva põhjuse poolt initsieeritud anoloogilise morfoloogilise substraatiga haigus).

Patomorfoloogia ja patogenees

KOPi puhul on terminaalsete ja respiratoorsete bronhiolide valendikud topistunud granulatatsioonkude meenutava müksoidse fibroblastilise sidekoe poolt, mis ulatub ka alveolaarjuhadeni ja alveoolideni ning mille väljendusvormiks on organiseeruv pneumoonia (5). Seega on KOP histoloogiliselt protsess, kus ühel ajal on haaratud nii alveoolid kui ka distaalsed juhtehingamisteed. Sidekoe-rakkudest moodustavad enamiku müofibroblastid (4). Tänapäeva arusaamade järgi on KOPi tekkes primaarseks sündmuseks alveolaarepiteeli (peamiselt I tüüpi pneumotsüütide) kahjustus ja nekroos, misjärel suureneb basaalmembraani leke ning kapillaaridest satuvad alveoolide valendikku seal kiiresti koaguleeruvad plasmaproteiinid (fibriin jt) ning põletikurakud (peamiselt lümfotsüüdid) (4). Kuna koagulatsiooni-fibrinolüüsi kaskaadide tasakaal on enam kallutatud koagulatsiooni suunas, siis fibriin sadeneb. Samas aktiveeruvad interstiitsiumis paiknenud fibroblastid, need proliferseeruvad ja migreeruvad samuti alveolaarruumi, diferentseeruvad müofibroblastideks ning produtseerivad ekstratsellulaarse matriksi valke. Viimastest formeeruvadki eelnimetatud intraalveolaarsed koheva granulatatsioonkoe vahandid (nn Massoni kehakesed), mis koosnevad kontsentrilistest müofibroblastide ja matriksi (rakuvaheaine) kihtidest, kihtide vahele jääb rohkelt õhku (vt jn 2). Paralleelselt toimub vahandite kiire kapillariseerumine.

Põhjused, miks KOPi puhul on sidekoe vahamine taaspöörduv (allub kergesti süsteemsetele glükokortikoididele), enamiku kopsufibrooside korral aga mitte, IPF puhul aga on fibroos peaaegu kontrollimatult progresseeruv, ei ole praeguseks teada. Ilmselt on KOPi korral tegemist granulatatsioonkoega, mis oma patohistoloogiliselt olemuselt seisab lähemal reparatsioonile või bioloogiliselt

“otstarbekale” haavaparanemisele, IPF juures aga mängib rolli püsiv kontrollimatu epiteelialmesenhümaalne kostimulatsioon (6) ning välistatud ei ole epiteelialmesenhümaalne transitsioon (7). Samuti ei toimu KOPi puhul ümbritseva kopsukoe märkimisväärset destruktsiooni, tekkiv granulatatsioonkude on kohev ning hea vaskularisatsiooni tõttu antifibrogeensetele mediaatoritele ja ravimitele hästi kättesaadav. Schlesingeri ja Kossi andmetel on eduka paranemise eeldusteks 1) granulatatsioonkoe olemasolu, mille pinnal saab toimuda reepitelisatsioon; 2) soodne matriksi metalloproteiinasiidide ja nende koeliste inhibiitorite aktiivsuste suhe; 3) põletiku samaaegne resorptsioon ja 4) paranemise algfaasis ladestunud kollageeni kiire lagundamine fibroblastide endi poolt, mis muudab esmase fibroosi taaspöörduvaks (8).

Klassifikatsioon

Enamikul juhtudest on tegemist idiopaatilise KOPiga, kuid paljudel juhtudel võib organiseeruv pneumoonia (OP) olla ka mitmete süsteemsete haiguste pulmonaalseks väljendusvormiks, põhjustajaks võivad olla ka füüsilised tegurid, infektsioonid või ravimid (vt tabel 1). OPile iseloomulikke histopatoloogilisi muutusi võib leida sekundaarselt mitmete kliiniliste seisundite korral nagu IPF (mille morfoloogiliseks leiuks on tavaline interstiitsiaalne pneumoonia (*usual interstitial pneumonia*, UIP)), Wegeneri granulomatoos, kopsuäädanike sein, lümfoomide jt kasvaja ümbrus jm. Praeguseks on selge, et kuigi KOPi üheks iseloomulikuks kliiniliseks jooneks on hingamisteede obstruktsioon, erineb haigus oluliselt teistest kroonilistest obstruktiivsetest kopsuhaigustest nagu astma või KOK. Seda nii erinevate põletiku- ja sidekoestumismehhanismide, mediaatorite, obstruktsiooni tekkemehhanismi kui ka kortikosteroidravile reageerimise poolest (5).

Kliiniline haiguspilt

Mehed ja naised haigestuvad võrdse sagedusega. Haigus avaldub peamiselt 40–60 eluaasta vanuses, üksikutel erandjuhtudel on KOPi diagnoositud ka lastel. Mõningad autorid on täheldanud, et mitmesuistsetajate ja ekssuistsetajate haigestumine on ligi

Tabel 1. Organiseeruva pneumoonia (OP) klassifikatsioon

Idiopaatiline KOP, ägedalt kulgev KOP/BOOP (*rapidly progressive BOOP*), nodulaarne KOP.
Postinfektsioosne OP (nii bakteriaalsed, viiruslikud, parasitaarsed kui seeninfektsioonid).
Ravimiteist põhjustatud OP.
Reumaatilistest ja sidekoehaigustest põhjustatud OP.
Immunoloogilise süsteemi häiretest põhjustatud KOP (AIDS).
Elunditransplantatsioonijärgne OP.
Kiiritusjärgne OP.
Muud põhjused:
• alkohoolne maksatsirroos,
• lümfoomid ja teised kasvajad,
• HIV-infektsioon,
• krooniline türeoidiit jt.

2 korda suurem kui suitsetajatel (9). Küll aga ollakse üksmeel, et haigestumine ei ole seotud suitsetamisega (4). On täheldatud sesoonsust, sagedasemat haigestumist ja haiguse retsidiiverumist kevadperioodil. Haigus algab mõõdukalt väljendunud gripoosse haigestumise kliinilise pildiga, mille avaldusvormideks on subfebriilne kehatemperatuuri tõus, nõrkus, köha, söögiisu puudus või kehakaalu langus. Respiratoorsest sümptomitest on esiplaanil algul kerge, kuid progresseeruva iseloomuga düspnoe. Harvem esineb liigesevalusid, samuti valu rindkeres. Veriköha on harv. Kopsude auskultatsioonil võib olla kuulda krepiteerivaid räginaid, kuid sageli on auskultatoorne leid normilähedane. Tagasihoidliku kliinilise pildi tõttu võib õige diagnoos hilineda isegi 6–13 nädalat (4).

Üheks KOPi peamiseks tunnuseks on kiire reageerimine glükokortikoidravile nii kliiniliselt kui ka radioloogiliselt. Üksikjuhtudel võib aga KOPi kliiniline leid olla kiirelt progresseeruv (*rapidly-progressive COP*). Selline haiguse kulgu võib esineda isikutel, kelle diagnoos hileneb märgatavalt, kui põetakse mõnda süsteemset sidekoe haigust või kui on lisandunud bakteriaalne infektsioon. Radioloogiliselt väljendub see ulatuslike kopsukoe infiltratsioonidega ning kliiniliselt kiirelt progresseeruva düspnoega. Paari päeva jooksul kujuneb välja seisund, mis nii kliiniliselt kui ka patoloogiliselt vastab ägedale hingamispuudulikkuse sündroomile (*acute respiratory distress syndrome, ARDS*) (10). Suremus on niisugustel juhtudel suur, ulatudes erinevatel andmetel 40–70%ni. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb arvesse äge interstiitsiaalne pneumoonia (AIP). Kui diagnoos

on ebaselge ning esineb vähimigi obstruktiivse bronhioliidi ägeda vormi kahtlus, on näidustatud ka ägedas faasis diagnostiline kopsubiopsia. Histopatoloogiliselt esineb ägedalt kulgeva vormi korral lisaks tavapärasele KOPi-leiule interstiitsiaalne pneumoniit ja alveolaarseptide põletik (11).

Diagnoosimine

Kliinilis-radioloogiliselt põhjendatud kahtluse korral on diagnoosi kinnitamise valikmeetodiks kopsu biopsia videotorakoskoopilisel meetodil, ent eelnevalt oleks otstarbekas teha fiiberbronhoskoopia, mille käigus teostada transbronhiaalne kopsubiopsia. Kuigi viimasel juhul saadav bioptaat on küllaltki väike ning biopsiatangidega deformeeritud koed võivad mitte anda korrektset vastust, on organiseeruva pneumoonia provisoorne leid KOPile sobiva kliinilis-radioloogilise leiuga olemasolu korral küllaldane ravi alustamiseks (12, 13). Nagu märgitud, toetab diagnoosi oluliselt kiire raviefekt suukaudsete glükokortikoididega. Samas jätab ravile mittereageerimine turvalise ajavaru diagnoosi ümberhindamiseks. Analoogiliselt võib KOPi kahtluse korral alustada kohe glükokortikoidraviga *ex juvantibus* ka eakatel ja raskemas üldseisundis haigetel, kellele ei ole võimalik teha invasiivseid diagnostilisi protseduure. Jällegi, kiire kliiniline ja radioloogiline paranemine kinnitab KOPi diagnoosi.

Abistavatest uuringutest näitab spirografia kergelt või mõõdukalt restriktiivset tüüpi ventilatsiooni-funktsiooni halvenemist. Bronhoalveolaarne lavaaž (BAL) on näidustatud kõikidel KOPi kahtluse juhtudel, kuna aitab haigust eristada aktiivsest põletikust, teistest interstiitsiaalsetest kopsuhaigustest ja paha-

loomulistest kasvajatest. KOPi puhul täheldatakse BALi-vedeliku tsütoloogilisel analüüsil lümfotsüütide osakaalu kasvu (20–40%), neutrofiilid (~10%) ja/või eosinofiilid (~5%). Lümfotsüüdid on aktiveeritud ning CD4+/CD8+ T-lümfotsüütide suhe näitab langustendentsi (erinevalt sarkoidoosist, mille puhul täheldatakse CD4+/CD8+ arvulise suhte tõusu). Laboratoorsed näitajad (leukotsüütide arv, CRV ja SR) ületavad normi ülemist piiri vähe ja on seetõttu väheinformatiivsed.

Radioloogiline leid

Tüüpiline leid on mõlemapoolsed, harvem ühepoolsed, sageli multilokulaarsed alveolaarsed infiltraadid (vt haigusjuht 1) ja õhkbronhogrammiga konsolidatsioonilad. Kavitatsioone ja pleuraefusiooni esineb harva. Protsessi progresseerudes omandavad infiltraadid suuremad mõõtmed või tekivad uued infiltraadid naaberkopsuosades. On kirjeldatud ka nn mobiilseid ehk migreeruvaid infiltraate (vt haigusjuht 2).

Kompuutertomograafilise (KT) uuringu tüüpiline leid on bilateralsed mattklaasi tüüpi varjused (nn *ground glass opacities*) ja kopsukoe konsolidatsioonid kopsu perifeersetes osades (vt jn 1). Tavaliselt näeb KT-kujutistel infiltraate rohkem ja ulatuslikumalt kui tavaradiogrammidel. Peeneraldukompuutertomograafial (HRCT) võib kopsude alasagarates eristada kahte tüüpi lineaarseid varjustusi: esimesel juhul võib täheldada radiaalseid varjustusi piki bronhide kulgu pleura suunas, teisel juhul aga subpleuraalselt paigutuvaid lineaarseid varjustusi, mis ei järgi bronhide kulgu. Varjustuste tihedus varieerub mattklaasvarjustustest kuni kopsukoe konsolidatsioonini, kus võib näha olla ka õhkbronhogramm. Varjustusalad võivad mõnikord koosneda hästi eristatavatest atsinaarsetest varjustuskolletest (läbimõõduga ~8 mm) (14).

KOPi radioloogilisi klassifikatsioone on välja pakunud mitmed autorid (2, 15). Meile sobiks ehk kõige paremini J. F. Cordieri (4) välja pakutud klassifikatsioon: 1) multiipelsed koldelised (*patchy*) kopsupõletikku meenutavad varjustused, 2) solitaarsed koldelise pneumoonia tüüpi varjustused ja 3) difuused interstiitsiaalse kopsuhaiguse tüüpi varjustused.

Multiipelse nodulaarse vormi korral on radioloogiline pilt küllaltki sarnane pahaloomulise kasvaja kopsu metastastaasidgedga (16). New Orleansi teadlased on avaldanud arvamust, et kopsu metastaatilise protsessi spontaanse taandarenemise korral võib tegemist olla hoopis KOPi nodulaarse vormiga (5).

Eraldi tuleks käsitleda solitaarseid koldelisi varjustusi, mida on raske eristada bronhogeensetest kartsinoomist või ka koldelisest pneumooniast. Fokaalse KOPi ja kartsinoomi eristamine on võimalik ainult patohistoloogilise uuringu abil. On täheldatud, et fokaalne KOP, mille kolle on eemaldatud kirurgilisel teel, hiljem ei retsidiveeru (4).

Mitmete alveolaarsete konsolidatsioonide korral KOPi ja bakteriaalse pneumoonia eristamine ilma kirurgilise kopsukoe biopsiata toimub alljärgnevate tunnuste põhjal (4):

- 1) KOPile iseloomulik kliiniline pilt ja sümptomatoloogia;
- 2) transbronhiaalse kopsubiopsia (TBKP) teel saadud koematerjali histoloogilisel uuringul sedastatavad sidekoelised polüüpjad vahandid perifeersetes õhuteedes;
- 3) ebaefektiivne antibakteriaalne ravi ning kiire positiivne kliiniline ja radioloogiline leiu dünaamika hormoonravi rakendamisel.

Organiseeruva pneumoonia (OP) erinevad avaldusvormid determineeritud põhjuste korral

Infektsioonijärgne OP võib areneda bakteriaalse või viirusinfektsiooni järel ning ka parasitidest ja seeninfektsioonidest põhjustatud pneumoonia järel (vt tabel 2). Niisugustel juhtudel protsess adekvaatse antibakteriaalse ravi toimele esialgu taandareneb, paari päeva möödudes aga kliiniline ja radioloogiline leiu taandareng peatub. Glükokortikoidide rakendamise järel algab kiire paranemine.

Ravimitest põhjustatud OP. Mitmed põletikuvastased ravimid ja immuunsuppressandid võivad põhjustada OPi (vt tabel 3). Eriti tuleb OPi võimalusega arvestada meie meditsiinilises praksises sagedamini kasutatavate ravimite korral (antibiootikumid, immunomoduleerivad ravimid, antiarütmikumid jt).

Tabel 2. Sagedasemad organiseeruvat pneumooniat põhjustavad infektsioossed tegurid (4)

Bakterid
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Viirused
<i>Cytomegalovirus</i>
<i>Herpesvirus</i>
<i>HIV</i>
<i>Influenzavirus</i>
<i>Parainfluenzavirus</i>
Inimese herpesviirus-7
Parasiidid
<i>Plasmodium vivax</i>
Seened
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Penicillium janthinellum</i>
<i>Pneumocystis carinii</i> (AIDS-patsientidel)

Kiiritusjärgne OP. Praktikas tuleb selle võimalusega arvestada eriti rinnanäärmevähi tangentsiaalsuunalise väljaga kiiritusravi järgsete kopsukomplikatsioonide käsitlemisel. Esinemis-sagedus on ca 2,5% kiiritusravi saanutest (17). Sümptomid võivad avalduda 1 – 12 kuud pärast kiiritusravi ning olla väga tagasihoidlikud, väljendudes subfebrilises temperatuuritõus, mitteproduktiivses

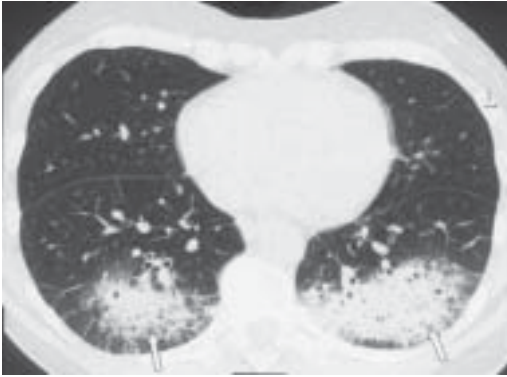
Tabel 3. Ravimid, mis võivad olla organiseeruva pneumoonia põhjustajaks (4, 5)

5-aminosalitsüülhape
Amfoteritsiin
Amiodaroon
Bleomiütsiin
Doksorubitsiin
Fenütoin
Interferoon- α
Karbamasepiin
Kloorambutsiil
Kullaühendid
L-trüptofaan
Metotreksaat
Mesalasiin
Minotsükliin
Nitrofurantoiin
Siroliimus
Sotalool
Sulfasalasiin
Tseftriid (tsefalosporiini rühma antibiootikum)

kõhas ja kergelt väljendunud õhupuudustundes. BALi-vedelikus täheldatakse lümfotsüütide (~40%), neutrofiilide (~10%) ja eosinofiilide (~3%) sisalduse suurenemist (4). Radioloogiliselt esineb alveolaarseid infiltraate ja mattklaasvarjustusi, mis ei tarvitse paikneda üldse kiiritatud alal, vaid olla migreeruvad ja esineda ka kontralateraalsetes, mittekiiritatud kopsus. Kortikoidravi toimet saavutatakse nii kiire kliiniline kui ka radioloogiline paranemine ilma jääknähtudeta kopsus. Niisugused tunnused ja haiguskulg ei ole arusaadavalt iseloomulikud kiiritusjärgsele pneumooniale, mis esineb üksnes kiiritatud kopsuosas. Viimase resorbeerumise järel jäävad jääknähtudeks kopsukoe konsolidatsioon võimalike retraktiilsete bronhiektasidena. Vaatamata glükokortikoidravi kiirele efektile on võimalikud kiiritusjärgse OPi retsidiivid.

OP süsteemsete sidekoehaiguste korral. Kõige sagedamini esineb klassikalist OPi dermatomüosiidi-polümüosiidi korral (18). OPile iseloomulikud infiltraadid võivad esineda reumatoidartriidi, harvem erütematoosse luupuse, CREST-sündroomi (kaltsinoos, Raynaud' fenomen, söögitoru düsmotilism, sklerodaktüülia ja teleangiektasidena), Sjögreni sündroomi ja süsteemse skleroosi korral (4). Ka nendel juhtudel on ravi süsteemsete glükokortikoididega tõhus. Süsteemsete sidekoehaiguste korral on OP tavaliselt haiguse kopsumanifestatsiooniks ning paljudel juhtudel on ta ka peamiseks patohistoloogilise muutuse põhiteguriks. Ent on ka haigusi, mille korral domineerib muu kahjustuse variant, näiteks skleroderma puhul prevaaleerib mittespetsiifilise interstitsiaalse pneumoonia (NSIP) leid (19). Süsteemsete sidekoehaigustega seotud OPiga on küllaltki sarnased kopsude või luuüdi transplantatsiooni järgne OP, mis samuti kujutab endast tekkiva immuunpõletikulise reaktsiooni väljendust (4).

Veel on OPi kirjeldatud teatud maliigsete hematoloogiliste haiguste nagu 16. kromosoomi inversiooniga ägeda müelomonotsütaarse leukeemia, ägeda lümfoblastilise leukeemia, kroonilise müelomonotsütaarse leukeemia, müelodüsplastilise sündroomi, T-rakulise täiskasvanute leukeemia,



Joonis 1. 49aastane naispatsient krüptogeense organiseeruva pneumooniaga. Mõlema kopsu dorsaalsetes segmentides on näha laatu kopsukoe konsolidatsioon, mille foonil tulevad nähtavale paksenenud seintega ja veidi laienuvad bronhide valendikud ning õhu lõksustumine (viimane näidatud valgete nooltega).

Evansi sündroomi, Ewingi sarkoomi ja Hodgkini tõve korral (4). Kuigi koldeline OP kuulub ka haavandilise koliidi ja Crohni tõve kopsu manifestatsioonide hulka (4), peab silmas pidama, et ka nende haiguste ravis kasutatavad ained võivad OPi põhjustada (vt tabel 3).

Käesoleva ülevaate illustreerimiseks on alljärgnevalt esitatud kahe KOPi haigusjuhu lühikokkuvõtte.

Haigusjuht 1

49aastase naispatsiendi suunas perearst Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse uuringutele tavapärasele antibakteriaalsele ravile allumatu kopsupõletiku tõttu. 3 nädalat varem haigestunud patsiendi kaebusteks olid kuiv köha ja kehatemperatuuri tõus kuni 38 °C. Radioloogilise leiu alusel diagnoositi kahepoolset kopsupõletikku ning raviks ordneeriti alul asitromütsiini (Sumamed®) ning seejärel tsefuroksiimaksiili (Zinnat®). Kehatemperatuur normaliseerus, kuid infiltratiivsed muutused kopsudes PA-suunalisel radiogrammil püsisid ning oli lisandunud uusi koldeid. Haiglasse saabudes oli kaebuseks vähene kuiv köha ning üldine väsimus ja nõrkustunne. Laboratoorsetest analüüsides ületas normi piiri vaid C-reaktiivse valguga kontsentratsioon (58 mg/l). Bronhoskoopial nähti normleidu, limas-

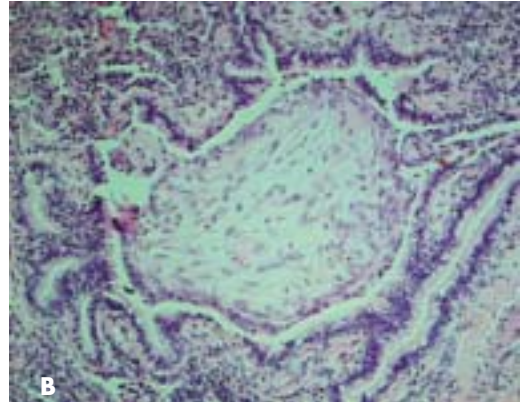
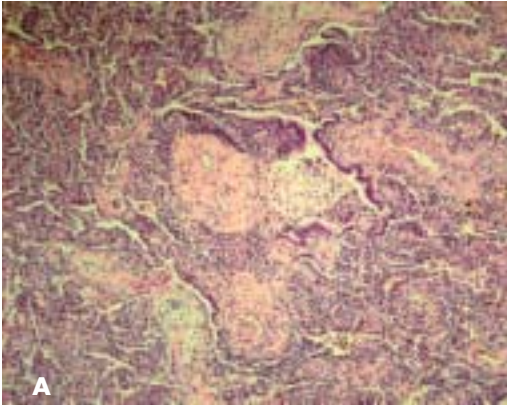
kestabiopsia vastus viitas nõrgalt väljendunud mittespetsiifilisele põletikulisele protsessile. Bronhi lavaaživedeliku analüüsil happekindlaid kepikesi ega muid patogeenseid mikroobe ei tuvastatud. Spirograafiline uuring ei viidanud ei restriktioonile ega obstruktsioonile. KT-uuringul tuvastati mõlema kopsu alasagarate dorsaalsetes osades ulatuslik laatu koldeline kopsukoe konsolidatsioon, mille foonil tulid nähtavale paksenenud seintega veidi laienuvad bronhivälendikud (vt jn 1). Analoogilise iseloomuga muutusi, kuigi oluliselt väiksemaid, leidis ka paremal 5. segmendi ning vasemal 8. segmendi piirkonnas. Interlobaarsed septid olid kergelt paksenenud.

5 päeva vältel rakendati antibakteriaalset ravi ampitsilliini-sulbaktamiga (Unasyn®), lisaks inhalatsioonravi ipratroopiumbromiidiga ja rögalahustiteid. Kuna radioloogiline leid püsis muutumatuna, teostati videotorakoskoopilisel meetodil kopsukoe biopsia, morfoloogiline leid sobis krüptogeensele organiseeruvale kopsupõletikule (vt jn 2).

Morfoloogilise diagnoosi selgudes alustatud ambulatoorselt ravi prednisolooniga annuses 50 mg *pro die*, hiljem annust vähendati sujuvalt kuni säilitusannuseni (10 mg päevas 2. ravikuu alguseks). Positiivne radioloogiline dünaamika ilmnes juba 12. ravipäeval. Ravi kestus sellel konkreetsel patsiendil oli ligi kolm kuud, lõpptulemusena olid kopsuväljad koldeleiuata ja patsient kaebustevaba. Kuus kuud pärast ravi algust teostatud KT-uuringul täheldati paremal 8. ja 9. segmendi ning vasemal 4. ja 5. segmendi piirkonnas fibrooskoldelist varjustust. Kuna patsient oli 3. ravikuu lõpuks kaebustevaba, siis ravi glükokortikoididega rohkem ei jätkatud.

Haigusjuht 2

57aastase naispatsiendi haigestumise esimesed avaldusvormid olid subfebriline kehatemperatuuri tõus, vähene köha ja väsimustunne. Kuna kõrgenenud kehatemperatuur püsis pikemat aega, suunas perearst patsiendi Põhja-Eesti Regionaalhaigla tuberkuloosipoliklinikusse, kus uuringud tuberku-

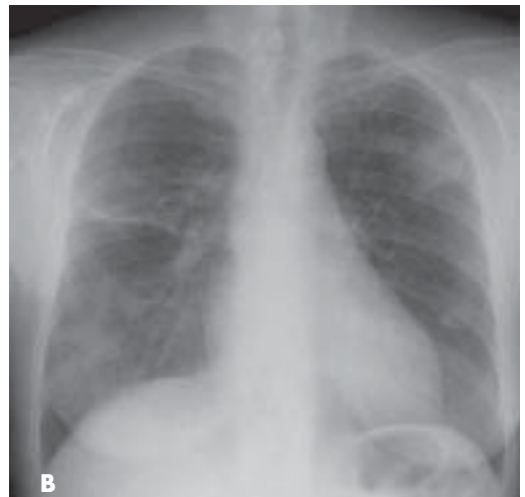
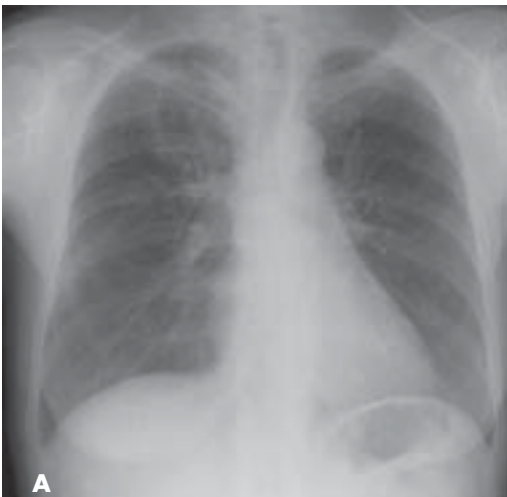


Joonis 2. Kopsubiopsia leid samal krüptogeense organiseeruva pneumooniaga 49aastasel naispatsiendil, kelle KT-leid on toodud joonisel 1. Värving van Giesoni järgi. A. Roosaks värvunud intraluminaarsed müksomatoosse sidekoe struktuurid alveolaartasandil, millele lisandub krooniline põletikuline infiltraat interstitsiaalkoes. B. Nn Massoni kehake bronhioli valendikus.

loosi suhtes (bronhoskoopia, bronhilavaaživedeliku uuring happekindlate bakterite suhtes, Mantoux' tuberkuliintest) osutusid negatiivseks. Sellele vaatamata, lähtudes tuberkuloosile iseloomulikust radioloogilisest leiust (koldeline varjustus parema kopsu ülasingaral), rakendati 2 kuu vältel tuberkuloositaatilist ravi 4 preparaadiga (isoniasiid, rifampitsiin, pürasinaamid ja etambutool). Kaebused püsisid ning radioloogilisel kontrollil ilmnis vastupidi oodatule protsessi progresseerumine,

millest andsid tunnistust uued infiltratsioonid mõlemas kopsus (vt jn 3).

Patsient suunati statsionaarsetele uuringutele pulmonoloogia osakonda, kus kohe tehti videotorakoskoopia diagnostilisel eesmärgil. Kopsubiopstaadi patohistoloogiline uuring tuvastas KOPile iseloomuliku leiu. Rakendati glükokortikoidravi algannuses 50 mg *pro die* 2 nädala vältel, edasi järkjärgult alanevas annuses kuni ravi lõpetamiseni 5. ravikuu lõpuks. Ravi lõpetati kosmeetiliselt olulise



Joonis 3. 57aastane naispatsient krüptogeense organiseeruva pneumooniaga parema kopsu ülasingaral (A). Bilateraalselt näha progresseeruvad kopsuinfiltraadid, mis tekkisid eksliku diagnoosi (infiltratiivne kopsutuberkuloos) tõttu 2 kuu vältel rakendatud tuberkuloositaatilise ravi foonil (B).

Cushingi sündroomi tõttu. Kaebused taandusid esimese ravinädala vältel ning radioloogiliselt täheldati olulist protsessi taandarengut. Kuuendal ravikuul tehtud KT-uuringul kopsudes koldelisi muutusi enam ei sedastatud.

Krõptogeense organiseeruva pneumoonia ravi

Sõmptomaatilise ja progresseeruva haigusvormi korral on valikravimiks prednisoloon. Prednisolooni algannus on 1 (0,75–1,5) mg/kg 1–3 kuu vältel, seejärel 40 mg päevas 3 kuu vältel ning ravikuur lõpetatakse annusega 10–20 mg ülepäeviti, kokku on soovituslikuks ravi kestuseks 1 aasta. Erandjuhtudel võib rakendada ka lühemaajalist, 6 kuud vältavat ravikuuri. Kui selleks on näidustused (näiteks mao-seedetrakti kaasuvad haigused või kõrvalnähud), võib juba ravikuuri alul rakendada prednisolooni ülepäevitist manustamist. Alternatiivseteks ravimiteks on mõnest nädalast kuni 6 kuuni kasutatud makroliidirea antibiootikum erütromütsiin/klaritromütsiin, millelt oodatakse immunomoduleerivat toimet neutrofiilide ja T-lümfotsüütide funktsiooni pärssimise kaudu (20); samuti inhaleeritavad glükokortikoidid (21) ja tsüklofosfamiid, viimane peamiselt muudest põhjustest (süsteemsed sidekoehaigused, maliigsed haigused, kemoterapia, ravimkahjustus jt) tingitud OP korral. Steroidresistentsete juhtude raviks on kasutatud ka tsüklosporiini A (22). Ravitulemuste andmed nn alternatiivsete vahenditega on aga saadud väikestel patsientide hulkadel ning on seetõttu suhteliselt piiratud. Vaatamata glükokortikoidravi tõhususele on retsidiivid sagedased, jäädes erinevate autorite andmeil 13% (15) ja 58% (9) vahele. Retsidiivide tekkimise tõenäosus on seotud rakendatud hormoonravi kestuse ja patsiendi põhihaigusega. Eriti sagedased on retsidiivid hormoonravi enneaegse lõpetamise või mitteadekvaatsetes doosides rakendamise korral. Kuna retsidiividega ei kaasne üldjuhul suuremuse suurenemist, aktsepteerivad patsiendid pigem suure-

mat retsidiivide võimalust, kui soostuvad tarvitama glükokortikoide suurtes annustes ja pikema aja (1 aasta) vältel. Suurem on retsidiivide võimalus ka hilinenud ravi korral. Laboratoorsetest testidest viitavad retsidiivi tekkimise võimalusele kõrgeenenud γ -glutamiamüüli transferaasi ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine.

Standarditud väikeste annustega glükokortikoid-ravi on välja pakkunud haruldaste kopsuhaiguste uurimisgrupp *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires* Prantsusmaal (4). Selle järgi alustatakse ravi prednisolooniga annuses 0,75 mg/kg 4 nädala vältel, seejärel 0,5 mg/kg järgneva 4 nädala vältel, millele järgneb 20 mg *pro die* 4 nädalat, 10 mg 6 nädalat ja ravikuur lõpetatakse annusega 5 mg ööpäevas viimasel 6 nädalal. Ägedalt kulgeva protsessi korral alustatakse ravi prednisolooni või metüülprednisolooniga (9) veenisisesi boolusannusena 2 mg/kg ööpäevas esimese 3–5 päeva vältel. Kui ravi ajal prednisolooni päevaannuste puhul <20 mg tekib ägenemine, on soovitatav annustada uuesti 20 mg *pro die* ning seejärel uuesti alustada redutseerimisega.

Prognoos

Idiopaatiliste interstitsiaalsete pneumooniate seas kuulub KOP hea prognoosiga haiguste hulka. Rohkem kui 80% patsientidest reageerib glükokortikoidravile väga hästi, 70–80%-l paraneb haigus täielikult. Viie aasta elulemus on üle 90%. Väikesel osal patsientidest (mõnel protsendil, eeskätt nendel, kellel radioloogiliselt esineb infiltratiivne haigusvorm ja patohistoloogiliselt leitakse UIP või sellele lähedane kahjustus) võib haigus siiski progresseeruda vaatamata ravile oluliseks kopsufibroosiks, haigus meenutab siis nii kliiniliselt kui ka radioloogiliselt IPFi (4); kasutatava tsüklofosfamiidi raviefekt on niisugustel juhtudel ebakindel. On kirjeldatud ka IPFi ägenemise juhtumeid, mille puhul patohistoloogilises leius domineerib OPi leid (23).

Kirjandus

1. Milne L. Chronic pneumonia (including a discussion of two cases of syphilis of the lung). *Am J Med Sci* 1911;142:408–38.
2. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312(3):152–8.
3. ATS/ERS. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
4. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28(2):422–46.
5. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161(2):158–64.
6. Khalil N, O'Connor R. Idiopathic pulmonary fibrosis: current understanding of the pathogenesis and the status of treatment. *CMAJ* 2004;171(2):153–60.
7. Willis BC, duBois RM, Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(4):377–82.
8. Schlesinger C, Koss MN. The organizing pneumonias: an update and review. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(5):422–30.
9. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Part 1):571–7.
10. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(9):1064–70.
11. Husain SJ, Irfan M, Zubairi AS, et al. Rapidly-progressive bronchiolitis obliterans organising pneumonia. *Singapore Med J* 2004;45(6):283–5.
12. Azzam ZS, Bentur L, Rubin AH, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Diagnosis by transbronchial biopsy. *Chest* 1993;104(6):1899–901.
13. Dina R, Sheppard MN. The histological diagnosis of clinically documented cases of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic features in transbronchial biopsies. *Histopathology* 1993;23(6):541–5.
14. Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: the many morphological faces. *Eur Radiol* 2002;12(6):1486–96.
15. Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med* 1997;157(12):1323–9.
16. Orseck MJ, Player KC, Woollen CD, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia mimicking multiple pulmonary metastases. *Am Surg* 2000;66(1):11–3.
17. Takigawa N, Segawa Y, Saeki T, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):751–5.
18. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003;22(2):245–50.
19. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(3):281–3.
20. Stover DE, Mangino D. Macrolides: a treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? *Chest* 2005;128(5):3611–7.
21. Watson D, Fadem JJ, Jr. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia cured by standard dose inhaled triamcinolone: the first documented case. *South Med J* 1995;88(9):980–3.
22. Koinuma D, Miki M, Ebina M, et al. Successful treatment of a case with rapidly progressive bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) using cyclosporin A and corticosteroid. *Intern Med* 2002;41(1):26–9.
23. Dallari R, Foglia M, Paci M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23(5):792.

Summary

Cryptogenic organizing pneumonia

During recent decades, pulmonologists have tackled adult patients with fever, malaise, anorexia/weight loss, dry non-productive cough, progressively mild dyspnea and patchy infiltrates, which have not responded to antibiotic therapy. These patients might become diagnosed as having cryptogenic organizing pneumonia (COP), an inflammatory lung disease entity with presence of distinct constellation of clinical, radiological, and pathological

features and absence of a known cause or a peculiar clinical context. Histopathological diagnosis is generally required and the morphology includes presence of intra-alveolar buds of the myxomatous and fibrous connective tissue (organizing pneumonia) that have spread into the bronchioles (bronchiolitis obliterans) and, to a lesser extent, inflammation that has penetrated in the tissues surrounding the terminal conducting airways. COP is

included in the heterogeneous family of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) because of its idiopathic nature, similarity with other IIPs, and presence of interstitial inflammation. Apart from COP, which is an idiopathic disease, organizing pneumonia (OP) is a well-known condition that develops within a specific context such as connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, inhalation injury, various haematological disorders and malignancies, and secondary to pulmonary infections,

as well as iatrogenic agents and actions such as lung transplantation, bone marrow grafting, radiation therapy, and use of certain medicines causing drug-induced lung disease. As far as there is no inflammation caused by microorganisms, COP does not respond to antibiotics, but a dramatic clinical and radiographic improvement is usually achieved with use of systemic corticosteroids. However, relapses are not uncommon after stopping treatment.

alan.altraja@kliinikum.ee