

# Πρωτοπαθείς διαταραχές βρογχολίων

## Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση

**Κωνσταντίνος Παππάς,  
Αλεξάνδρα Πενθερουδάκη,  
Εμμανουήλ Φερδούτσος,  
Γεώργιος Μελέτης,  
Γεώργιος Πατσουράκης,  
Νικόλαος Μπαχλιτζανάκης**

Πνευμονολογικό Τμήμα, «Βενιζέλειο-  
Πανάκειο» Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου,  
Ηράκλειο, Κρήτη

### Λέξεις- Κλειδιά:

- βρογχολίτιδα
- συμπτωτική
- λοιμώδης
- αναπνευστική
- αδενωπατώδης
- διάχυτη πανβρογχολίτιδα
- αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας

### Αλληλογραφία:

Παππάς Κωνσταντίνος  
Πνευμονολογικό Τμήμα,  
«Βενιζέλειο-Πανάκειο» ΓΝ Ηρακλείου  
Λεωφόρος Κνωσού, ΤΘ 44,  
ΤΚ 71300, Ηράκλειο Κρήτης  
τηλ. 6936604877  
e-mail: drkonpappas@yahoo.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Βρογχολίτιδα είναι ένας γενικός όρος που αναφέρεται σε ποικίλα φλεγμονώδη νοσήματα που προσβάλλουν τα βρογχόλια, σεβόμενα ένα μεγάλο τμήμα των λοιπών παρεγχυματικών δομών, στα οποία συμμετέχουν τόσο φλεγμονώδη κύτταρα όσο και μεσεγχυματικός ιστός. Η βρογχολίτιδα συμβαίνει σε πλήθος κλινικών καταστάσεων καθώς και σε συνδυασμό με νοσήματα των μεγάλων αεραγωγών και του παρεγχύματος. Τα σημεία και συμπτώματα της βρογχολίτιδας είναι μη ειδικά και πολύμορφα. Η πορεία είναι συνήθως χρόνια αλλά μπορεί να είναι και οξεία ή υποξεία. Η εισαγωγή της αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας έχει επιτρέψει την ταυτοποίηση περισσότερο ειδικών προτύπων που σχετίζονται με την προσβολή των μικρών αεραγωγών και είναι χρήσιμη κλινικά για την επιβεβαίωση μίας πιθανολογούμενης βλάβης των βρογχολίων. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται βελτίωση στην πρόγνωση και κλινική έκβαση της νόσου κυρίως με την εφαρμογή της θεραπείας με μακρολίδες. Πολλές ακόμη κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για τον προσδιορισμό της πιο κατάλληλης θεραπείας για την κάθε ειδική μορφή βρογχολίτιδας. *Πνεύμων 2010, 23(1):48-63.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Βρογχολίτιδα είναι ένας γενικός όρος που αναφέρεται σε ποικίλα φλεγμονώδη νοσήματα που προσβάλλουν τα βρογχόλια, τους μικρούς δηλαδή αεραγωγούς (διαμέτρου <2mm) που δεν περιέχουν χόνδρο στα τοιχώματά τους. Ορίζεται ως μία διεργασία που εστιάζεται εντός και πέριξ των μεμβρανικών και/ή αναπνευστικών βρογχολίων σεβόμενη ένα μεγάλο τμήμα των λοιπών παρεγχυματικών δομών, στην οποία συμμετέχουν τόσο φλεγμονώδη κύτταρα όσο και μεσεγχυματικός ιστός<sup>1</sup>. Η βρογχολίτιδα είναι συνήθης και συμβαίνει σε πλήθος κλινικών καταστάσεων<sup>2,3</sup> (λοιμώξεις, αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, εισπνοή ερεθιστικών ουσιών, κάπνισμα, φαρμακευτικές αντιδράσεις, μεταμοσχεύσεις βλαστικών κυττάρων και συμπαγών οργάνων) καθώς και σε συνδυασμό με νοσήματα των μεγάλων αεραγωγών<sup>4,5</sup> (π.χ. βρογχεκτασίες) και του παρεγχύματος (π.χ. πνευμονίτιδα

εξ υπερευαισθησίας)<sup>6</sup>. Αν και η βρογχιολίτιδα απαντάται συχνά σε συνδυασμό με την οργανοποιό πνευμονία, κύριο συστατικό αυτής είναι η παρεγχυματική νόσος (οργανοποιός πνευμονία)· επομένως, δεν θα παρουσιασθεί εδώ. Σε αυτή την ανασκόπηση επιχειρείται μία προσέγγιση στη διάγνωση και την αντιμετώπιση των πρωτοπαθών βρογχιολιτιδικών διαταραχών.

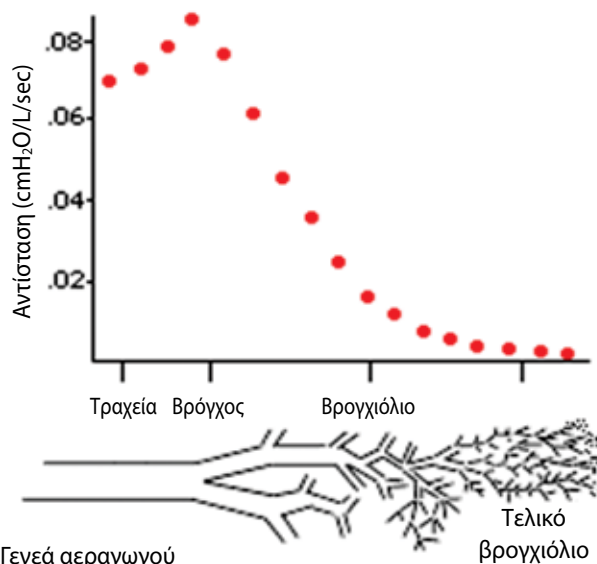
## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

### Α. Ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά των βρογχιολίων

Σε αντίθεση με τους βρόγχους, τα βρογχιόλια φυσιολογικά δεν περιέχουν χόνδρο, υποβλεννογόνιους αδένες ή καλυκοειδή κύτταρα. Οι κροσσοί είναι λιγότεροι στα βρογχιολιδικά επιθηλιακά κύτταρα από ό,τι στους βρόγχους και οι λείοι μύες των βρογχιολίων δεν βρίσκονται υπό τον έλεγχο του πνευμονογαστρικού νεύρου. Ο επαναλαμβανόμενος διχασμός τους δημιουργεί ένα μεγάλο αριθμό βρογχιολίων διατεταγμένων παράλληλα, με αποτέλεσμα μία μεγάλη συνολική επιφάνεια διατομής, έτσι ώστε τα βρογχιόλια να συνεισφέρουν φυσιολογικά λίγο στη συνολική αντίσταση στη ροή του αέρα<sup>1</sup> (Εικόνα 1). Επειδή τα τοιχώματά τους δεν είναι σταθερά, οι διαστάσεις τους μεταβάλλονται με τον όγκο των πνευμόνων. Στενεύουν σημαντικά στους χαμηλούς πνευμονικούς όγκους και η συμβολή τους στην αντίσταση αυξάνεται στο επίπεδο του υπολειπόμενου όγκου. Η εντοπισμένη περιφερική στένωση μπορεί να μειώσει τον αερισμό στην πάσχουσα περιοχή, οδηγώντας σε υποξαιμία, αλλά αυτή η στένωση μπορεί να μην επιφέρει συριγμό ή σημαντικές αυξήσεις στο συνολικό έργο της αναπνοής. Γι' αυτούς τους λόγους, η παθολογική στένωση των περιφερικών αεραγωγών είναι δύσκολο να ανιχνευθεί, και οι αεραγωγοί αυτοί θεωρούνται ως «σιωπηλή ζώνη» του πνεύμονα<sup>7</sup>. Παρά τις προσπάθειες σχεδιασμού δοκιμασιών ανίχνευσης της απόφραξης στους περιφερικούς αεραγωγούς, καμία μέθοδος δεν είναι απόλυτα επιτυχής.

### Β. Ταξινόμηση των βρογχιολίτιδων

Οι βρογχιολίτιδες μπορούν να ταξινομηθούν με διάφορους τρόπους, μεταξύ των οποίων με βάση την αποδεδειγμένη ή πιθανολογούμενη αιτιολογία τους ή τα πνευμονικά ή συστηματικά νοσήματα με τα οποία συχνά συνυπάρχουν<sup>6,8</sup> καθώς επίσης και με βάση τα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά<sup>9,10</sup>. Αν και μία αιτιολογική ταξινόμηση είναι χρήσιμη υπενθυμίζοντας στον κλινικό ιατρό πότε να υποψιάζεται την παρουσία βρογχιολίτιδος, μία



Γενεά αεραγωγού

Τελικό βρογχιόλιο

**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Εντόπιση της κύριας θέσης της αντίστασης των αεραγωγών. Παρατηρήστε ότι οι βρόγχοι μέσου μεγέθους συνεισφέρουν κυρίως στην αντίσταση, σε αντίθεση με τους πολύ μικρούς αεραγωγούς λόγω του τεράστιου αριθμού τους και της παράλληλης διάταξής τους. (Από West, John B. Respiratory Physiology: The Essentials, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, τροποποιημένο).

κατάταξη που βασίζεται στα ιστολογικά χαρακτηριστικά είναι περισσότερο χρήσιμη για δύο λόγους: (α) το ιστολογικό πρότυπο της βρογχιολίτιδας γενικά παρουσιάζει καλύτερη συσχέτιση με τις κλινικές και ακτινολογικές εκδηλώσεις της νόσου από ό,τι οι διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες και (β) η ιστολογική ταξινόμηση παρουσιάζει καλύτερη συσχέτιση με τη φυσική ιστορία της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Πάντως, τα ιστολογικά ευρήματα είναι επίσης σχετικά μη ειδικά και πρέπει να ερμηνεύονται στο πλαίσιο των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων<sup>10</sup> (Πίνακας 1). Κάποια ιστολογικά πρότυπα της βρογχιολίτιδας είναι διακριτά και επομένως περιγράφονται με ειδικούς όρους, όπως η αναπνευστική βρογχιολίτιδα (respiratory bronchiolitis), η αδενωματώδης βρογχιολίτιδα (follicular bronchiolitis), η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα (diffuse panbronchiolitis) και η αποφρακτική βρογχιολίτιδα (obliterative bronchiolitis).

### Γ. Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα σημεία και συμπτώματα της βρογχιολίτιδας είναι μη ειδικά και πολύμορφα. Η πορεία είναι συνήθως χρόνια αλλά μπορεί να είναι και οξεία ή υποξεία. Οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας συχνότερα καταδεικνύουν ένα

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Ταξινόμηση των βρογχολιτιδικών διαταραχών**Πρωτοπαθείς βρογχολιτιδικές διαταραχές**

- συμπιεστική (αποφρακτική) βρογχολίτιδα
- οξεία βρογχολίτιδα
- διάχυτη πανβρογχολίτιδα
- αναπνευστική βρογχολίτιδα
- αδενωματώδης βρογχολίτιδα
- νόσος των αεραγωγών από ορυκτή σκόνη
- άλλες πρωτοπαθείς διαταραχές των βρογχολίων (π.χ., διάχυτη βρογχολίτιδα από εισρόφηση, λεμφοκυτταρική βρογχολίτιδα)

**Διάμεσες πνευμονοπάθειες με κυρίαρχη συμμετοχή των βρογχολίων**

- πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας
- αναπνευστική βρογχολίτιδα σχετιζόμενη με διάμεση πνευμονοπάθεια/ αποφολιωτική διάμεση πνευμονία
- κρυπτογενής οργανοποιός πνευμονία (υπερπλαστική βρογχολίτιδα)
- άλλες διάμεσες παθήσεις (πνευμονική ιστοκύττωση από κύτταρα Langerhans, σαρκοείδωση, βρογχολοκεντρική διάμεση πνευμονία)

**Συμμετοχή βρογχολίων στα νοσήματα μεγάλων αεραγωγών**

- χρόνια βρογχίτις - ΧΑΠ
- βρογχεκτασίες
- άσθμα
- κυστική ίνωση

αποφρακτικό πρότυπο αλλά μπορεί επίσης να χαρακτηρίζονται από ένα περιοριστικό προφίλ ή ακόμη να είναι φυσιολογικές στα αρχικά στάδια της νόσου<sup>11</sup>. Ειδικοί εργαστηριακοί δείκτες για τη βρογχολίτιδα δεν έχουν ακόμη προσδιορισθεί.

**Δ. Ακτινολογικά χαρακτηριστικά – Αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας**

Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) κατέχει κυρίαρχο ρόλο στη διάγνωση των βρογχολιτιδων<sup>12</sup>. Συγκεκριμένα πρότυπα ανωμαλίας στη HRCT προκρίνουν συγκεκριμένη διάγνωση και σε πολλές περιπτώσεις τα ευρήματα της αξονικής παρέχουν τις πρώτες ενδείξεις παρουσίας νόσου στους μικρούς αεραγωγούς. Η HRCT παρέχει επίσης την πιο αξιόπιστη αξιολόγηση της έκτασης και της βαρύτητας της νόσου και αποτελεί μία αξιόπιστη μη επεμβατική μέθοδο εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία χωρίς την ανάγκη επαναλαμβανόμενης ιστολογικής εξέτασης. Η ερμηνεία των ευρημάτων της βρογχολίτιδας στη HRCT απαιτεί γνώση της ανατομίας

του δευτεροπαθούς πνευμονικού λοβίου. Το έσχατο βρογχιόλιο αγωγής του αέρα είναι το τελικό βρογχιόλιο. Πέραν αυτού είναι η μονάδα ανταλλαγής αέρα του πνεύμονα γνωστή ως βοτρύδιο (πρωτοπαθές πνευμονικό λόβιο), που περιλαμβάνει τα αναπνευστικά βρογχιόλια (φέρουν κατά τόπους κυψελίδες στα τοιχώματά τους), τους κυψελιδικούς πόρους και τις κυψελίδες. Τα βρογχιόλια και οι αντίστοιχοι κλάδοι της πνευμονικής αρτηρίας εντοπίζονται κοντά στο κέντρο των δευτεροπαθών πνευμονικών λοβίων, ενώ οι πνευμονικές φλέβες εντοπίζονται στα μεσολόβια διαφραγμάτια<sup>1</sup>. Τα φυσιολογικά βρογχιόλια δεν αναγνωρίζονται στη CT επειδή οι διάμετροί τους είναι πολύ μικροί (1mm ή λιγότερο) και τα τοιχώματά τους είναι πολύ λεπτά (0,1mm ή λιγότερο). Οι μικρότερες ενδολόβιες δομές που είναι ορατές στην CT υψηλής ευκρίνειας είναι οι ενδολόβιες πνευμονικές αρτηρίες με διάμετρο περίπου 0,2mm<sup>13</sup>. Αυτό αντιστοιχεί στο επίπεδο της κορυφής του τελικού βρογχιολίου και στο αναπνευστικό βρογχιόλιο 1<sup>nc</sup> γενεάς. Επομένως, είναι φυσιολογικά δυνατή η αναγνώριση της κεντρολοβιακής περιοχής ως περιοχής γύρω από την κορυφή της ορατής πνευμονικής αρτηρίας στη CT υψηλής ευκρίνειας. Αν και τα φυσιολογικά βρογχιόλια δεν είναι ορατά, οι παθήσεις των βρογχολίων καταλήγουν σε άμεσα ή έμμεσα σημεία στη CT υψηλής ευκρίνειας<sup>2,12</sup>. Τα άμεσα σημεία προέρχονται από την παρουσία των εκκρίσεων των βρογχολίων, την πάχυνση των τοιχωμάτων τους ή την περιβρογχολική φλεγμονή. Άμεσα σημεία αποτελούν τα κεντρολοβιακά οζίδια, οι διακλαδιζόμενες σε σχήμα Υ κεντρολοβιαδικές σκιάσεις (tree-in-bud) και περιστασιακά οι μικρές κεντρολοβιαδικές διαυγάσεις λόγω βρογχολεκτασιών. Οι κεντρολοβιαδικές σκιάσεις αναγνωρίζονται επειδή εντοπίζονται 3mm ή περισσότερο από την περιφέρεια του δευτεροπαθούς λοβίου, δηλαδή από τα μεσολόβια διαφραγμάτια, τον υπεζωκότα και τα μεγάλα πνευμονικά αγγεία. Τα έμμεσα σημεία περιλαμβάνουν περιοχές μειωμένης ακτινοσκοπιότητας και αγγείωσης (εικόνα μωσαϊκού) στις εισπνευστικές λήψεις και περιοχές παγίδευσης αέρα στις τελοεκπνευστικές λήψεις<sup>14</sup>. Τα κεντρολοβιαδικά οζίδια απεικονίζονται σε αρκετές μορφές βρογχολίτιδας, περιλαμβανομένης της λοιμώδους, της οξείας μη λοιμώδους (π.χ. από εισρόφηση), της αναπνευστικής, της αδενωματώδους και της διάχυτης πανβρογχολίτιδας. Είναι επίσης συνήθη στην κυτταρική βρογχολίτιδα στο πλαίσιο πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας. Το πρότυπο tree-in-bud απαντάται συχνότερα στη λοιμώδη βρογχολίτιδα. Η εικόνα μωσαϊκού και η παγίδευση αέρα στις εκπνευστικές λήψεις είναι χαρακτηριστικά της αποφρακτικής (συμπιεστικής) βρογχολίτιδας<sup>14</sup>.

## ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΩΝ

### 1. Συμπιεστική βρογχιολίτιδα (αποφρακτική βρογχιολίτιδα)

Η αρχική περιγραφή της «αποφρακτικής βρογχιολίτιδας» από τον Wilhelm Lange το 1901 αφορούσε σε δύο ασθενείς με αυτό που τώρα ορίζεται ως «κρυπτογενής οργανοποιός πνευμονία». Το 1973 οι Gosink και συνεργάτες χρησιμοποίησαν τον όρο «αποφρακτική βρογχιολίτιδα» σε μία ετερογενή ομάδα ασθενών μερικοί από τους οποίους είχαν υποβλεννογόνο και περιβρογχολική ίνωση με αποτέλεσμα εξωγενή στένωση και απόφραξη του αυλού των βρογχολίων που αναφέρεται ως συμπιεστική βρογχιολίτιδα. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που περιγράφησαν από αυτούς πιθανόν να είχαν κρυπτογενή οργανοποιό πνευμονία. Στα επόμενα χρόνια, ο όρος «αποφρακτική βρογχιολίτιδα» έχει χρησιμοποιηθεί σε ποικίλες άσχετες μεταξύ τους κλινικοπαθολογοανατομικές καταστάσεις. Παθολογοανατομικά, η συμπιεστική βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται από ένα διακριτό πρότυπο υποβλεννογονίας και περιβρογχολικής ίνωσης με τελική κατάληξη την πλήρη ουλοποίηση του αυλού των βρογχολίων. Η ινωτική φλεγμονώδης διεργασία περιβάλλει παρά πληροί τον αυλό, με αποτέλεσμα την εξωτερική συμπίεση και απόφραξη του αεραγωγού<sup>7</sup>. Οι περιοχές της ίνωσης είναι εμβλωματικές και υποτυπώδεις, ακόμη και στους βαρέως πάσχοντες, οπότε η διάγνωση μπορεί να χαθεί σε ανεπαρκή δειγματοληψία των βλαβών, καθιστώντας αναγκαία την ανοικτή βιοψία πνεύμονα<sup>15</sup> όταν απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση. Συμπιεστική βρογχιολίτιδα μπορεί να επέλθει από πολλές αιτίες, όπως τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα<sup>16</sup> (τα συνηθέστερα), λοιμώξεις, εισπνοή ερεθιστικών ουσιών, χρόνια πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, φάρμακα, μεταμοσχεύσεις οργάνων και πολλές άλλες ή περιστασιακά να είναι ιδιοπαθής (κρυπτογενής) (Πίνακας 2). Οι ενδείξεις για κάποιους από αυτούς τους συσχετισμούς είναι σχετικά πενιχρές και συνίστανται σε παρουσιάσεις περιστατικών ή μικρές σειρές ασθενών. Είναι πιθανό ότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί ποικίλουν ανάλογα με την αιτία ή την υποκείμενη νόσο που σχετίζεται με τη συμπιεστική βρογχιολίτιδα. Εντούτοις, ποικίλοι παθογόνοι παράγοντες μπορούν εν τέλει να οδηγήσουν σε παρόμοια ιστοπαθολογική βλάβη. Η συμπιεστική βρογχιολίτιδα που σχετίζεται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>15,17</sup> συμβαίνει κυρίως σε γυναίκες στην 5<sup>η</sup> με 6<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους. Οι περισσότερες έχουν από μακρόν ρευματοειδή αρθρίτιδα, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις οι πνευμονικές ανωμαλίες προηγούνται των

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Καταστάσεις που σχετίζονται με συμπιεστική βρογχιολίτιδα

#### Μεταλοιμώξεις

Ιοί (κυρίως αδενοϊός και αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, ιός γρίπης, parainfluenza), Μυκόπλασμα, Πνευμονοκύστη

#### Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjögren, ηωσινοφιλική περιτονίτιδα, περιστασιακά συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, σκληρόδερμα, πολυμυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα

#### Βλάβη από εισπνοή

Διοξειδίο του αζώτου (πνεύμονας του εργάτη σε σιλό), διοξείδιο του θείου, αμμωνία, χλωρίνη, φωσγένιο, εισπνοή καπνού, αιωρούμενης στάχτης, πτητικών αρωματικών συστατικών (εργάτες παραγωγής popcorn)

#### Δέκτες αλλομοσχέυματος

Μεταμόσχευση πνεύμονα, καρδιάς-πνεύμονα και βλαστικών κυττάρων

#### Φάρμακα

Πενικιλλαμίνη, χρυσός, κοκαΐνη, λομουστίνη, κα.

#### Προσλαμβανόμενες τοξίνες

Saururus androgynus (θάμνος που χρησιμοποιείται για απώλεια βάρους στη ΝΑ Ασία)

#### Διάφορα

Χρόνια πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, πολλαπλά μικροκαρκινοειδή, ελκώδης κολίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, χρόνιο άσθμα, διάχυτη νευροενδοκρινική υπερπλασία, παρανεοπλασματική πέμφιγα

#### Κρυπτογενής (ιδιοπαθής)

Σπάνια, συνήθως σε ηλικιωμένες γυναίκες

συστηματικών εκδηλώσεων. Αν και οι αρχικές αναφορές της συμπιεστικής βρογχιολίτιδας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα χαρακτηρίζονταν από ταχέως προοιούσα πορεία που ήταν συχνά θανατηφόρος, πιο πρόσφατα, έγινε φανερό ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια στην ταχύτητα της διεργασίας, με ένα αριθμό ασθενών να επιδεινώνεται βραδέως. Μικροί βαθμοί συμπιεστικής βρογχιολίτιδας είναι πιθανόν παρόντες και υποκλινικοί σε πολλούς ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η θεραπεία με πενικιλλαμίνη έχει ενοχοποιηθεί ως δυνητικός αιτιολογικός παράγοντας σε μερικούς ασθενείς. Η συμπιεστική βρογχιολίτιδα με απόφραξη της ροής του αέρα είναι γνωστό ότι επιπλέκει ποικίλες πνευμονικές λοιμώξεις και καταστάσεις εισπνοής ερεθιστικών ουσιών. Οι ιογενείς λοιμώξεις, ιδιαίτερα της παιδικής ηλικίας από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και τον αδενοϊό, έχουν ενοχοποιηθεί συχνότερα. Μία μακρο-

πρόθεσμη επιπλοκή της μεταλοιμώδους συμπιεστικής βρογχιολίτιδας της παιδικής ηλικίας είναι η ανάπτυξη του συνδρόμου Swyer-James (ή MacLeod's σύνδρομο). Η συμπιεστική βρογχιολίτιδα μετά εισπνοή τοξικών ουσιών, π.χ. αμμωνία, παρουσιάζεται με βήχα και αυξανόμενη δύσπνοια που εμφανίζονται ημέρες έως εβδομάδες μετά την ανάρρωση από την οξεία έκθεση. Οι ασθενείς με αλλογενετικές ή αυτόλογες μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών, μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων ή μεταμόσχευση πνεύμονα μπορεί να αναπτύξουν συμπιεστική βρογχιολίτιδα ως φαινόμενο χρόνιας απόρριψης. Αυτό το πρόβλημα αποτελεί μείζονα απειλή στη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε αυτούς τους δέκτες μοσχεύματος και μπορεί να προσβάλλει έως το 65% των ασθενών στα 5 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα<sup>18-20</sup>. Η συμπιεστική βρογχιολίτιδα είναι η κύρια αιτία όψιμου θανάτου μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν παραγωγικό βήχα, δύσπνοια στην κόπωση με προϋόσα επιδείνωση και μη αναστρέψιμη απόφραξη της ροής του αέρα με μέτρια μόνον μείωση της διαχυτικής ικανότητας. Αρτηριακή υποξαιμία και υποκαπνία είναι σχεδόν πάντα παρούσες. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης της συμπιεστικής βρογχιολίτιδας στους μεταμοσχευθέντες με διαβρογχική βιοψία πνεύμονα είναι προβληματική λόγω της εμβολωματικής κατανομής των βλαβών και των δυσκολιών στη λήψη επαρκών δειγμάτων των βρογχιολίων. Επομένως, το φαινόμενο της προοδευτικής απόφραξης των αεραγωγών στους μεταμοσχευθέντες καλείται «σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας», μία κλινική διάγνωση, και ορίζεται φυσιολογικά από την πτώση της τιμής του FEV<sub>1</sub> κατά 20% ή περισσότερο κάτω από μία σταθερή τιμή αναφοράς.

### **Παθοφυσιολογία του συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδας - Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS)<sup>21,22</sup>**

Το σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας πιθανόν οφείλεται σε μία πρωταρχική προσβολή (βλάβη από ισχαιμία -επαναιμάτωση, οξεία απόρριψη, λοίμωξη, εισρόφηση, κ.α.) του επιθηλίου των αεραγωγών, η οποία μπορεί να είναι μεμονωμένη και βαριά ή επαναλαμβανόμενη και λιγότερο σοβαρή, ανοσολογική (μέσω HLA αντισωμάτων) ή μη ανοσολογική (φυσική και επίκτητη ανοσιακή απόκριση). Αυτή η προσβολή διεγείρει τα δενδριτικά κύτταρα στο επιθήλιο, έλκοντας περισσότερα φλεγμονώδη κύτταρα (αρχικά λεμφοκύτταρα) οδηγώντας σε καταστροφή και φλεγμονή του επιθηλίου, με επακόλουθη παραγωγή χυμοκινών και κυτταροκινών

από το επιθήλιο, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα (IL-1, -2, -4, -6, -8, -10, -12, -13, κ.α.). Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα αυξάνουν περαιτέρω την επιθηλιακή καταστροφή μέσω της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου και μεταλλοπρωτεϊνών. Μετά από μία αρχική φλεγμονώδη φάση, εμφανίζεται η ανοπολλαπλασιαστική φάση, που οδηγείται από πολυάριθμους αυξητικούς παράγοντες (PDGF, IGF, FGF, TGF- $\beta$ , ET-1, κ.α.) και καταλήγει στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και των ινοβλαστών (μυοϊνοβλάστες) και τελικά στην εναπόθεση κολλαγόνου και τις τυπικές ινώδεις αποφρακτικές βλάβες των αεραγωγών. Αν και αρχικά θεωρούνταν ότι το BOS χαρακτηρίζεται από κυρίαρχη ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών με διέγερση της IL-8 των αεραγωγών, γίνεται σαφές ότι τουλάχιστον δύο διαφορετικοί φαινότυποι του BOS μπορούν να διακριθούν, βάσει των αποτελεσμάτων από τη χρήση αζιθρομυκίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας ασθενών με BOS. Η χρόνια δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος παρουσιάζεται ως ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών, αρχίζει μάλλον πρώιμα μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα και χαρακτηρίζεται από αύξηση της τιμής του FEV<sub>1</sub> κατά τη θεραπεία με αζιθρομυκίνη<sup>23</sup>, ενώ ο άλλος φαινότυπος στερείται της ουδετεροφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών, αρχίζει όψιμα μετά τη μεταμόσχευση και δεν ανταποκρίνεται στην αζιθρομυκίνη. Κατά συνέπεια, ο πρώτος φαινότυπος δεν μπορεί πλέον να θεωρείται ως BOS, καθώς το BOS ορίζεται ως μία εν πολλοίς μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Έχει επομένως προταθεί η μετονομασία αυτού του φαινότυπου ως ουδετεροφιλική αναστρέψιμη δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος (neutrophilic reversible allograft dysfunction, NRAD), ενώ ο δεύτερος φαινότυπος αντιπροσωπεύει αληθώς το BOS [ή fibrotic BOS (fBOS)] (Πίνακας3).

### **Άλλες αιτίες**

Άλλες αιτίες και σχετιζόμενες καταστάσεις με τη συμπιεστική βρογχιολίτιδα περιλαμβάνουν τη διάχυτη νευροενδοκρινική υπερπλασία<sup>24</sup> ή τα πολλαπλά μικροκαρκινοειδή<sup>25</sup>, την παρανεοπλασματική πέμφιγα<sup>26</sup>, τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου<sup>27</sup>, τη λήψη ωμού *Sauropus androgynus*<sup>28</sup> (χορταρικό με αναφερόμενες ιδιότητες ελέγχου του σωματικού βάρους) ως και τη θεραπεία με χρυσό και πενικιλλαμίνη<sup>29</sup>. Υπάρχουν πιθανόν πολλαπλοί μηχανισμοί μέσω των οποίων επέρχεται η βλάβη της συμπιεστικής βρογχιολίτιδας. Για παράδειγμα, η συμπιεστική βρογχιολίτιδα που εμφανίζεται στους ασθενείς με παρανεοπλασματική πέμφιγα εμπλέκει την εναπόθεση IgG αυτοαντισωμάτων στην επιφάνεια των βρογχικών

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Χαρακτηριστικά των δύο φαινοτύπων του BOS.

	<b>Ουδετεροφιλική αναστρέψιμη δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος (NRAD)</b>	<b>Ινοπολλαπλασιαστική BOS (fBOS)</b>
BAL	Αυξημένα ουδετερόφιλα (>15%)	Ουδετερόφιλα <15%
Κλινική εικόνα	Παχείς μη μουσικοί, αυξημένη παραγωγή πτυέλων	Απουσία μη μουσικών και απόχρεμψης
Χρόνος έναρξης	Νωρίς μετά τη μεταμόσχευση (<1 έτος)	Αργότερα (>1 έτος)
Πρόοδος	Βραδεία (αρκετά έτη)	Ταχεία (<6–12 μήνες)
Ιστολογία	Φλεγμονώδης, καταλήγει σε ίνωση	Καθαρή ίνωση (?)
Απεικόνιση	Πάχυνση τοιχώματος βρόγχων, βύσματα βλέννης, βρογχεκτασίες	Παγίδευση αέρα, πύκνωση
Επίδραση της αζιθρομυκίνης	Βελτίωση του FEV <sub>1</sub> (αναστρέψιμη βλάβη)	Χωρίς επίδραση στον FEV <sub>1</sub> (μη αναστρέψιμη βλάβη)

επιθηλιακών κυττάρων και λύση της ακανθώδους στιβάδας<sup>30</sup>. Όταν η συμπιεστική βρογχιολίτιδα εμφανίζεται χωρίς αναγνωρίσιμη αιτία, αναφέρεται ως κρυπτογενής συμπιεστική βρογχιολίτιδα<sup>31</sup>. Είναι σπάνια και συμβαίνει κυρίως στις γυναίκες. Οι ασθενείς με συμπιεστική βρογχιολίτιδα παρουσιάζονται με επίμονο βήχα και επιδεινούμενη δύσπνοια. Σε μερικούς ασθενείς κατά την ακρόαση των πνευμόνων ακούγονται εισπνευστικοί μη μουσικοί ρόγχοι στις βάσεις. Οι λειτουργικές εκδηλώσεις της συμπιεστικής βρογχιολίτιδας<sup>32</sup> είναι αυτές της απόφραξης της ροής του αέρα και της παγίδευσης αέρα όπως καταδεικνύονται από τη μείωση της τιμής του FEV<sub>1</sub> και την αύξηση του RV και του λόγου RV προς TLC. Η ολική πνευμονική χωρητικότητα είναι συχνά φυσιολογική μέχρι τα τελικά στάδια της νόσου. Η διαχυτική ικανότητα είναι συνήθως μειωμένη και δεν υπάρχει σημαντική ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή<sup>33</sup>. Η ακτινογραφία θώρακα σε ασθενείς με συμπιεστική βρογχιολίτιδα καταδεικνύει φυσιολογικά ευρήματα ή μη ειδικές ανωμαλίες περιλαμβανομένης της περιφερικής εξάλειψης της αγγείωσης και ποικίλων βαθμών υπερδιάτασης, με αποτέλεσμα την επιπέδωση του διαφράγματος και την αύξηση του οπισθοστερνικού χώρου. Εάν είναι διαθέσιμες ακτινογραφίες στη διάρκεια του χρόνου, μπορεί να εκτιμηθεί η προοδευτική αύξηση του όγκου των πνευμόνων. Επικουρικά ευρήματα περιστασιακά περιλαμβάνουν ενίσχυση της απεικόνισης των βρόγχων, βρογχεκτασίες και οζώδεις και δικτυο-οζώδεις σκιάσεις. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας καταδεικνύει σαφώς περιγεγραμμένες περιοχές εν είδη μωσαϊκού (πολυλοβιδιακές) με μειωμένη ακτινοσκοπικότητα και αγγείωση, ανακατανομή της αιματικής ροής σε φυσιολογικές περιοχές, στοιχεία παγίδευσης αέρα (ενισχυμένα στις εκπνευστικές λήψεις), περιφερικές κυλινδρικές βρογχε-

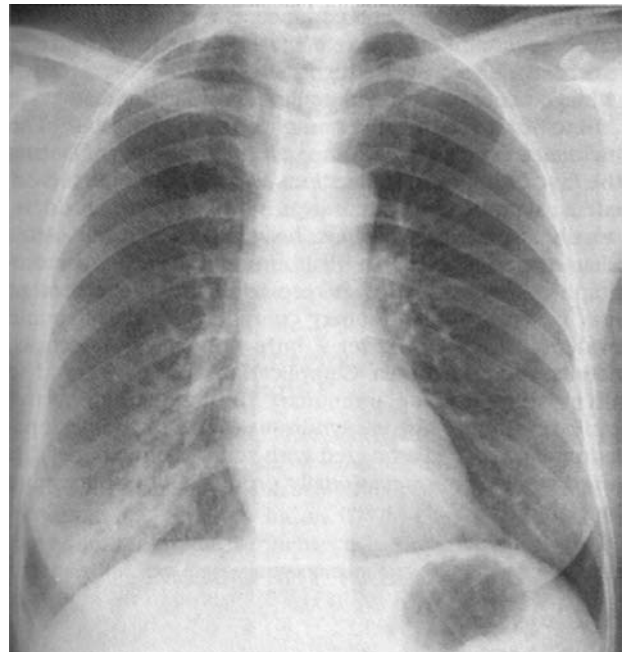
κτασίες και πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων<sup>15</sup>. Η παγίδευση αέρα μπορεί να θεωρηθεί παθολογική όταν αφορά περισσότερο από το 25% του συνολικού όγκου του πνεύμονα και δεν περιορίζεται στο κορυφαίο τμήμα του κάτω λοβού ή την κορυφή της γλωσσίδας. Αν και αυτά τα ευρήματα της HRCT δεν είναι ειδικά για τη συμπιεστική βρογχιολίτιδα, αυτός ο συνδυασμός χαρακτηριστικών μπορεί να είναι διαγνωστικός στο κατάλληλο κλινικό υπόβαθρο<sup>12</sup>. Τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά της εικόνας μωσαϊκού στην ακτινοσκοπικότητα του πνεύμονα μπορούν να οφείλονται σε πνευμονική αγγειακή νόσο και διάχυτη παρεγχυματική νόσο καθώς και σε νόσο των μικρών αεραγωγών. Η εκπνευστική απεικόνιση στη HRCT και η ενίσχυση με σκιαγραφικό της αγγείωσης μπορούν να διακρίνουν αυτές τις διαφορετικές διαγνωστικές πιθανότητες<sup>13</sup>. Επιπρόσθετα χαρακτηριστικά μπορεί να εμφανίζονται στη HRCT της συμπιεστικής βρογχιολίτιδας ανάλογα με την υποκείμενη αιτία.

## 2. Οξεία λοιμώδης βρογχιολίτιδα

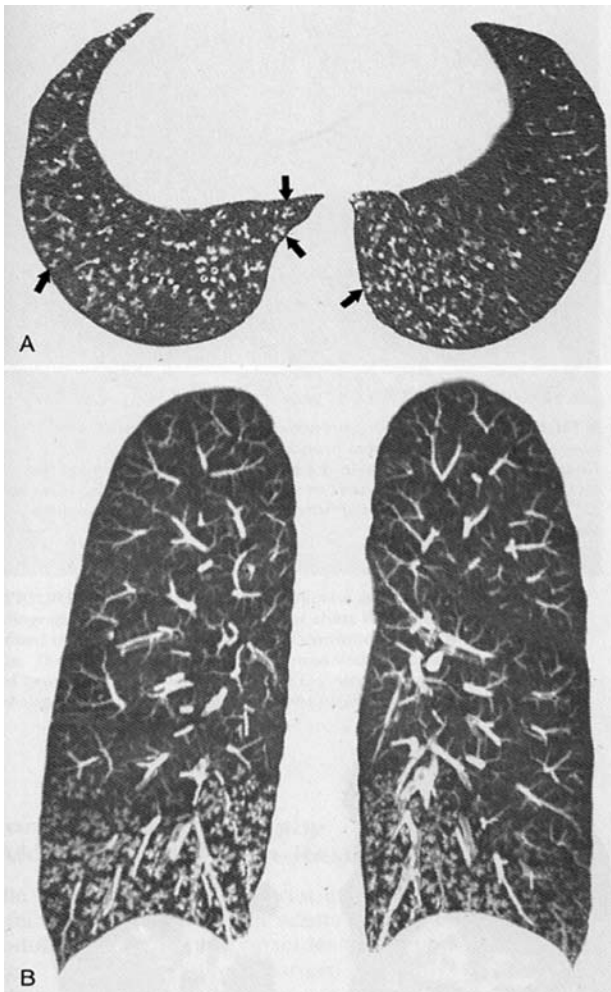
Η λοίμωξη είναι η συνηθέστερη αιτία οξείας βρογχιολίτιδας αν και τα λοιμώδη αίτια είναι συχνότερα στα παιδιά από ό,τι στους ενήλικες<sup>34</sup>. Οι συνήθεις παράγοντες περιλαμβάνουν τους ιούς και το *Mycoplasma pneumoniae* – οργανισμοί με προδιάθεση να προσβάλλουν τα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού· εντούτοις, στα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες και άλλοι βακτηριακοί παράγοντες (π.χ. *Legionella*, *Chlamydia*)<sup>35,36</sup> καθώς και μύκητες (ιδιαίτερα ο *Aspergillus* στους ανοσοκατασταλμένους) έχουν ταυτοποιηθεί. Η βρογχιολίτιδα είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη με πλήρη αποκατάσταση σε διάστημα ημερών ή εβδομάδων<sup>37</sup>. Η βρογχιολίτιδα στη βρεφική ηλικία έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο

συριγμού, βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και εμφάνισης άσθματος της πρώιμης παιδικής ηλικίας<sup>38</sup>, αλλά άμεση σύνδεση με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια δεν έχει βρεθεί. Οι ιστολογικές μελέτες της οξείας λοιμώδους βρογχολίτιδας καταδεικνύουν έντονη οξεία ή χρόνια φλεγμονή των μικρών βρογχιολίων με παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων, κυρίως ουδετερόφιλων, στα τοιχώματα αυτών. Μπορεί να συνυπάρχει οίδημα καθώς και φλεγμονώδες εξίδρωμα και βλέννη στον αυλό των βρογχιολίων<sup>39,40</sup>. Αυτά τα ιστολογικά ευρήματα ευθύνονται για την εμφάνιση των κεντρολοβιδιακών οζιδίων και του προτύπου tree-in-bud στη HRCT. Νέκρωση και απόπτωση του επιθηλίου των βρογχιολίων μπορεί να συμβεί στις σοβαρές περιπτώσεις<sup>41</sup>. Βιοψία σπάνια απαιτείται για τη διάγνωση της λοιμώδους βρογχολίτιδας. Η οξεία βρογχολίτιδα είναι η συχνότερη νόσος του αναπνευστικού κατά το πρώτο έτος ζωής και εμφανίζεται με επιδημική μορφή το χειμώνα. Στα παιδιά, η συνήθης παρουσίαση είναι μία οξεία «γριππώδης» συνδρομή με ήπια καταρροή και πταρμούς κατά τους χειμερινούς μήνες. Αρκετές ημέρες αργότερα αναπτύσσονται βήχας, δύσπνοια, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, πυρετός, ρινίτιδα, εισολκή του θωρακικού τοιχώματος, εκπνευστικοί συρρίκτοντες και σε σοβαρές περιπτώσεις, κυάνωση. Η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι ασυνήθης. Η κλινική παρουσίαση της λοιμώδους βρογχολίτιδας στους ενήλικες δεν είναι σαφώς προσδιορισμένη και δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ένα ιστορικό νόσου του ανώτερου αναπνευστικού που προηγείται της έναρξης δύσπνοιας στην κόπωση, βήχα, ταχύπνοιας, πυρετού και συριγμού<sup>42</sup>. Επειδή οι μικροί αεραγωγοί στους ενήλικες συνεισφέρουν ελάχιστα στη συνολική πνευμονική αντίσταση, η οξεία λοιμώδης βρογχολίτιδα στερείται των σοβαρών συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν τη βρογχολίτιδα των βρεφών. Η ιλαρά, ο έρπης ζωστήρας και ο κοκκύτης αναφέρεται ότι προκαλούν αποφρακτική βρογχολίτιδα στους ενήλικες. Ορισμένοι ενήλικες αναπτύσσουν μία οξεία ή υποξεία διάχυτη αποφρακτική συνδρομή που περιστασιακά είναι θανατηφόρα. Οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας δείχνουν ευρήματα απόφραξης των αεραγωγών. Το ακτινολογικό πρότυπο της οξείας βρογχολίτιδας ποικίλει. Η ακτινογραφία θώρακα τυπικά καταδεικνύει υπερδιάταση (λόγω της μερικής απόφραξης των μικρών αεραγωγών). Μερικές φορές απεικονίζονται μικρο-οζίδια, γραμμοειδείς σκιάσεις, εμβολωματικές τύπου θολής υάλου σκιάσεις και ατελεκτασία. Τα ακτινολογικά ευρήματα της οξείας βρογχολίτιδας στα βρέφη και τα παιδιά συνίστανται σε πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων και περιβρογχικές περιοχές πύκνωσης ενώ στους ενήλικες<sup>43</sup> συνίστανται σε

αμφοτερόπλευρο οζώδες ή δικτυο-οζώδες πρότυπο. Η εξέλιξη σε βρογχοπνευμονία καταλήγει σε εμβολωματικές αμφοτερόπλευρες περιοχές πύκνωσης (Εικόνα 2). Τα χαρακτηριστικά ευρήματα της λοιμώδους βρογχολίτιδας στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας στους ενήλικες περιλαμβάνουν κεντρολοβιδιακά οζίδια και διακλαδιζόμενες σκιάσεις (πρότυπο tree-in-bud). Το πρότυπο tree-in-bud είναι έντονα δηλωτικό της λοίμωξης των μικρών αεραγωγών<sup>44</sup>. Απαντάται συνήθως στη λοιμώδη βρογχολίτιδα, τη βρογχοπνευμονία και την ενδοβρογχική διασπορά της μυκοβακτηριδιακής λοίμωξης. Τα κεντρολοβιδιακά οζίδια και το πρότυπο tree-in-bud της λοιμώδους βρογχολίτιδας τείνουν να είναι καλά περιγεγραμμένα και συνήθως έχουν μία εμβολωματική ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ασύμμετρη κατανομή (Εικόνα 3). Τα οζίδια συνήθως έχουν διάμετρο 2-5mm. Η εξέλιξη σε βρογχοπνευμονία απεικονίζεται ακτινολογικά με οζίδια διαμέτρου 5-10mm στους αεροχώρους και εμβολωματικές λοβιδιακές, υποτμηματικές ή τμηματικές περιοχές σκιάσεων δίκην θολής υάλου ή πύκνωσης. Συνολικά, η θνητότητα της οξείας βρογχολίτιδας είναι μικρότερη από 1%. Σε ένα μικρό τμήμα ασθενών, η αποκατάσταση της οξείας βρογχολίτιδας μπορεί να οδηγήσει σε ινώδη απόφραξη των μικρών αεραγωγών

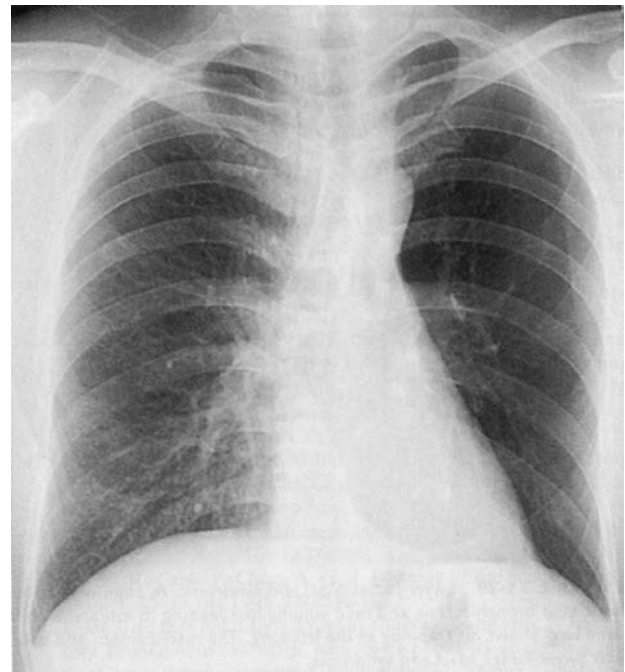


**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Ακτινογραφία θώρακος ασθενούς 48 ετών με βρογχολίτιδα και βρογχοπνευμονία από *Mycoplasma* καταδεικνύει ασαφώς περιγεγραμμένες οζώδεις σκιάσεις και εστίες πύκνωσης στο δεξιό κάτω λοβό.

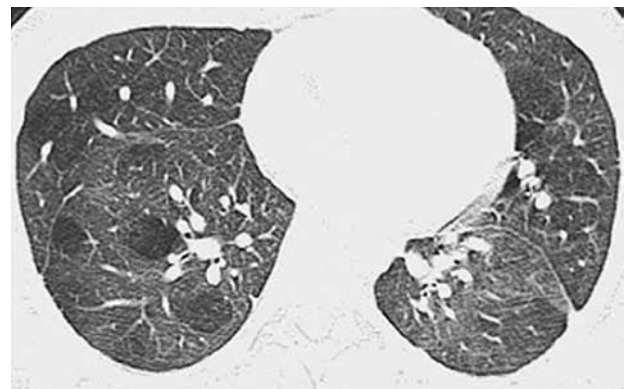


**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Πρότυπο tree-in-bud στη λοιμώδη βρογχιολίτιδα. Α. CT υψηλής ευκρίνειας. Β. Στεφανιαία μέγιστης έντασης προβολή.

με αποτέλεσμα το χρόνια περιορισμό της ροής, δηλ. σε συμπίεστική βρογχιολίτιδα. Αυτό το φαινόμενο απαντάται συχνότερα μετά λοίμωξη από αδενοϊό, αλλά επίσης μετά από ιλαρά, κοκκύτη, μυκόπλασμα, γρίπη τύπου Α και άλλες λοιμώξεις. Σε μερικές τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να απεικονίζεται ετερόπλευρος υπερδιαυγαστικός πνεύμονας και/ή συνδυασμός γεωγραφικής υπερδιαυγαστικότητας (λόγω παγίδευσης αέρα), κεντρικών βρογχεκτασιών και ελαττωμένης αγγείωσης (σύνδρομο Swyer-James)<sup>45</sup> (Εικόνα 4). Αρχικά η διαταραχή θεωρήθηκε ότι περιορίζεται στον ένα πνεύμονα και σε έναν λοβό, αλλά η άφιξη της CT κατέστησε αυξανόμενα φανερό ότι η αμφοτερόπλευρη προσβολή είναι ο κανόνας παρά η εξαίρεση<sup>46</sup> (Εικόνα 5).



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Ακτινογραφία θώρακα ασυμπτωματικού ασθενούς 40 ετών με σύνδρομο Swyer-James-MacLeod δείχνει υπερδιαυγαστικότητα και μειωμένη αγγείωση του αριστερού πνεύμονα, με μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τα αριστερά, λόγω υποπλαστικού μειωμένου όγκου αριστερού πνεύμονα.



**ΕΙΚΟΝΑ 5.** Η HRCT του θώρακα καταδεικνύει ασύμμετρη εμβολωματική παγίδευση αέρα στους πνευμονικούς λοβούς με μειωμένη αγγείωση στους πνεύμονες αμφοτερόπλευρα από το σύνδρομο Swyer-James-MacLeod.

### 3. Διάχυτη πανβρογχιολίτιδα

Η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα είναι μία διακριτή χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αναπνευστικών βρογχιολίων και των γειτονικών κυψελίδων καθώς και των παραρρινίων

κόλπων. Ιστολογικά, όλα τα στρώματα των τοιχωμάτων των αναπνευστικών βρογχιολίων προσβάλλονται (πανβρογχιολίτιδα). Είναι νόσος αγνώστου αιτιολογίας και παθογένεσης, εν πολλοίς περιορισμένη στην Ιαπωνία αλλά επίσης αναφερόμενη στην Κίνα και την Κορέα. Πολύ λίγες αναφορές περιστατικών σε λευκούς των Ηνωμένων Πολιτειών υπάρχουν στη βιβλιογραφία<sup>47</sup>. Έχει περιγραφεί μία οικογενής προδιάθεση με σημαντική αύξηση του HLA-Bw54<sup>48</sup> (63% συχνότητα). Το γενετικό και εθνικό υπόβαθρο που παρατηρείται σε αυτό το μοναδικό σύνδρομο πιθανόν να εξηγείται στη βάση του HLA-Bw54 ή του σχετιζόμενου απλότυπου που περιορίζονται κυρίως σε μερικές ασιατικές φυλές. Το HLA-Bw54 σχετίζεται με αύξηση κατά 13,3 φορές του κινδύνου για διάχυτη πανβρογχιολίτιδα. Το HLA-Bw54 είναι επίσης χρήσιμος δείκτης στη διαφορική διάγνωση της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας, καθώς η συχνότητα αυτού του απλότυπου στο γενικό πληθυσμό είναι πολύ χαμηλή (11,8%). Περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι επίσης σημαντικοί, καθώς η διαταραχή είναι πολύ σπάνια σε άτομα ασιατικής φυλής που ζουν στο εξωτερικό. Η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα είναι περισσότερο διαδεδομένη στους άνδρες, με λόγο ανδρών: γυναικών 2:1. Η υψηλότερη επίπτωση εμφανίζεται στην 4<sup>η</sup> έως 7<sup>η</sup> δεκαετία, με μέση ηλικία τα 50 έτη κατά την παρουσία της. Το κάπνισμα ή η επαγγελματική έκθεση δεν φαίνεται να αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες. Τα συνήθη συμπτώματα κατά την παρουσίαση είναι ο χρόνιος βήχας, η αποβολή άφθονων πυωδών εκκρίσεων και η δύσπνοια στην κόπωση. Η πλειονότητα των ασθενών (75%-100%) αιτιώνται επίσης χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, κάτι που θέτει την υπόνοια ύπαρξης υποκείμενης ανωμαλίας της κροσσωτής λειτουργίας. Τα συμπτώματα της παραρρινοκολπίτιδας συχνά προηγούνται των θωρακικών συμπτωμάτων αρκετά έτη ή δεκαετίες. Κατά την ακρόαση του θώρακα διαπιστώνεται μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα μαζί με παχείς μη μουσικούς ή συρρίκτοντες ρόγχους. Η πληκτροδακτυλία δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας είναι χαρακτηριστικά και περιλαμβάνουν τη βρογχιολοκεντρική διήθηση με λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και αφρώδη ιστιοκύτταρα στα τοιχώματα των αναπνευστικών βρογχιολίων, των κυψελιδικών πόρων και σε μικρότερη έκταση των γειτονικών κυψελίδων<sup>49</sup>. Ενδοαυλικές συναθροίσεις ουδετερόφιλων και βλέννης μπορεί να κυριαρχούν. Η οργάνωση των ενδοαυλικών εξιδρωμάτων μπορεί να σχηματίζει πολυποδοειδή βύσματα. Επιπλέον, έχει ανευρεθεί σημαντική αύξηση του αριθμού των δενδριτικών κυττάρων τόσο στο επιθήλιο όσο και στους υποβλεννογόγιους ιστούς των βρογχιολίων

ασθενών με διάχυτη πανβρογχιολίτιδα. Η ανάλυση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος αποκαλύπτει σημαντική ουδετεροφιλία, μειωμένο λόγο CD4/CD8, αύξηση στον απόλυτο αριθμό των CD8+HLA-DR+ κυττάρων και των CD3+gammadelta+ κυττάρων. Η IL-8, το λευκοτριένιο B4<sup>50</sup> και οι defensins αναφέρονται να είναι παρόντα σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο υγρό του εκπλύματος. Η προχωρημένη νόσος εκδηλώνεται με δευτεροπαθή διάταξη των εγγύς μικρών βρόγχων. Αν και αυτό το πρότυπο βρογχιολίτιδας είναι χαρακτηριστικό της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας, σχεδόν ταυτόσημες αλλαγές έχουν περιγραφεί σε ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων των αεραγωγών περιλαμβανομένων των βρογχεκτασιών και της βρογχιολίτιδας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το πιο χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας είναι η εμμένουσα, σημαντική αύξηση των τίτλων ψυχοσυσκολλητινών του αίματος, ενώ οι τίτλοι των αντισωμάτων για το μυκόπλασμα είναι αρνητικοί. Λευκοκυττάρωση και αυξημένη ταχύτητα καθίζησης είναι συχνά. Ο ρευματοειδής παράγοντας και το Ca 19-9 του ορού μπορεί να είναι αυξημένα. Τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών είναι συνήθως φυσιολογικά. Στα αρχικά στάδια της νόσου, τα πτύελα γενικά εμφανίζουν φυσιολογική χλωρίδα. Ακολουθεί λοίμωξη και/ή αποικισμός των αεραγωγών με *H. influenza*, και περιστασιακά με *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ή *Staphylococcus aureus*. Τελικά επέρχεται αποικισμός με *Pseudomonas aeruginosa*, που φαίνεται να επιταχύνει τη διεργασία καταστροφής. Οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας γενικά δείχνουν σημαντική αποφρακτική διαταραχή, με τουλάχιστον τρεις από τις εξής τέσσερις ανωμαλίες: FEV<sub>1</sub>/FVC κάτω από 70%, FVC κάτω από 80% της προβλεπόμενης τιμής, RV πάνω από 150% της προβλεπόμενης τιμής με παράλληλη διαταραχή των αερίων αίματος με PO<sub>2</sub> κάτω από 80 mmHg, με ή χωρίς υπερκαπνία. Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να απαντάται επιπρόσθετα ήπιος ή μέτριος περιορισμός. Η διαχυτική ικανότητα είναι ελαττωμένη σε ποικίλο βαθμό. Γενικά, οι ασθενείς με διάχυτη πανβρογχιολίτιδα εμφανίζουν μικρότερη απάντηση στη βρογχοδιαστολή από τους ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Στην ακτινογραφία θώρακα, η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται από διάχυτες μικρές (διαμέτρου έως 5mm) ασαφώς περιγεγραμμένες οζώδεις σκιάσεις με συμμετρική κατανομή κυρίως στις πνευμονικές βάσεις. Εναλλακτικά, μπορεί να είναι ορατό ένα δικτυο-οζώδες πρότυπο. Ήπια έως μέτρια υπερδιάταση μπορεί να απεικονίζεται. Στα τελικά στάδια, μπορεί να φαίνονται τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά των κυλινδρικών και

κυστικών βρογχεκτασιών. Τα ευρήματα στην CT υψηλής ευκρίνειας είναι αρκετά χαρακτηριστικά αλλά όχι παθολογικά. Περιλαμβάνουν μικρά κεντρολοβιδιακά οζίδια και διακλαδιζόμενες γραμμοειδείς σκιάσεις (πρότυπο tree-in-bud), βρογχολεκτασίες, βρογχεκτασίες, πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων και περιοχές μειωμένης ακτινοσκοπιότητας του παρεγχύματος και αγγείωσης<sup>51</sup>. Συνήθως καταδεικνύεται περιφερική παγίδευση αέρα στις εκπνευστικές λήψεις. Η παρουσία αυτών των ευρημάτων σχετίζεται με το στάδιο της νόσου· αρχική εκδήλωση αποτελούν οι κεντρολοβιδιακές οζώδεις σκιάσεις, ακολουθούμενες από περιφερικές διακλαδιζόμενες σκιάσεις (βρογχιόλια πληρωμένα με εκκρίσεις) που συνδέονται με τα οζίδια και στη συνέχεια από κυστική διάταση των οζιδίων (βρογχολεκτασίες) και τελικά από βρογχεκτασίες. Κυστικές βρογχεκτασίες απαντώνται στο τελικό στάδιο. Η φυσική ιστορία της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας χαρακτηρίζεται από προοδευτική αναπνευστική δυσλειτουργία με υποτροπιάζουσες βακτηριακές επιλοιμώξεις, συχνά με *P. aeruginosa*. Ο αποικισμός με *P. aeruginosa* φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Σε μία μελέτη, η δεκαετής επιβίωση σε όσους μολύνθηκαν με αυτό το μικροοργανισμό ήταν μόλις 12% σε σύγκριση με το 73% αυτών που δεν μολύνθηκαν<sup>52</sup>. Στην προχωρημένη νόσο, οι ασθενείς παρουσιάζουν χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και πνευμονική καρδιά που οδηγούν στο θάνατο.

#### 4. Αναπνευστική βρογχιολίτιδα

Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου επιφέρει σημαντικές αλλαγές στα βρογχιόλια, που κυμαίνονται από δυνητικά αναστρέψιμες φλεγμονώδεις αντιδράσεις έως μόνιμες ουλτικές βλάβες. Η αναπνευστική βρογχιολίτιδα είναι μία διακριτή παθολογοανατομική οντότητα, που περιγράφηκε πρώτη φορά από τους Niewoehner και συνεργάτες, με αποκλειστική σχεδόν εμφάνιση στους καπνιστές. Σπάνια η αναπνευστική βρογχιολίτιδα μπορεί να συμβεί σε μη καπνιστές με εισπνοές άλλων ουσιών, ιδιαίτερα σκόνης αμιάντου. Η αναπνευστική βρογχιολίτιδα είναι παρούσα ιστολογικά σε όλους σχεδόν τους καπνιστές και τυπικά δεν σχετίζεται με συμπτώματα ή λειτουργικές διαταραχές. Περιστασιακά, μπορεί να είναι εκτεταμένη με διάχυτες διηθήσεις του πνευμονικού παρεγχύματος και να συνοδεύεται από συμπτώματα και λειτουργικές ενδείξεις πνευμονοπάθειας, σύνδρομο που αναφέρεται ως διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με αναπνευστική βρογχιολίτιδα (RB-ILD)<sup>53</sup>. Η αναπνευστική βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την ενδοαυλική και περιβρογχιολική συσσώρευση κυψελιδικών μακροφάγων που περιέχουν μία ελαφρά καφεοειδή χρωστική στο κυτ-

ταρόπλάσμα τους (μακροφάγα των καπνιστών). Η χρώση κατά πάσα πιθανότητα αναπαριστά τους μεταβολίτες του καπνού του τσιγάρου. Άλλα συνήθη ευρήματα αποτελούν η ήπια χρόνια φλεγμονή και ίνωση των βρογχιολιδικών τοιχωμάτων, η ήπια περιβρογχιολική φλεγμονώδης διήθηση με μονοκύτταρα και η ήπια περιβρογχιολική ίνωση<sup>54</sup>. Η ένταση της χρώσης των μακροφάγων και της περιβρογχιολικής ίνωσης σχετίζεται με τα πακετο-έτη καπνίσματος. Εξ ορισμού, η αναπνευστική βρογχιολίτιδα δεν σχετίζεται με συμπτώματα, με την εξαίρεση του «βήχα των καπνιστών». Ανευρίσκεται τυχαία σε ιστοτεμάχια πνεύμονα ασυμπτωματικών καπνιστών. Η αναπνευστική βρογχιολίτιδα θεωρείται πιθανή πρόδρομη μορφή της χρόνιας πνευμονοπάθειας των βαρέων καπνιστών. Οι ακτινογραφίες θώρακα είναι συνήθως φυσιολογικές, χωρίς σαφείς ενδείξεις πνευμονικών διηθήσεων ή εμφανείς ανωμαλίες των αεραγωγών. Επειδή οι ασθενείς είναι σχεδόν πάντα καπνιστές, η ακτινογραφία μπορεί να δείχνει ευρήματα εμφυσήματος ή πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων. Δεδομένων των ιστολογικών ευρημάτων, ασαφώς περιγεγραμμένες μικρο-οζώδεις σκιάσεις ή ασαφώς περιγεγραμμένες περιοχές με εικόνα δίκην θολής υάλου μπορεί να φαίνονται σε μερικούς ασθενείς. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας είναι συνήθως φυσιολογική ή παρουσιάζει μόνον κεντρολοβιώδες εμφύσημα. Όταν υπάρχουν ανωμαλίες, τα ευρήματα της CT υψηλής ευκρίνειας αποτελούνται από ασαφώς περιγεγραμμένα κεντρολοβιδιακά μικρο-οζίδια (διαμέτρου 3-5mm) με εικόνα δίκην θολής υάλου παρά πυκνότητα μαλακού ιστού ή εμβαλωματικές αμφοτερόπλευρες σκιάσεις θολής υάλου<sup>55</sup>. Αυτές οι ανωμαλίες μπορεί να είναι διάχυτες αλλά συνήθως αφορούν κυρίως ή αποκλειστικά τους άνω λοβούς (Εικόνα 6). Η κύρια διαφορική διάγνωση της αναπνευστικής βρογχιολίτιδας στη CT υψηλής ευκρίνειας είναι η πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας. Ομοίως, η πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας συνήθως εκδηλώνεται με ασαφώς περιγεγραμμένα κεντρολοβιδιακά οζίδια και σκιάσεις δίκην θολής υάλου, τα οποία μπορεί να είναι διάχυτα αλλά τείνουν να προσβάλλουν κυρίως τα κάτω πνευμονικά πεδία. Άλλη κοινή εκδήλωση της πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας είναι η παρουσία εστιακής παγίδευσης αέρα, συχνά περιοριζόμενης στα δευτεροπαθή πνευμονικά λόβια. Η επικράτηση των κεντρολοβιδιακών οζιδίων στους άνω λοβούς σε συνδυασμό με παρουσία εμφυσήματος προκρίνουν τη διάγνωση της αναπνευστικής βρογχιολίτιδας η διάχυτη παρεγχυματική προσβολή με περιοχές παγίδευσης αέρα στο επίπεδο των λοβιδίων προκρίνει την πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας. Εντούτοις, σημαντικότερο είναι το κλινικό ιστορικό πιθανής



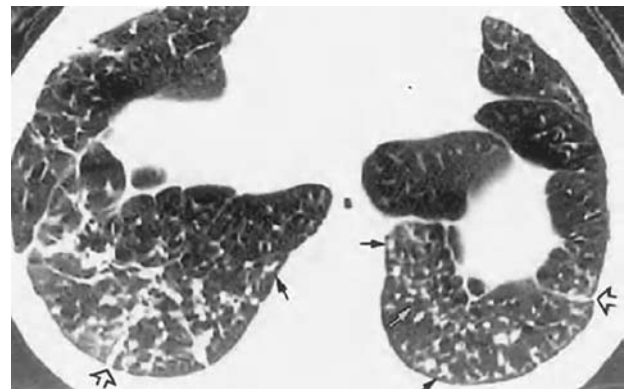
**ΕΙΚΟΝΑ 6.** Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας καταδεικνύει διάχυτα, ασαφώς περιγεγραμμένα κεντρολοβιαδικά οζίδια (βέλη). Στην οξεία αναπνευστική βρογχιολίτιδα οι οζώδεις σκιάσεις τείνουν να είναι περισσότερο ασαφώς περιγεγραμμένες από τη χρόνια βρογχιολίτιδα, όπου οι κεντρολοβιαδικές οζώδεις σκιάσεις και οι διακλαδιζόμενες σωληνοειδείς σκιάσεις τείνουν να είναι καλύτερα περιγεγραμμένες.

έκθεσης σε οργανική σκόνη και το ιστορικό καπνίσματος. Οι καπνιστές εμφανίζουν μικρότερο επιπολασμό πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας από τους μη καπνιστές. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα παρουσιάζει αυξημένο αριθμό κυττάρων σε σύγκριση με τους μάρτυρες καπνιστές. Ο αυξημένος αριθμός κυττάρων οφείλεται στην αύξηση των μακροφάγων και σε μικρότερο βαθμό των λεμφοκυττάρων. Η διάγνωση συνήθως επιβεβαιώνεται με τη χειρουργική βιοψία που καταδεικνύει τα χαρακτηριστικά κεχρωσμένα μακροφάγα. Υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ της RB-ILD και της αποφολιωτικής διάμεσης πνευμονίας (DIP). Μερικοί συγγραφείς προτείνουν ότι η RB-ILD είναι πρόδρομη μορφή της DIP ή λιγότερο σοβαρή μορφή της ίδιας βασικής βλάβης<sup>56</sup>.

## 5. Αδενωματώδης βρογχιολίτιδα

Η αδενωματώδης βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την παρουσία υπερπλαστικών λεμφικών αδένων με αντιδραστικά βλαστικά κέντρα που κατανομούνται κατά μήκος των βρογχοαγγειακών δεματίων (στα τοιχώματα των βρογχιολίων και σε κάποιο βαθμό στους βρόγχους, τα μεσολόβια διαφραγμάτια και τον υπεζωκότα). Αναπαριστά λεμφοειδή υπερπλασία σε απάντηση σε εξωγενές ανοσιακό ερέθισμα ή τροποποιημένη συστηματική ανοσιακή απάντηση. Έχει περιγραφεί με την πρωτοπαθή πνευμονική λεμφική υπερπλασία ή ως δευτεροπαθές εύρημα σε ασθενείς με βρογχεκτασίες των κεντρικών

μεγάλων αεραγωγών, αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα<sup>57</sup> (ιδιαίτερα ρευματοειδή αρθρίτιδα και σύνδρομο Sjögren), σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας περιλαμβανομένου του AIDS, πνευμονικές λοιμώξεις ή αδιευκρίνιστες αντιδράσεις υπερευαισθησίας<sup>58</sup>. Η αδενωματώδης βρογχιολίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς με κοινή επίκτητη υπογαμμασφαιριναιμία, στους οποίους υπάρχει αυξημένη επίπτωση λεμφοϋπερπλαστικής νόσου. Σε ασθενείς με πρωτοπαθή λεμφική υπερπλασία, οι περιβρογχιολικές λεμφικές συναθροίσεις συχνά συνοδεύονται από περιβρογχιολική λεμφοκυτταρική διήθηση στο διάμεσο ιστό και ομοιάζει με τη λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία. Οι περισσότεροι ασθενείς παραπονούνται για βραδέως προοδευτική δύσπνοια στην κόπωση. Ποικίλες ανωμαλίες της πνευμονικής λειτουργίας αναφέρονται, περιλαμβανομένου του αποφρακτικού, περιοριστικού και μικτού προτύπου. Το κύριο εύρημα στην ακτινογραφία θώρακα είναι αμφοτερόπλευρες, μικρο-οζώδεις ή δικτυο-οζώδεις διηθήσεις με προσβολή των ενδοθωρακικών λεμφαδένων. Η ακτινογραφία θώρακα μπορεί ενίοτε να φαίνεται φυσιολογική. Τα κύρια χαρακτηριστικά της αδενωματώδους βρογχιολίτιδας στη HRCT είναι κεντρολοβιαδικά οζίδια διαμέτρου 3-12mm, συνδυασμένα σε ποικίλο βαθμό με περιβρογχιολικά οζίδια και εμβαλωματικές περιοχές με απεικόνιση δίκην θολής υάλου. Τα οζίδια και οι σκιάσεις δίκην θολής υάλου παρουσιάζουν γενικά αμφοτερόπλευρη και διάχυτη κατανομή<sup>59</sup>. Ήπια διάταση των βρόγχων με πάχυνση των τοιχωμάτων τους απαντάται σε ορισμένες περιπτώσεις (Εικόνα 7). Δεν απαντώνται αιμάτωση εν είδη



**ΕΙΚΟΝΑ 7.** Ασθενής 65 ετών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αδενωματώδη βρογχιολίτιδα. Η CT υψηλής ευκρίνειας στο ύψος των πνευμονικών βάσεων καταδεικνύει πολλαπλά σαφώς περιγεγραμμένα οζίδια με κεντρολοβιαδική κατανομή και κατά τόπους συρρέοντα (λεπτά βέλη). Επίσης απεικονίζεται μέτρια πάχυνση των μεσολόβιων διαφραγμάτων (μεγάλα βέλη).

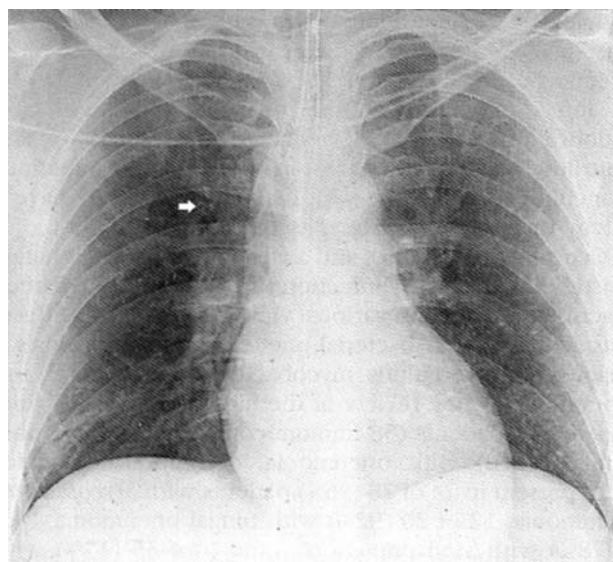
μωσαϊκού, πλευριτικές συλλογές ή περιοχές με εικόνα δίκην μελικυρήθρας.

### 6. Βρογχολίτιδα από τοξικά αέρια και καπνό

Η εισπνοή καπνού (μικροσκοπικών σωματιδίων), τοξικών αερίων, ατμών ή οργανικού υλικού συνιστά ένα σημαντικό βιομηχανικό και περιβαλλοντικό κίνδυνο σε πολλές καταστάσεις. Η έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε οξεία πνευμονική βλάβη με ήπια ή σοβαρή κλινική νόσηση· η βρογχολίτιδα μπορεί να είναι η κύρια εκδήλωση ή μία μικρή συνιστώσα μίας τέτοιας βλάβης. Ερεθιστικές ουσίες όπως το διοξείδιο του θείου και η αμμωνία επειδή είναι έντονα διαλυτές διαλύονται στο υγρό που επαλείφει τους ανώτερους αεραγωγούς, προκαλώντας βλάβη κυρίως εκεί. Λιγότερο διαλυτά αέρια όπως το διοξείδιο του αζώτου και το φωσγένιο διέρχονται στους περιφερικούς αεραγωγούς, όπου προκαλούν φλεγμονώδεις μεταβολές στα βρογχιόλια και τις κυψελίδες (Εικόνα 8).

Μετά την έκθεση σε τοξικά αέρια ή καπνούς, τρία κλινικά πρότυπα μπορεί να αναπτυχθούν<sup>7</sup>

Τα οξειδία του αζώτου είναι οι συνηθέστεροι και καλύτερα περιγεγραμμένοι παράγοντες που οδηγούν σε οξεία και χρόνια πνευμονική βλάβη. Η νόσος των εργατών σε σιλό<sup>60,61</sup> είναι ένα καλά μελετημένο παράδειγμα. Η εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση της νόσου είναι 5 περιστατικά ανά 100.000 εργάτες σε σιλό ετησίως. Οι περισσότερες περιπτώσεις συμβαίνουν κατά την περίοδο της σοδειάς (Σεπτέμβριος και Οκτώβριος). Το διοξείδιο του αζώτου



**ΕΙΚΟΝΑ 8.** Οξεία εισπνοή καπνού. Η ακτινογραφία θώρακα δείχνει πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων (βέλος), ασαφώς περιγεγραμμένες μικρές οζώδεις σκιάσεις κυρίως στους άνω λοβούς και επίταση των πνευμονικών αγγείων. Ο ασθενής ήταν ένας άνδρας 35 ετών με οξεία εισπνοή καπνού σε μία πυρκαγιά οικείας.

(NO<sub>2</sub>) και το τετροξείδιο του αζώτου ευθύνονται για τη βλάβη. Για τρεις έως δέκα ημέρες μετά το γέμισμα του σιλό, η φρέσκια ζωοτροφή παράγει νιτρικό οξείδιο, το οποίο σε επαφή με τον αέρα οξειδώνεται προς σχηματισμό



NO<sub>2</sub>. Το NO<sub>2</sub> είναι σχετικά αδιάλυτο. Μετά την εισπνοή του, το αέριο φτάνει στην περιφέρεια του πνεύμονα, όπου συνδέεται με ύδωρ για το σχηματισμό νιτρικών και νιτρικών οξέων και νιτρικού οξειδίου, που είναι ισχυρά οξειδωτικά ικανά να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη των ιστών. Σε αντίθεση με τα έντονα υδατοδιάλυτα αέρια, όπως η αμμωνία, η χλωρίνη και το διοξείδιο του θείου, το NO<sub>2</sub> είναι λιγότερο ερεθιστικό στους βλεννογόνους της ρινός και των ανώτερων αεραγωγών. Το αέριο παράγει μία κιτρινωπή προς καφεοειδή αιθαλομίχλη και μία πικρή μυρωδιά σαν της αμμωνίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις της έκθεσης στο NO<sub>2</sub> εξαρτώνται από τη συγκέντρωση του εισπνεόμενου αερίου και τη διάρκεια της έκθεσης. Τρία κλινικά πρότυπα ή φάσεις ακολουθούν την έκθεση<sup>41</sup>. Όλες οι φάσεις μπορεί να μην εμφανιστούν σε ένα μεμονωμένο ασθενή. Η μοιραία κατάληξη μπορεί να είναι το αποτέλεσμα κάθε σταδίου.

### **Οξεία φάση**

Οξέως, κατά την ήπια έκθεση, οι άνθρωποι μπορεί να αναπτύξουν διαταραχές των ανώτερων αεραγωγών και οφθαλμών, βήχα, δύσπνοια, κόπωση, κυάνωση, εμέτους, αιμόπτυση, ίλιγγο, υπνηλία, κεφαλαλγία, διαταραχές συναισθήματος και απώλεια συνείδησης. Αυτά τα ευρήματα συνήθως παρέρχονται εντός ωρών, αλλά μπορεί να επιμένουν για αρκετές εβδομάδες· συνήθως παρατηρείται πλήρης ανάρρωση χωρίς εμφανείς επιπτώσεις. Κατά την έκθεση σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, το πνευμονικό οίδημα (η αποκαλούμενη «χημική πνευμονίτιδα») είναι συνήθως επιπλοκή στα αρχικά στάδια. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί τη στιγμή της έκθεσης, και να αναπτύξουν μόνον αργότερα (σε 3 έως 30 ώρες) την κλινική εικόνα του συνδρόμου της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Κατά την οξεία φάση, οι ασθενείς που αναπτύσσουν πνευμονικό οίδημα και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας παρουσιάζουν σημαντική αναπνευστική δυσλειτουργία. Η υποξαιμία οφείλεται στις διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης ως αποτέλεσμα της διαταραγμένης δυναμικής των αεραγωγών και του διάμεσου και κυψελιδικού οιδήματος, στη μειωμένη διαχυτική ικανότητα και στη μεθαιμοσφαιριναμία που εμφανίζεται όταν τα νιτρικά ιόντα αντιδρούν με την αιμοσφαιρίνη. Εμφανίζεται σοβαρή μεταβολική οξέωση λόγω της διάλυσης του NO<sub>2</sub> στα σωματικά υγρά, με αποτέλεσμα το σχηματισμό νιτρώδους και νιτρικού οξέως καθώς και λόγω της γαλακτικής οξέωσης που προκύπτει από την ιστική υποξία. Συστηματική υπέρταση μπορεί να είναι παρούσα. Η ανάρρωση χωρίς μακροπρόθεσμες επιπτώ-

σεις είναι συνήθης, αλλά μπορεί να επέλθει ο θάνατος σε αυτό το στάδιο. Οι ακτινολογικές εκδηλώσεις σε αυτό το στάδιο περιλαμβάνουν το πνευμονικό οίδημα (δηλ. κυψελιδική πλήρωση). Σε όσους επιβιώνουν, αυτές οι αλλαγές υποχωρούν ταχέως. Οι φυσιολογικές δοκιμασίες αποκαλύπτουν την ταυτόχρονη παρουσία περιοριστικών και αποφρακτικών διαταραχών· οι πρώτες εκδηλώνονται με τη μετατόπιση της στατικής καμπύλης πίεσης-όγκου προς τα κάτω και δεξιά. Αυτές οι ανωμαλίες σταδιακά αποκαθίστανται σε αυτούς που επιβιώνουν. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα, όπως καθορίζονται από τις μελέτες αυτοψίας, περιλαμβάνουν σημαντικό κυψελιδικό οίδημα και εξίδρωμα, καθώς και πάχυνση των κυψελιδικών τοιχωμάτων με λεμφοκυτταρικές διηθήσεις.

### **Υποξεία φάση**

Στους ασθενείς που προχωρούν στη δεύτερη φάση, οι φυσιολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν την υποξαιμία σε ηρεμία ή μετά κόπωση και ανωμαλίες της πνευμονικής λειτουργίας αποφρακτικού ή περιοριστικού τύπου. Το ακτινογραφικό πρότυπο σε αυτό το στάδιο μπορεί να ποικίλει. Μία φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα είναι πιθανή· εντούτοις, ένα κεχροειδές ή σαφές δικτυωτό πρότυπο θεωρείται χαρακτηριστικό της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας. Περιστασιακά, απαντάται μόνον πνευμονική υπερδιάταση, συνήθως συνοδευόμενη από μία προοδευτική ή μη αναστρέψιμη αποφρακτική διαταραχή κατά τη δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας.

### **Χρόνια φάση**

Μετά την ανάρρωση από την οξεία νόσο ή σε ασθενείς χωρίς συμπτωματολογία μετά την έκθεση, μπορεί να παρατηρηθεί υποτροπή ή νέα έναρξη κλινικής νόσησης 2 έως 6 εβδομάδες αργότερα. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται από την προοδευτική έναρξη βήχα και δύσπνοιας. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να αναγνωρισθούν σε πρώιμο ασυμπτωματικό στάδιο από την εμφάνιση ήπιας υποξαιμίας. Στην κλινική εξέταση διαπιστώνεται ταχύπνοια και μη μουσικοί ρόγχοι κατά την ακρόαση των πνευμόνων. Εκτεταμένη υπερπλαστική βρογχιολίτιδα με σημαντικό ενδοαυλικό πολλαπλασιασμό ινώδους ιστού χωρίς οργανοποιό πνευμονία απαντάται, ιδιαίτερα σε εκείνους με προϋπάρχον πνευμονικό οίδημα· πάντως, αυτά τα ευρήματα μπορεί να εμφανιστούν ως αρχικές εκδηλώσεις προγενέστερης έκθεσης.

Γενικά, η πρόγνωση όσων επιβιώνουν από την εισπνοή τοξικών αερίων ή καπνού (λιγότεροι από το ένα τρίτο παθαίνουν ακαριαίως) είναι καλή. Μερικοί συγγραφείς

θεωρούν ότι είναι ασυνήθης η υπολειμματική πνευμονική βλάβη στη νόσο των εργατών σε σιλό· άλλοι έχουν προσδιορίσει μία ευρεία ποικιλία λειτουργικών διαταραχών<sup>62</sup>. Οι λειτουργικές ανωμαλίες που προέρχονται από τη χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα NO<sub>2</sub> δεν είναι σαφείς. Η εκπαίδευση αποτελεί το κλειδί στην πρόληψη της νόσου, καθώς απλά μέτρα μείωσης των επιπέδων του NO<sub>2</sub> και χρήση εγκεκριμένου εξοπλισμού αναπνευστικής προστασίας θα μειώσουν τον κίνδυνο της βλάβης.

## 7. Νόσος των αεραγωγών από ορυκτή σκόνη

Η έκθεση σε ορυκτή σκόνη κλασικά σχετίζεται με περιοριστική πνευμονοπάθεια λόγω παρεγχυματικής ίνωσης (πνευμονοκοκίνωση). Εντούτοις, οι σκόνες των ορυκτών μπορούν επίσης να επιφέρουν ανωμαλίες στους μικρούς αεραγωγούς και απόφραξη στη ροή του αέρα<sup>63</sup>. Η νόσος των αεραγωγών από ορυκτή σκόνη αναφέρεται στην εναπόθεση εισπνεόμενης σκόνης γύρω από τους μικρούς αεραγωγούς, με κάποιου βαθμού ίνωση. Αυτή η κατάσταση προσβάλλει πρωταρχικά τα αναπνευστικά βρογχόλια και μερικές φορές τους κυψελιδικούς πόρους και χαρακτηρίζεται από αυξημένο ινώδη ιστό στα τοιχώματα των βρογχολίων με στένωση του αυλού και συχνά συνοδεύεται από εναπόθεση χρωστικής<sup>64</sup>. Συνήθως υπάρχει μία χρόνια φλεγμονώδης απάντηση. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά είναι διακριτά από αυτά της αναπνευστικής βρογχιολίτιδας που επάγεται από τον καπνό του τσιγάρου. Αυτή η μορφή της νόσου των βρογχολίων μπορεί να συμβεί με την εισπνοή ενός αριθμού ειδών ανόργανης σκόνης, περιλαμβανομένου του αμιάντου, οξειδίου του σιδήρου, οξειδίου του αργιλίου, ταλκ, μαρμαρυγιών (mica), πυριτίου και κάρβουνου<sup>65</sup>. Ανωμαλίες απαντώνται στους μη καπνιστές, αλλά εμφανίζονται συνηθέστερα στους εργάτες καπνιστές με υψηλή έκθεση, οπότε ένας συνεργικός ρόλος του καπνίσματος φαίνεται πιθανός<sup>66,67</sup>. Ο βαθμός της ίνωσης του τοιχώματος των βρογχολίων φαίνεται να συνδέεται στενά με το φορτίο της σκόνης. Η βλάβη των βρογχολίων φαίνεται να αποτελεί ειδικό δείκτη της έκθεσης σε ορυκτή σκόνη. Υπάρχουν λίγες διαθέσιμες πληροφορίες ως προς την παθογένεση της νόσου των αεραγωγών από ορυκτή σκόνη. Έχει προταθεί ότι οι δύο παράγοντες που συμμετέχουν είναι η εντοπισμένη συσσώρευση σκόνης και η φλεγμονώδης απάντηση σε αυτή. Μεταξύ των ατόμων που εκτίθενται σε ορυκτή σκόνη, η ευαισθησία σε αυτή τη βλάβη των βρογχολίων πιθανόν καθορίζεται από την εξατομικευμένη ικανότητα κάθαρσης αυτών των μορίων από τους αεραγωγούς<sup>63</sup>. Η φλεγμονώδης απάντηση που επάγεται από τη σκόνη πιθανόν οδηγεί σε τοπική

παραγωγή ινωδοποιών παραγόντων και μορφογένεση της βλάβης. Η βρογχιολίτιδα από ορυκτή σκόνη μπορεί να συνοδεύεται με αποφρακτική διαταραχή, αν και το κάπνισμα με επακόλουθο εμφύσημα συγχέουν την ερμηνεία μερικών μελετών ως προς αυτό. Η ακτινογραφία θώρακα και η CT υψηλής ευκρίνειας μπορεί να δείχνουν ελάχιστες ασαφώς περιγεγραμμένες κεχροειδείς σκιάσεις. Ελάχιστα είναι περαιτέρω γνωστά ως προς τους κλινικούς και ακτινολογικούς συσχετισμούς αυτής της διαταραχής των βρογχολίων.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συμπτωτική βρογχιολίτιδα τείνει να είναι προοδευτική με πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά. Τα κορτικοειδή μπορεί να είναι επωφελή ιδιαίτερα στην πρώιμη φάση της νόσου πριν την ανάπτυξη μη αναστρέψιμων δομικών μεταβολών<sup>6</sup>, δεδομένου ότι η προϊούσα απόφραξη της ροής του αέρα μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Στην περίπτωση της συμπτωτικής βρογχιολίτιδας στο πλαίσιο ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχει προταθεί η συνδυασμένη θεραπεία με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη<sup>68</sup>, ενώ έχει δοκιμασθεί και η χορήγηση etanercept (αναστολέα του TNF-α)<sup>69</sup> και μεθοτρεξάτης. Η αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπτωτικής βρογχιολίτιδας μετά μεταμόσχευση περιλαμβάνει την πρόληψη της οξείας απόρριψης του μοσχεύματος για την αποτροπή εμφάνισης του συνδρόμου σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική παρέμβαση όταν αυτό διαγνωσθεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενίσχυση της ανοσοκαταστολής με την πρώιμη έναρξη αγωγής με tacrolimus<sup>70,71</sup> και mycophenolate mofetil<sup>72</sup> ή με αποκλειστές των υποδοχέων της IL-2<sup>73</sup> μπορούν να μειώσουν την επίπτωση της οξείας απόρριψης, αν και δεν φαίνεται να παρατείνουν την επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση. Άλλες στρατηγικές που έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της απόρριψης του μοσχεύματος είναι η ακτινοβολία των λεμφαδένων, η εξωσωματική φωτοχημειοθεραπεία, η προφύλαξη με ganciclovir καθώς και η μεθοτρεξάτη με ποικίλα αποτελέσματα<sup>74</sup>. Η χρήση των στατινών ως φαρμακευτική αγωγή σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση του συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδας μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα<sup>75</sup>. Τα τελευταία χρόνια έχει καταδειχθεί ότι οι νεότερες μακρολίδες (αζιθρομυκίνη) μπορεί να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με BOS μετά μεταμόσχευση πνεύμονα<sup>76</sup>, με το 35% των ασθενών να ανταποκρίνονται με μία μέση αύξηση στην τιμή του FEV<sub>1</sub> κατά περίπου 14%<sup>22</sup>. Όταν όλες οι θεραπευτικές αγωγές

αποτύχουν και ο FEV1 επιδεινώνεται περαιτέρω, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για νέα μεταμόσχευση. Σε μία πρόσφατη μελέτη, η επαναμεταμόσχευση λόγω BOS παρουσίασε ενθαρρυντικά αποτελέσματα με πενταετή επιβίωση στο 62% των ασθενών, κυρίως σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε νέα μεταμόσχευση μετά περισσότερα από δύο έτη από την πρώτη επέμβαση<sup>77</sup>.

Ως προς την οξεία λοιμώδη βρογχιολίτιδα, η συμπτωματική αντιμετώπιση αυτής με συμπληρωματικό οξυγόνο και επαρκή ενυδάτωση είναι συνήθως απαραίτητη. Βρογχοδιασταλτικά, αντιβιοτικά, αντιϊικοί παράγοντες και κορτικοστεροειδή συχνά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία, αν και δεν έχει αποδειχθεί κάποιος ρόλος για αυτά και λίγες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την αποτελεσματικότητά τους έχουν διενεργηθεί<sup>78-80</sup>. Όσον αφορά τη βρογχιολίτιδα της βρεφικής ηλικίας, η συνδυασμένη πρώιμη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη και επινεφρίνη έχει πρόσφατα παρουσιάσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε σχέση με τη χρήση του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά<sup>81</sup>. Αυξημένα επίπεδα των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων έχουν αναφερθεί στις ιογενείς λοιμώξεις και σε μία μελέτη η μοντελουκάστη ελάττωσε τα αναπνευστικά συμπτώματα μετά βρογχιολίτιδα από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό<sup>82</sup>. Τα κορτικοστεροειδή συχνά χρησιμοποιούνται εμπειρικά στην προχωρημένη νόσο σε μία προσπάθεια μείωσης της βαρύτητας της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας. Μηχανικός αερισμός σπάνια απαιτείται μπορεί να είναι όμως αναγκαίος όταν επίκειται προϊούσα αναπνευστική ανεπάρκεια<sup>83,84</sup>.

Η ιδανική θεραπεία της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας δεν είναι ξεκαθαρισμένη. Η ερυθρομυκίνη σε μικρές δόσεις (400 to 600 mg ημερησίως) είναι η προτιμώμενη θεραπεία και έχει παρουσιάσει κάποια αποτελεσματικότητα<sup>85</sup>. Η ευεργετική δράση των μακρολιδίων έχει αποδειχθεί επαρκώς και σχετίζεται με την ικανότητά τους να παρεμποδίζουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, περιλαμβανομένης της IL-1 και IL-8, παρά με τη βακτηριοκτόνο δράση τους<sup>86</sup>. Η ερυθρομυκίνη παρεμποδίζει τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων, την παραγωγή ουδετεροφιλικής υπεροξειδάσης και την ελαστολυτική τους δραστηριότητα και μειώνει τον αριθμό των ουδετερόφιλων στο υγρό του BAL μετά πρόκληση με gram(-) βακτήρια<sup>87</sup>. Επιπρόσθετα, η ερυθρομυκίνη προκαλεί μείωση στην παραγωγή της βλέννης<sup>11,88</sup>. Τέλος, η ερυθρομυκίνη έχει δείχθει ότι μειώνει την κυκλοφορούσα δεξαμενή των T-λεμφοκυττάρων που φέρουν το HLA-DR, ένα δείκτη κυτταρικής ενεργοποίησης. Μετά από τουλάχιστον τρεις μήνες θεραπεία, μπορεί να φανεί στη CT υψηλής ευκρίνειας μία μείωση στην έκταση των μικρών οζωδών

σκιάσεων, στη βαρύτητα της πάχυνσης γύρω από τους αεραγωγούς και στην έκταση των βυσμάτων βλέννης, με αντίστοιχη σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία<sup>11</sup>. Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται συνήθως στα θεραπευτικά σχήματα, αλλά απουσιάζουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στον έλεγχο της βρογχόρροιας της νόσου με τροποποίηση της μεταφοράς ύδατος και ιόντων στο επιθήλιο των αεραγωγών<sup>89</sup>, χωρίς να έχουν επιχειρηθεί ελεγχόμενες μελέτες με αυτά. Η τακτική χρήση των β2-διεγερτών ή του βρωμιούχου ιπρατρόπιου πρέπει να ενθαρρύνεται για την προαγωγή της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης και τη βρογχοδιαστολή στους ασθενείς με αναστρέψιμη εν μέρει νόσο των αεραγωγών και ως τμήμα της καθημερινής υγιεινής των πνευμόνων. Επιπλέον, η θεραπεία της συνυπάρχουσας παραρρινοκολπίτιδας μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της νόσου των αεραγωγών. Η μεταμόσχευση πνεύμονα έχει επιχειρηθεί σε μερικούς ασθενείς, αλλά υπάρχουν αναφορές για υποτροπή της νόσου σε αλλομόσχευμα ασθενούς<sup>90</sup>. Η πρόγνωση της αδενωματώδους βρογχιολίτιδας δεν είναι ξεκάθαρη. Η θεραπεία γενικά κατευθύνεται στην υποκείμενη νόσο όταν αναγνωρίζεται τέτοιος συσχετισμός. Εκείνοι οι ασθενείς με μη ταυτοποιηθείσα υποκείμενη αιτία αντιμετωπίζονται γενικά με βρογχοδιασταλτικά και κορτικοστεροειδή<sup>91</sup>. Πιο πρόσφατα, η θεραπεία με ερυθρομυκίνη έχει αναφερθεί να είναι ωφέλιμη<sup>92</sup>. Το κάπνισμα παίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση της αναπνευστικής βρογχιολίτιδας και η διακοπή του καπνίσματος σχετίζεται με υποχώρηση των συμπτωμάτων και βελτίωση των ακτινολογικών και φυσιολογικών ανωμαλιών<sup>93</sup>. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να απαιτούνται στις ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες περιπτώσεις αλλά η διακοπή του καπνίσματος είναι επιβεβλημένη.

Η θεραπεία των ασθενών που εκτίθενται σε NO<sub>2</sub> ή άλλα τοξικά αέρια ή καπνούς περιλαμβάνει παρακολούθηση στο νοσοκομείο για 48 ώρες, ακολουθούμενη από επανεκτιμήσεις κάθε μία ή δύο εβδομάδες για 6-8 εβδομάδες. Όταν εμφανιστεί δυσλειτουργία, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να αρχίζει άμεσα<sup>60</sup>. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση τόσο της οξείας φάσης (πνευμονικό οίδημα) όσο και της χρόνιας φάσης (αποφρακτική βρογχιολίτιδα)<sup>42</sup>. Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να συνεχίζονται για τουλάχιστον 8 εβδομάδες, καθώς αναφέρονται υποτροπές με πρώιμη διακοπή της θεραπείας<sup>94</sup>. Τα βρογχοδιασταλτικά είναι ενίοτε αποτελεσματικά, αλλά αντιβιοτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται

μόνο επί κλινικής ένδειξης· πρέπει δε να κατευθύνονται έναντι συγκεκριμένου παθογόνου. Σε παρουσία μεθαιμοσφαιριναιμίας, πρέπει να χορηγείται κυανούν του μεθυλενίου σε δόση 2mg/kg ενδοφλέβια, ακολουθούμενη από δόσεις τιτλοποιούμενες σύμφωνα με τη συγκέντρωση της μεθαιμοσφαιρίνης στο αίμα<sup>95</sup>. Για τους ασθενείς για τους οποίους προγραμματίζεται ανοικτή βιοψία πνεύμονα

ή γενική αναισθησία, μερικοί προτείνουν να μην χρησιμοποιείται το πρωτοξείδιο του αζώτου ως αναισθητικό λόγω πιθανής επιδείνωσης της νόσου.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

# Primary bronchiolar disorders: diagnosis and treatment

Konstantinos Pappas,  
Alexandra Pentheroudaki,  
Emmanuel Ferdoutsis,  
Georgios Meletis,  
Georgios Patsourakis,  
Nikolaos Bachlitzanakis

Pneumology Department, "Venizeleio-Pananeio" General Hospital, Herakleio, Crete

## Key words:

- bronchiolitis
- constrictive
- infectious
- respiratory
- follicular
- diffuse panbronchiolitis
- high resolution CT

## Correspondence to:

Konstantinos Pappas  
Pneumology Department, "Venizeleio-Pananeio"  
General Hospital, Herakleio, Crete  
Knossos Avenue, POB 44,  
GR-71300, Herakleio, Crete  
Tel.: 6936604877  
e-mail: drkonpappas@yahoo.gr

**SUMMARY.** Bronchiolitis is a generic term applied to a variety of inflammatory diseases that affect the bronchioles, sparing a considerable portion of the other parenchymal structures, in which both inflammatory cells and mesenchymal tissue are present. Bronchiolitis occurs in a variety of clinical settings and may be associated with large airway disease and parenchymal disease. The symptoms and signs of bronchiolitis are nonspecific and polymorphous. The course is usually chronic, but it may be acute or subacute. The advent of high resolution computerized tomography scan (HRCT) has enabled the identification of more specific patterns that correlate with the involvement of the small airways, and it is clinically useful for confirmation of suspected bronchiolar lesions. Recently, improvement has been noted in the prognosis and clinical outcome of the disease mainly as a result of the application of macrolide treatment. Currently many clinical trials are in progress aimed at the identification of the most appropriate treatment for each specific type of bronchiolitis. *Pneumon 2010, 23(1):64-79.*

## INTRODUCTION

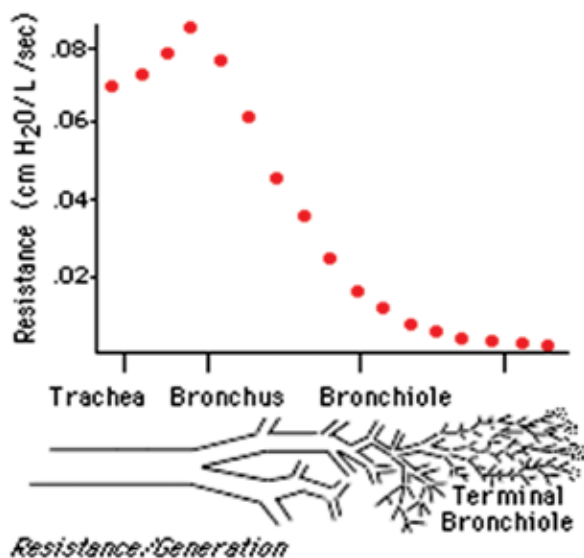
Bronchiolitis is a generic term applied to a variety of inflammatory diseases that affect the bronchioles, the small airways (i.e., less than 2 mm in diameter) that do not contain cartilage in their walls. Bronchiolitis may be defined as a process centred in and around the membranous and/or respiratory bronchioles, in which inflammatory cells and mesenchymal tissue are both present, but sparing a considerable portion of the other parenchymal structures<sup>1</sup>. Bronchiolitis is common and occurs in a variety of clinical settings<sup>2,3</sup> (e.g., infections, connective tissue diseases, inhalational injuries, cigarette smoking and drug reactions, and following stem cell and solid organ transplantation), and in association with large airway disease<sup>4,5</sup> (e.g., bronchiectasis) and parenchymal disease (e.g., hypersensitivity pneumonitis)<sup>6</sup>. Although bronchiolitis is commonly seen in association with organizing pneumonia, the main component in that case is parenchymal

disease and therefore it will not be presented here. This is a review of the approach to the diagnosis and treatment of primary bronchiolar disorders.

## DIAGNOSTIC APPROACH

### A. Anatomic and physiological features of the bronchioles

In contrast to the bronchi, the bronchioles normally do not contain cartilage, submucosal glands, or goblet cells. Cilia are more sparsely distributed in bronchiolar epithelial cells than in the bronchi, and the bronchiolar smooth muscle is not under vagal control. Repeated branching creates a large number of bronchioles arranged in parallel, resulting in a large total cross-sectional area, with the result that bronchioles normally contribute little to total airflow resistance<sup>1</sup> (Figure 1). Because their walls are not rigid, the dimensions of the bronchioles change with the lung volume. They narrow markedly at low lung volumes, and their contribution to resistance increases at the level of residual volume (RV). Local peripheral narrowing may decrease the ventilation of a diseased area, leading to hypoxaemia, although this narrowing may not produce wheezing or striking increases in the total work of breathing. For these reasons, pathological narrowing of the peripheral airways is difficult to detect, and these



**FIGURE 1.** Location of the chief site of airway resistance. Note that the intermediate-sized bronchi contribute most of the resistance, in contrast to the very small airways, due to their prodigious number and their parallel arrangement.

airways may be considered a “silent zone” of the lung<sup>7</sup>. Despite repeated efforts to design tests for identifying obstruction in the peripheral airways, no method so far has been entirely successful.

### B. Classification of bronchiolitis

Bronchiolitis can be classified in several ways, according to its proven or presumed aetiology or to the pulmonary or systemic diseases with which it is often associated<sup>6,8</sup>, or based on its histological features<sup>9,10</sup>. Although an aetiological classification is useful for reminding the physician of when to suspect the presence of bronchiolitis, a scheme based on the histological characteristics is more valuable for two reasons: (a) the histological pattern of bronchiolitis generally shows better correlation with the clinical and radiological manifestations of the disease than do the various aetiological factors, and (b) the histological classification shows better correlation with the natural history of the disease and its response to treatment. However, the histological findings are relatively nonspecific and must therefore be interpreted in the context of the clinical and radiological findings<sup>10</sup> (Table 1). Some of the histological

**TABLE 1.** Classification of bronchiolar disorders

#### Primary bronchiolar disorders

- constrictive (obliterative) bronchiolitis
- acute bronchiolitis
- diffuse panbronchiolitis
- respiratory bronchiolitis
- follicular bronchiolitis
- mineral dust airway disease
- other primary bronchiolar disorders (eg., diffuse aspiration bronchiolitis, lymphocytic bronchiolitis)

#### Interstitial lung diseases with a prominent bronchiolar involvement

- hypersensitivity pneumonitis
- respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease/desquamate interstitial pneumonia
- cryptogenic organizing pneumonia (proliferative bronchiolitis)
- other interstitial diseases (pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, sarcoidosis, bronchiolocentric interstitial pneumonia)

#### Bronchiolar involvement in large airway diseases

- chronic bronchitis – chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- bronchiectasis
- asthma
- cystic fibrosis

patterns of bronchiolitis are distinctive and are therefore classified by specific descriptive terminology, such as respiratory bronchiolitis, follicular bronchiolitis, diffuse panbronchiolitis and obliterative bronchiolitis.

### C. Clinical features

The symptoms and signs of bronchiolitis are nonspecific and polymorphous. The course is usually chronic, but it may be acute or subacute. Pulmonary function tests most frequently demonstrate an obstructive pattern but they may also be characterized by a restrictive profile or they may even be normal in the early phases of disease<sup>11</sup>. Specific laboratory markers for bronchiolitis have not yet been identified.

### D. Imaging features: high resolution computerized tomography (HRCT)

High resolution computerized tomography (HRCT) plays a major role in the diagnosis of bronchiolitis<sup>12</sup>. Certain patterns of abnormality on HRCT are highly suggestive of the diagnosis, and in many cases the findings on CT provide the first indication of the presence of small airways disease. HRCT also provides the most reliable assessment of both the extent and the severity of disease, and is a reliable, noninvasive method for assessing response to treatment without the need for repeated histological evaluation. Interpretation of the HRCT findings of bronchiolitis requires an understanding of the anatomy of the secondary pulmonary lobule. The final, purely conducting, bronchiole is the terminal bronchiole. Distal to terminal bronchioles is the gas-exchanging unit of the lung, known as acinus (primary pulmonary lobule), comprising respiratory bronchioles (that have both alveolated and nonalveolated walls), alveolar ducts and alveoli. The bronchioles and their accompanying pulmonary artery branches are located near the centre of the secondary pulmonary lobules, and the pulmonary veins are located in the interlobular septa<sup>1</sup>. Normal bronchioles cannot be identified on CT because their diameter is too small (1 mm or less) and their walls are too thin (0.1 mm or less). The smallest intralobular structures that are visible on HRCT are the intralobular pulmonary arteries measuring approximately 0.2 mm in diameter<sup>13</sup>, which corresponds to the level of the tip of the terminal bronchiole and the first-generation respiratory bronchiole. It is normally possible to recognize the centrilobular portion as an area around the tip of the visible intrapulmonary pulmonary artery on HRCT. Although normal bronchioles cannot

be visualized, the presence of bronchiolar disease may result in direct and indirect visible signs on HRCT<sup>2,12</sup>. Direct signs result from the presence of bronchiolar secretions, bronchiolar wall thickening, or peribronchiolar inflammation. Direct signs include centrilobular nodules, branching or Y-shaped centrilobular opacities ("tree-in-bud" opacities) and, occasionally, small centrilobular lucencies due to bronchiolectasis. Centrilobular opacities can be recognized because they are centred 3 mm or more from the periphery of the secondary lobule, that is, from the interlobular septa, pleura, and large pulmonary vessels. Indirect signs include areas of decreased attenuation and vascularity (mosaic attenuation and perfusion pattern) on inspiratory scans and areas of air trapping on HRCT scans obtained at end expiration<sup>14</sup>. Centrilobular nodules are observed in several forms of bronchiolitis, including infectious bronchiolitis, acute noninfectious bronchiolitis (e.g., aspiration bronchiolitis) respiratory bronchiolitis, follicular bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. They are also common in patients with cellular bronchiolitis associated with hypersensitivity pneumonitis. A tree-in-bud pattern is seen most commonly in infectious bronchiolitis. A mosaic attenuation and perfusion pattern and air trapping on expiratory CT are characteristic of obliterative (constrictive) bronchiolitis<sup>14</sup>.

## PRIMARY BRONCHIOLAR DISORDERS

### 1. Constrictive Bronchiolitis [Obliterative Bronchiolitis (OB), Bronchiolitis Obliterans]

Wilhelm Lange's original description of "bronchiolitis obliterans" in 1901 was of two patients with what would now be termed "cryptogenic organizing pneumonia." In 1973 Gosink and colleagues applied the term "bronchiolitis obliterans" to a heterogeneous group of patients some of whom had submucosal and peribronchiolar fibrosis resulting in extrinsic narrowing and obliteration of the bronchiolar lumen referred to as constrictive bronchiolitis. Most of the patients described by these authors most likely had cryptogenic organizing pneumonia. In the years since these reports, the term "bronchiolitis obliterans" has been used for a variety of unrelated clinicopathological conditions. Pathologically, constrictive bronchiolitis is characterized by a distinctive pattern of submucosal and peribronchiolar fibrosis resulting ultimately in complete cicatrization of the bronchiolar lumen. The fibrosing inflammatory process surrounds rather than fills the lumen, resulting in extrinsic compression and obliteration of the

airway<sup>7</sup>. Areas of fibrosis appear patchy and subtle, even in severely affected patients, and thus the diagnosis can be missed if the lesions are inadequately sampled, rendering surgical lung biopsy necessary<sup>15</sup> when histological confirmation is required. Constrictive bronchiolitis may result from a number of causes, such as connective tissue disorders<sup>16</sup> (most common), infections, inhalational injury, chronic hypersensitivity pneumonitis, drugs, organ transplantation, and many other conditions, or it may occasionally be idiopathic (cryptogenic) (Table 2). The evidence supporting some of these associations is relatively tenuous and the documentation consists of case reports or small case series. It is likely that the pathogenetic mechanisms of constrictive bronchiolitis vary according to the specific cause or underlying disease, although it is apparent that various forms of insult can eventually give rise to a similar histopathological lesion. Rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis occurs principally in women in their fifth to sixth decades of life, most of whom have

long-standing rheumatoid arthritis<sup>15,17</sup>, although in rare cases pulmonary abnormalities antedate the rheumatoid manifestations. Although earlier reports of constrictive bronchiolitis in rheumatoid arthritis described a rapidly progressive course that was often fatal, it has recently become clear that there is considerable heterogeneity in the rapidity of progression, with a number of patients deteriorating slowly. Minor and subclinical degrees of constrictive bronchiolitis are probably present in many patients with rheumatoid arthritis. Penicillamine therapy has been implicated as a potential aetiological factor in some of these patients.

Constrictive bronchiolitis with airflow obstruction has been known to complicate a variety of pulmonary infections and inhalational injury. Viral infections, particularly those due to childhood respiratory syncytial virus and adenovirus, have been most frequently implicated. One of the long-term complications of postinfectious constrictive bronchiolitis occurring in childhood is the development of the Swyer-James (or MacLeod's) syndrome. Constrictive bronchiolitis after noxious inhalational injury, e.g., ammonia, presents as cough and progressive dyspnoea beginning days to weeks after recovery from the acute exposure. Patients with allogeneic or autologous bone marrow transplantation, heart-lung transplantation, or lung transplantation may develop constrictive bronchiolitis as a chronic rejection phenomenon. This problem is a major threat to long-term survival in these transplant recipients and may affect up to 65% of patients at 5 years after lung transplantation<sup>18-20</sup>. Constrictive bronchiolitis is the primary cause of late death after lung transplantation. The clinical features of the syndrome include productive cough, dyspnoea on exertion with progressive deterioration, and irreversible airflow obstruction, with only moderate reduction of the diffusing capacity. Arterial hypoxaemia and hypocapnia are nearly always present. Confirming the diagnosis of constrictive bronchiolitis in transplant recipients by transbronchial lung biopsy is problematic because of the patchy distribution of the lesions and difficulty in obtaining adequate samples of bronchioles. Thus, the phenomenon of progressive airway obstruction in transplant recipients is termed "bronchiolitis obliterans syndrome" (BOS), which is a clinical diagnosis, defined physiologically by a decrement in FEV<sub>1</sub> of 20% or more below a stable baseline.

### ***The Pathophysiology of Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS)***<sup>21,22</sup>

OB/BOS probably results from a primary insult (is-

**TABLE 2.** Conditions Associated with Constrictive Bronchiolitis

#### **Postinfectious**

Viruses (mainly adenovirus and respiratory syncytial virus, influenza, parainfluenza), Mycoplasma, Pneumocystis

#### **Connective tissue diseases**

Rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, eosinophilic fasciitis; occasionally systemic lupus erythematosus, scleroderma, polymyositis and dermatomyositis

#### **Inhalational injury**

NO<sub>2</sub> (silo filler's lung), SO<sub>2</sub>, ammonia, chlorine, phosgene, smoke inhalation, fly ash, volatile butter-flavouring ingredients (microwave popcorn production workers)

#### **Allograft recipients**

Lung, heart-lung, and stem cell transplantation

#### **Drugs**

Penicillamine, gold, cocaine, lomustine, etc.

#### **Ingested toxins**

*Sauropus androgynus* (shrub used for weight reduction in Southeast Asia)

#### **Miscellaneous**

Chronic hypersensitivity pneumonitis, multiple carcinoid tumourlets, ulcerative colitis, gastroesophageal reflux, primary biliary cirrhosis, Stevens-Johnson syndrome, chronic asthma, neuroendocrine cell hyperplasia, paraneoplastic pemphigus

#### **Cryptogenic (idiopathic)**

Rare, usually older women

chaemia-reperfusion injury, acute rejection, infection, aspiration, etc.) to the airway epithelium, which may be either unique and severe or repetitive and less severe, and either immunological (HLA-antibody driven) or nonimmunological (innate and adaptive immune response). This insult upregulates dendritic cells in the epithelium, attracting more inflammatory cells (at first, lymphocytes) leading to epithelial damage and inflammation, with resultant production of chemokines and cytokines (IL-1, -2, -4, -6, -8, -10, -12, -13, etc.) from the epithelium itself, smooth muscle cells, macrophages, and neutrophils. Activated neutrophils may further aggravate epithelial damage via the production of reactive oxygen species and metalloproteinases. After an initial inflammatory phase, a fibroproliferative phase occurs, driven by myriad growth factors, including platelet-derived growth factor (PDGF), insulin growth factor (IGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), endothelin-1 (ET-1), etc., leading to proliferation of smooth muscle cells and fibroblasts (myofibroblasts) and eventually resulting in the deposition of collagen and the typical fibrous, obliterative lesions of the airways. Although it was initially thought that OB/BOS is characterized by a predominantly neutrophilic airways inflammation with upregulation of airway IL-8, it is becoming clear that at least two different BOS phenotypes can be distinguished, based on the results achieved with azithromycin as additive treatment for patients with BOS. Chronic allograft dysfunction may present as a neutrophilic airways inflammation, starting rather early after lung transplantation and characterized by an increase in FEV1 under treatment with azithromycin<sup>23</sup>, whereas the other phenotype shows an absence of neutrophilic airway inflammation, starts rather late after transplantation and does not respond to azithromycin. As a consequence, the first phenotype can no longer be considered as BOS, since BOS is defined as a largely

irreversible airways obstruction. It has therefore been proposed that this phenotype should be renamed as neutrophilic reversible allograft dysfunction (NRAD), while the second phenotype truly represents OB/BOS, or fibrotic BOS (fBOS) (Table 3).

### Other causes

Other causes and associates of constrictive bronchiolitis that have been identified include neuroendocrine cell hyperplasia<sup>24</sup> or multiple carcinoid tumourlets<sup>25</sup>, paraneoplastic pemphigus<sup>26</sup>, inflammatory bowel disease<sup>27</sup>, ingestion of uncooked *Sauropus androgynus*<sup>28</sup> (a vegetable with reported weight control properties), gold therapy, and penicillamine therapy<sup>29</sup>. There are probably multiple mechanisms through which the lesion of constrictive bronchiolitis develops. For example, constrictive bronchiolitis occurring in patients with paraneoplastic pemphigus involves deposition of IgG autoantibodies on the surface of bronchial epithelial cells and lysis of the acanthoid layer<sup>30</sup>. When constrictive bronchiolitis occurs with no identifiable cause, it is referred to as cryptogenic constrictive bronchiolitis<sup>31</sup>. This is rare and occurs mostly in women. Patients with constrictive bronchiolitis present with a persistent cough and worsening dyspnoea. Basilar inspiratory crackles may be heard on auscultation of the lungs in some patients. The functional manifestations of constrictive bronchiolitis<sup>32</sup> are those of airflow obstruction and air trapping, as demonstrated by a reduction in FEV<sub>1</sub> and an increase in RV and the ratio of RV to total lung capacity (TLC). The TLC is often normal until the late stages of the disease. The diffusing capacity is commonly reduced, and there is no significant response to bronchodilators<sup>33</sup>. Chest radiography in patients with constrictive bronchiolitis demonstrates normal findings or nonspecific abnormalities, including peripheral attenuation of the vascular markings and vari-

**TABLE 3.** Characteristics of the Two Phenotypes of Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS)

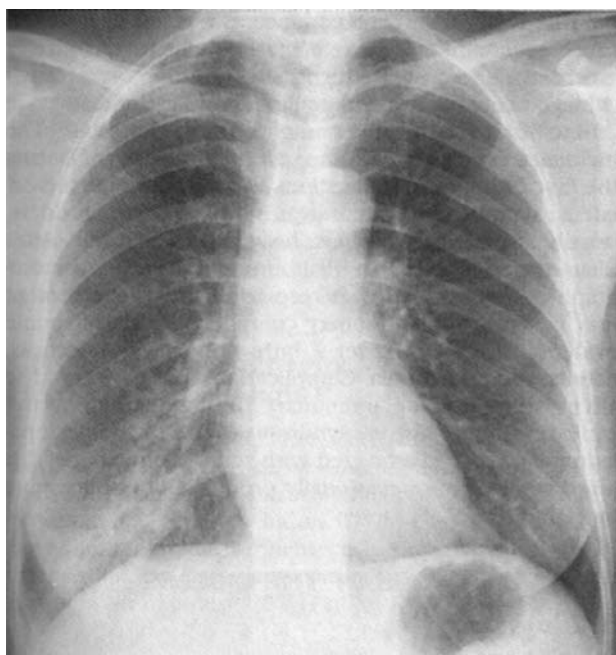
	<b>Neutrophilic Reversible Allograft Dysfunction (NRAD)</b>	<b>Fibroproliferative BOS (fBOS)</b>
BAL	Excess neutrophils (>15%)	Neutrophils <15%
Clinical features	Coarse crackles, increased sputum production	No crackles, no sputum
Time of onset	Early after transplantation (<1 yr)	Later (>1 yr)
Progression	Slow (several years)	Rapid (<6–12 months)
Histology	Inflammatory, ends up in fibrosis	Pure fibrosis (?)
Radiology	Airway wall thickening, mucus plugging, bronchiectasis	Air trapping, consolidation
Effect of azithromycin	Improvement of FEV1 (reversible)	No effect on FEV1 (irreversible)

able degrees of hyperinflation, resulting in flattening of the diaphragm and increase in the retrosternal airspace. If serial radiographs are available, the progressive increase in lung volume may be appreciated. Ancillary findings occasionally include prominent bronchial markings, bronchiectasis, and nodular or reticulonodular opacities. HRCT demonstrates sharply defined mosaic (multilobular) areas of decreased attenuation and vascularity, blood flow redistribution to normal areas, evidence of air-trapping (accentuated on expiratory views), peripheral cylindrical bronchiectasis, and bronchial wall thickening<sup>15</sup>. Air trapping can be considered abnormal when affecting more than 25% of the total volume of the lung and not limited to the superior segment of the lower lobe or the lingula tip. Although these HRCT findings are not specific for constrictive bronchiolitis, this constellation of features can be considered diagnostic in the appropriate clinical setting<sup>12</sup>. The radiological finding of a mosaic pattern of lung attenuation can be due to pulmonary vascular disease and diffuse parenchymal disease as well as small airway disease. Expiratory HRCT imaging and contrast-enhancement of vasculature can distinguish between these differential diagnostic possibilities<sup>13</sup>. Additional features may be detected on HRCT in constrictive bronchiolitis, depending on the underlying cause.

## 2. Acute infectious bronchiolitis

Infection is the most common cause of acute bronchiolitis, although infectious causes are more frequent in children than adults<sup>34</sup>. The usual infective agents incriminated in young children include viruses and *Mycoplasma pneumoniae*, organisms that have a propensity to infect and injure the epithelial cells of the respiratory tract; however, in older children and adults other bacterial agents (e.g., *Legionella*, *Chlamydia*)<sup>35,36</sup> and fungi (particularly *Aspergillus* in immunocompromised patients) have been identified. Bronchiolitis is usually self-limiting, and complete recovery usually occurs within days to weeks<sup>37</sup>. Bronchiolitis in infancy has been associated with an increased risk of subsequent wheezing, bronchial hyperactivity and early childhood asthma<sup>38</sup> but a direct link to chronic obstructive pulmonary disease has not been shown. Histopathological studies of acute infectious bronchiolitis have shown intense acute and chronic inflammation of the small bronchioles, with the presence of inflammatory cells, mainly of neutrophils, in the walls of the bronchioles. There may be associated oedema, as well as inflammatory exudate and mucus in the bronchiolar lumen<sup>39,40</sup>. These histological findings account for the

centrilobular nodules and branching opacities (tree-in-bud pattern) seen on HRCT. Necrosis of the bronchiolar epithelium with sloughing may occur in severe cases<sup>41</sup>. Biopsy is seldom required for the diagnosis of infectious bronchiolitis. Acute bronchiolitis is the most common disease of the lower respiratory tract during the first year of life and occurs in annual epidemics during the winter months. In children, the usual presentation is an acute viral-like illness with mild coryza and sneezing followed several days later by cough, dyspnoea, tachypnoea, tachycardia, fever, nasal flaring, chest wall retraction, expiratory wheezing, and, in severe cases, cyanosis. Respiratory failure is unusual. The clinical presentation of infectious bronchiolitis in adults is ill defined; no systematic study of its characteristics has been reported. Most patients have a history of an upper respiratory tract illness that precedes the onset of dyspnoea with exertion, cough, tachypnoea, fever, and wheezing<sup>42</sup>. Because the small airways in adults contribute less to total pulmonary resistance, acute infectious bronchiolitis may spare adults the severe symptoms characteristic of bronchiolitis in infants. Measles, varicella zoster, and pertussis have been reported to cause OB in adults. A number of adults have developed an acute or subacute diffuse ventilatory obstruction that has occasionally been fatal. Pulmonary function testing demonstrates the findings of airway obstruction. The radiological pattern of acute bronchiolitis is variable. Chest radiography typically demonstrates hyperinflation (due to partial small airway obstruction). Tiny nodules, linear opacities, patchy ground-glass opacities and collapse (atelectasis) may sometimes be seen. The radiographic findings of acute bronchiolitis in infants and children consist of bronchial wall thickening and peribronchial (central) areas of consolidation, whereas in adults<sup>43</sup> a bilateral nodular or reticulonodular pattern may be seen. Progression to bronchopneumonia results in patchy bilateral areas of consolidation (Figure 2). The characteristic HRCT findings of infectious bronchiolitis in adults consist of centrilobular nodules and branching opacities (tree-in-bud pattern), which is highly suggestive of infection of the small airways<sup>44</sup>. It is seen most commonly in infectious bronchiolitis, bronchopneumonia, and endobronchial spreading of mycobacterial infection. The centrilobular nodules and tree-in-bud pattern in infectious bronchiolitis tend to be well defined and usually have a patchy unilateral or bilateral asymmetrical distribution (Figure 3). The nodules usually measure 2-5 mm in diameter. Progression to bronchopneumonia is delineated radiographically by 5- to 10-mm diameter

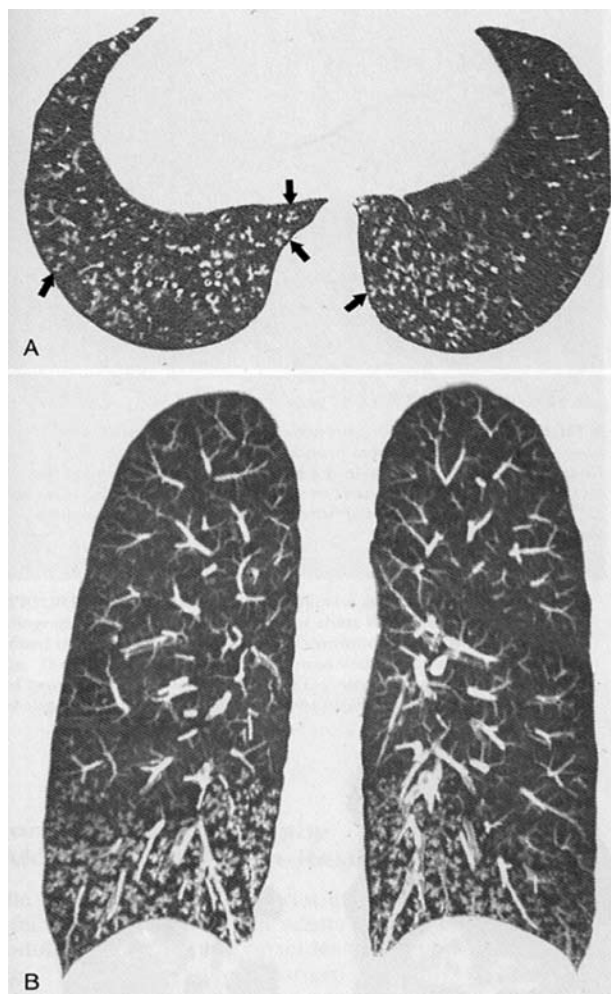


**FIGURE 2.** Posteroanterior chest radiograph of a 48 year-old patient with *Mycoplasma bronchiolitis* and bronchopneumonia showing poorly defined nodular opacities and foci of consolidation in the right lower lobe.

airspace nodules and patchy lobular, subsegmental, or segmental areas of ground-glass opacity or consolidation. Overall, the mortality rate of acute bronchiolitis is less than 1%. In a small subset of patients, healing of acute bronchiolitis can lead to fibrous obliteration of small airways resulting in chronic airflow limitation, i.e., constrictive bronchiolitis. This phenomenon is seen most often after adenovirus infection, but also after measles, pertussis, mycoplasma, influenza A, and other infections. In some of these cases, unilateral hyperlucent lung and/or a combination of geographic hyperlucency, central bronchiectasis, and vascular attenuation may be seen (Swyer-James syndrome)<sup>45</sup> (Figure 4). Originally this disorder was thought to be restricted to one lung and one lobe, but the advent of CT has made it increasingly clear that bilateral involvement is the rule rather than an exception<sup>46</sup> (Figure 5).

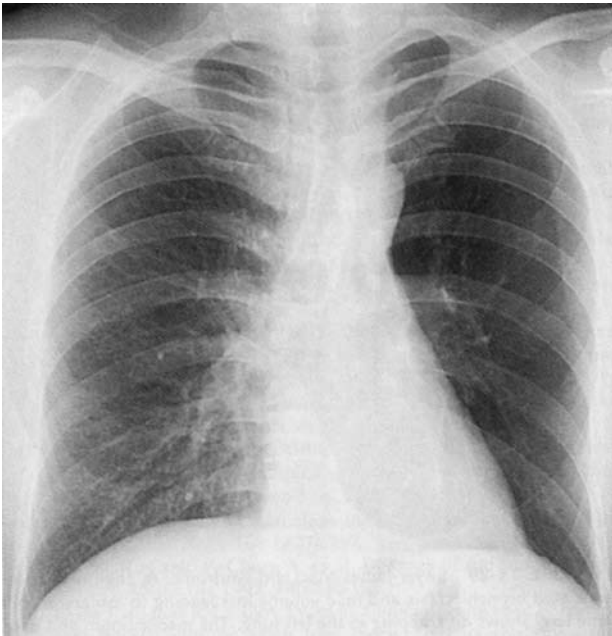
### 3. Diffuse panbronchiolitis

Diffuse panbronchiolitis is a distinctive chronic inflammatory disease of the respiratory bronchioles and surrounding alveoli, with involvement of the paranasal sinuses. Histologically, all layers of the walls of the respiratory bronchioles are involved (hence, pan-bronchiolitis). It



**FIGURE 3.** Tree-in-bud pattern in infectious bronchiolitis. A. High-resolution CT. B. Coronal maximum-intensity projection image.

is a disease of unknown aetiology and pathogenesis and is mainly restricted to Japan but has also been reported in China and Korea, and a few case reports of the disease in whites in the United States have appeared<sup>47</sup>. A familial predisposition with a significant increase in HLA-Bw54<sup>48</sup> (63%) has been described. The genetic and ethnic background observed in connection with this unique syndrome may be explained on the basis of HLA-Bw54 or its related haplotype being confined primarily to certain Asian races. HLA-Bw54 is associated with a 13.3-fold increase in risk for diffuse panbronchiolitis. HLA-Bw54 may also be a useful marker in the differential diagnosis of diffuse panbronchiolitis, since the frequency of this haplotype in the general population is very low (11.8%). Environmental factors also appear important, since the disorder is very



**FIGURE 4.** Chest radiograph of a 40 year-old asymptomatic man with Swyer-James-MacLeod syndrome, showing hyperlucency and decreased vascularity of the left lung, with the mediastinum shifted to the left, consistent with hypoplastic left lung with decreased volume.



**FIGURE 5.** High-resolution CT image of the chest demonstrating asymmetric patchy lobular air trapping with bilateral diminished vascularity in the lungs from Swyer-James-MacLeod syndrome.

uncommon in persons of Asian ancestry living abroad. Diffuse panbronchiolitis is more prevalent in men, with a 2:1 male-to-female ratio. The peak incidence occurs between the fourth and seventh decades of life; the mean age at presentation is 50 years. Neither cigarette smoking nor occupational exposures have been shown to be predisposing factors. The usual presenting symptoms

are chronic cough, expectoration of copious amounts of purulent sputum and exertional dyspnoea. The majority of patients (75%-100%) also complain of chronic sinusitis, suggesting that there may be an underlying abnormality of ciliary function. The sinus problems often precede chest symptoms by years or decades. Chest auscultation may reveal decreased breath sounds with coarse crackles or wheezing. Digital clubbing is not a feature. The histopathological findings in diffuse panbronchiolitis are characteristic and consist of bronchiolocentric infiltration with lymphocytes, plasma cells, and foamy histiocytes in the walls of the respiratory bronchioles, the alveolar ducts, and, to a lesser extent, the adjacent alveoli<sup>49</sup>. Intraluminal aggregates of neutrophils and mucus can be prominent. The organization of intraluminal exudates may result in polypoid plugs. In addition, marked increase in the number of dendritic cells has been found in both the bronchiolar epithelium and the submucosal tissues of patients with diffuse panbronchiolitis. Bronchoalveolar lavage (BAL) fluid analysis reveals marked neutrophilia, a decreased CD4/CD8 ratio, an increase in absolute number of the CD8+HLA-DR+ cells and CD3+gammadelta+ cells. IL-8, leukotriene B<sub>4</sub><sup>50</sup> and defensins have been reported to be present in elevated concentrations in the BAL fluid. Advanced disease is manifested by secondary ectasia of the proximal small bronchi. Although this pattern of bronchiolitis is characteristic of diffuse panbronchiolitis, almost identical changes have been described in a broad range of airway-centred disease processes, including bronchiectasis and rheumatoid arthritis-related bronchiolitis. The most characteristic laboratory feature associated with diffuse panbronchiolitis is the persistent, marked elevation of cold haemagglutinin titers, but mycoplasmal antibody titers are negative. Elevated leukocyte count and erythrocyte sedimentation rate (ESR) are common. Rheumatoid factor and serum Ca 19-9 may be elevated. Immunoglobulin levels are usually normal. In the early stages of the disease, the sputum generally contains normal flora, but infection and/or colonization of the airways with *H. influenza*, and occasionally with *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, or *Staphylococcus aureus* follows. Colonization with *Pseudomonas aeruginosa* eventually occurs, which appears to accelerate the destructive process. Pulmonary function testing generally demonstrates marked obstructive impairment, with at least three of the four abnormalities: FEV<sub>1</sub>/FVC less than 70%, FVC less than 80% of the predicted value, RV greater than 150% of the predicted value, along with disorders of arterial blood gases with PO<sub>2</sub> less than 80 mmHg, with or

without hypercapnia. In some patients, a superimposed mild to moderate restriction may also be seen. The diffusing capacity is variably reduced. In general, patients with diffuse panbronchiolitis exhibit less bronchodilator responsiveness than do patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). On chest radiography, diffuse panbronchiolitis is characterized by diffusely disseminated small (up to 5 mm in diameter), ill-defined nodular opacities, most prominent over the lung bases, and symmetrically distributed. Alternatively, a reticulonodular pattern may be evident. Mild to moderate hyperinflation may be seen. In the later stages, the radiographic features of cylindric and cystic bronchiectasis may become evident. The findings on HRCT are quite characteristic but not specifically pathognomonic. They include small centrilobular nodules and branching linear opacities (tree-in-bud pattern), bronchiolectasis, bronchiectasis, bronchial wall thickening, and areas of decreased parenchymal attenuation and vascularity<sup>51</sup>. Peripheral air trapping is usually confirmed in expiratory films. The presence of these findings is related to the stage of the disease; the earliest manifestation consists of centrilobular nodular opacities, followed by distal branching opacities (secretion-filled bronchioles) that connect to the nodules, followed by cystic dilatation of the nodules (bronchiolectasis) and, eventually, bronchiectasis. Cystic bronchiectasis may be seen in the late stage. The natural history of diffuse panbronchiolitis is characterized by progressive respiratory dysfunction with episodic bacterial superinfection, often with *P. aeruginosa*. Colonization with *P. aeruginosa* appears to be associated with a worse prognosis. In one study, the 10-year survival rate for those infected with the organism was only 12% as compared with 73% for those who remained uninfected<sup>52</sup>. In advanced disease, patients succumb to chronic respiratory failure and cor pulmonale leading to death.

#### 4. Respiratory bronchiolitis

Exposure to cigarette smoke results in various changes in the bronchioles, ranging from potentially reversible inflammatory reactions to fixed scarring. Respiratory bronchiolitis is a distinct pathological entity, first described by Niewoehner and colleagues, almost exclusively found in cigarette smokers. Rarely, respiratory bronchiolitis may occur in nonsmokers with other inhalational exposures, particularly asbestos dust. Respiratory bronchiolitis is identifiable histologically in virtually all smokers, but typically is not associated with symptoms of functional impairment. On occasion, respiratory bronchiolitis can

be extensive, with diffuse parenchymal lung infiltrates, and may be accompanied by symptoms and functional evidence of lung disease, a syndrome referred to as respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)<sup>53</sup>. Respiratory bronchiolitis is characterized histologically by intraluminal and peribronchiolar airspace accumulation of alveolar macrophages containing a fine brown cytoplasmic pigment (smoker's macrophages). This pigmentation most likely represents the metabolites of cigarette smoke. Other common findings include mild chronic inflammation and fibrosis of the bronchiolar walls, mild peribronchiolar mononuclear inflammatory infiltrate, and mild peribronchiolar fibrosis<sup>54</sup>. The intensity of macrophage pigmentation and of peribronchiolar fibrosis correlates with the number of pack-years smoked. By definition, respiratory bronchiolitis is not associated with symptoms, with the exception of a "smoker's cough". It is found incidentally in lung specimens of asymptomatic cigarette smokers. Respiratory bronchiolitis currently is thought to be a possible precursor to chronic lung disease in heavy smokers. Chest radiographs are usually normal, with no clear evidence of lung infiltrates or apparent airway abnormalities. Because the patients are almost always smokers, the radiograph may demonstrate findings of emphysema or bronchial wall thickening. Given the histological findings, poorly defined small nodular opacities or poorly defined areas of ground-glass opacity may be present in some patients. HRCT is usually normal or shows only centrilobular emphysema, but when abnormalities are present, the findings consist of poorly defined centrilobular micronodules (3-5 mm in diameter) with ground-glass rather than soft tissue attenuation or patchy bilateral ground-glass opacities<sup>55</sup>. These abnormalities can be diffuse, but most commonly involve predominantly or exclusively the upper lobes (Figure 6). The main differential diagnosis of respiratory bronchiolitis on HRCT is hypersensitivity pneumonitis, which also usually manifests with poorly defined centrilobular nodules and ground-glass opacities that can be diffuse, but tend to involve mainly the lower lung zones. Another common manifestation of hypersensitivity pneumonitis is the presence of focal air trapping, frequently restricted to secondary pulmonary nodules. Upper lobe predominance of centrilobular nodules and association with emphysema favour the diagnosis of respiratory bronchiolitis; diffuse parenchymal involvement, mainly in the lower lobes, with areas of lobular air trapping is more consistent with hypersensitivity pneumonitis. However, more important for the differential diagnosis is the history



**FIGURE 6.** High-resolution CT image of the lung showing diffuse, poorly defined centrilobular nodules (arrows). In acute respiratory bronchiolitis the nodular opacities tend to be more poorly circumscribed than in chronic bronchiolitis, where the centrilobular nodular opacities and branched tubular opacities tend to be better circumscribed.

of either possible exposure to organic dust or of cigarette smoking. Cigarette smokers have a lower prevalence of hypersensitivity pneumonitis than nonsmokers. BAL yields increased cellularity in hypersensitivity pneumonitis, than in smokers. The increased cellularity is due to an increase in macrophages and (to a lesser degree) lymphocytes. The diagnosis is usually made on surgical biopsy, which demonstrates the characteristic pigmented “smoker’s macrophages”. There is an overlap between RB-ILD and desquamative interstitial pneumonitis (DIP). Some authors suggest that RB-ILD is a precursor of DIP or a less severe form of the same fundamental lesion<sup>56</sup>.

### 5. Follicular bronchiolitis

Follicular bronchiolitis is characterized histologically by the presence of hyperplastic lymphoid follicles with reactive germinal centres distributed along bronchovascular bundles (in the walls of bronchioles, and, to some extent, along bronchi, interlobular septa and pleura). It represents lymphoid hyperplasia in response to an extrinsic immune stimulus or altered systemic immune response. It has been described in primary pulmonary lymphoid hyperplasia or as a secondary event in patients with bronchiectasis affecting proximal large airways, and in association with connective tissue diseases<sup>57</sup> (particularly rheumatoid arthritis and Sjögren’s syndrome), immunodeficiency syndromes including AIDS, pulmonary infections, or ill-defined hypersensitivity reactions<sup>58</sup>.

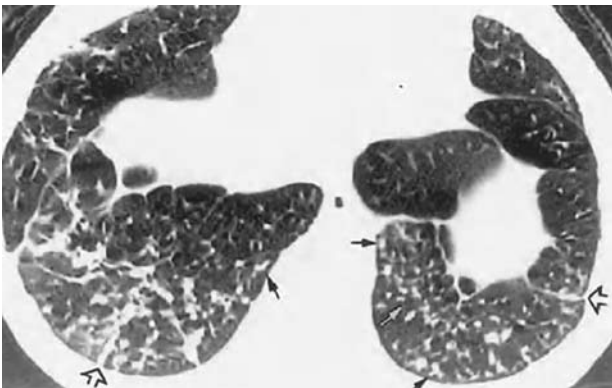
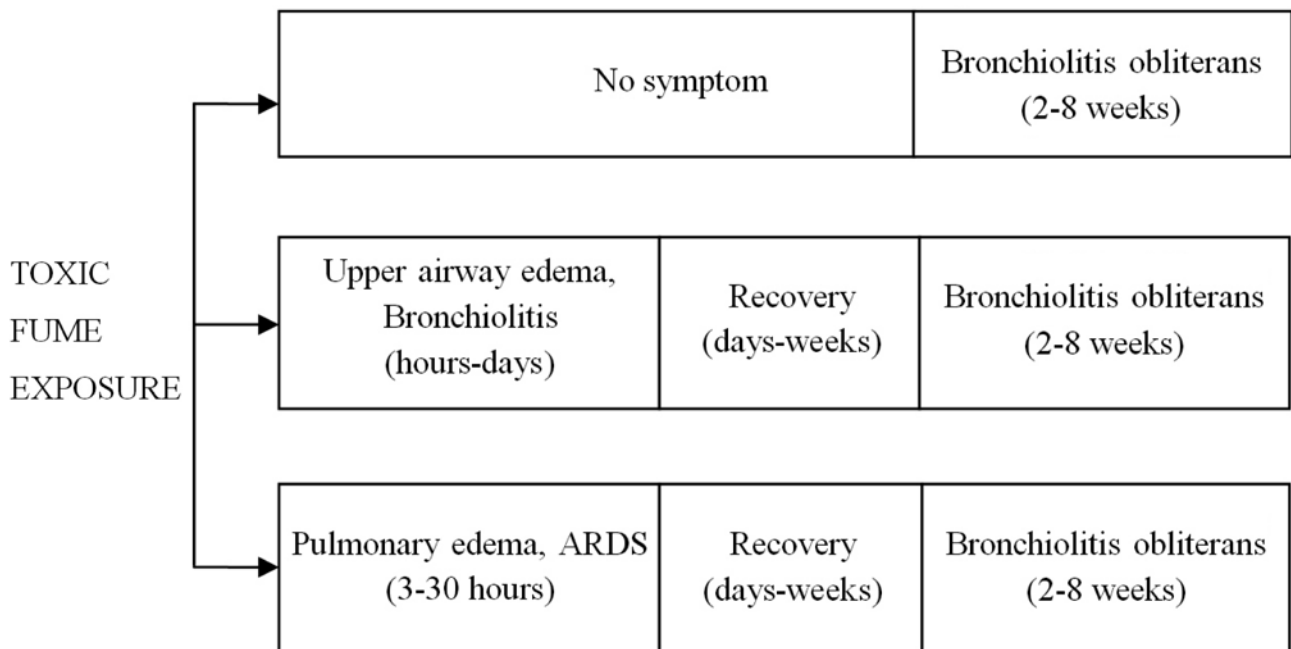
Follicular bronchiolitis has been reported in patients with common acquired hypogammaglobulinaemia, in whom there is a higher incidence of lymphoproliferative disease. In patients with primary lymphoid hyperplasia, peribronchiolar lymphocytic infiltration into the interstitium often accompanies the peribronchiolar lymphoid aggregates and overlaps with lymphoid interstitial pneumonia. Most patients complain of slowly progressive exertional dyspnoea. Variable pulmonary functional impairment has been reported, including obstructive, restrictive, and mixed patterns. The predominant finding on chest radiography is bilateral, small nodular, or reticulonodular infiltrates with intrathoracic adenopathy, but the appearance may be normal. The cardinal features of follicular bronchiolitis on HRCT consist of centrilobular nodules measuring 3-12 mm in diameter, associated with peribronchial nodules and patchy areas of ground-glass opacity. Nodules and ground-glass opacities are generally bilateral and diffuse in distribution<sup>59</sup>. Mild bronchial dilatation with wall thickening is seen in some cases (Figure 7). Mosaic perfusion, pleural effusion and areas of honeycombing are not seen.

### 6. Bronchiolitis related to toxic gases or fumes

The inhalation of fumes (fine particulates), toxic gases, mists, or organic material constitutes a significant industrial and environmental hazard in many settings. Exposure can result in acute lung injury with subtle or severe clinical illness; bronchiolitis may be either the major manifestation or a minor component of such injury. Because they are highly soluble, irritants such as sulfur dioxide and ammonia dissolve in the lining fluid of the upper airways, where they cause the primary damage. Less soluble gases such as nitrous oxide (NO<sub>2</sub>) and phosgene pass into the peripheral airways, where they cause inflammatory changes in the bronchioles and alveoli (Figure 8).

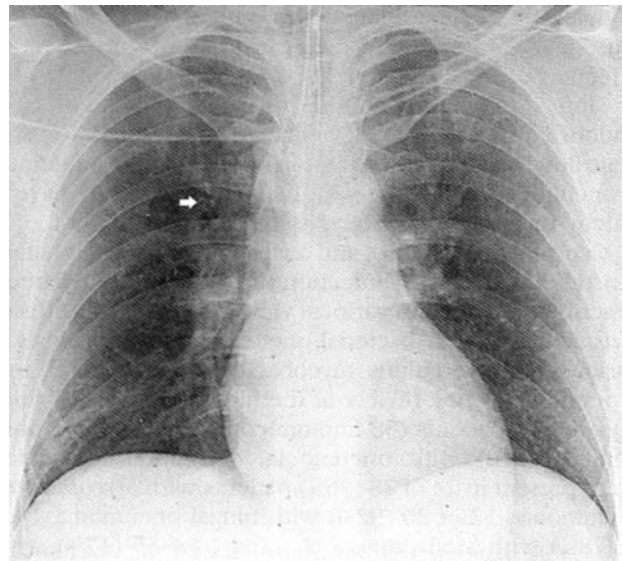
After exposure to toxic fumes, three clinical patterns may develop<sup>7</sup>.

The oxides of nitrogen are the most common and best-described gaseous agents known to cause acute and chronic lung injury. Silo filler’s disease is a well-studied example. The estimated annual incidence of silo filler’s disease<sup>60,61</sup> is 5 cases per 100,000 silo associated farm workers per year. Most cases occur during the harvest period (September and October). NO<sub>2</sub> and nitrogen tetroxide are responsible for the injury. For 3-10 days after a silo has been filled, the fresh silage produces nitric oxide (NO), which on contact with air oxidizes to form NO<sub>2</sub>. NO<sub>2</sub> is relatively insoluble, and after inhala-



**FIGURE 7.** A 65 year-old patient suffering from follicular bronchiolitis secondary to rheumatoid arthritis. High-resolution CT image through the lower lung zones demonstrating multiple well-defined nodules in a centrilobular distribution, several of which are clustered (thin arrows). Mild interlobular septal thickening (thick arrows) is also depicted.

tion, the gas reaches the periphery of the lung, where it combines with water to form nitric and nitrous acids, which are powerful oxidants capable of causing severe tissue injury. Unlike highly water-soluble gases, such as ammonia, chlorine, and sulfur dioxide, NO<sub>2</sub> is less irritating to the mucous membranes of the nasal and upper airways. The gas produces a yellow-brown haze and has an acrid, ammonia-like odour. Clinical manifestations of exposure to NO<sub>2</sub> depend on the concentration of the inhaled gas



**FIGURE 8.** Acute smoke inhalation. Chest radiograph showing bronchial wall thickening (arrow), poorly defined small nodular opacities, mainly in the upper lobes, and prominence of the pulmonary vessels. The patient was a 35 year-old man with acute smoke inhalation from a home fire.

and the duration of exposure. Three clinical patterns or phases may follow exposure<sup>41</sup>, although all the phases may not appear in an individual patient. Progression to death may be an outcome at any stage.

### **Acute Phase**

Acutely, during milder exposure, people may develop upper airway and visual disturbances, cough, dyspnoea, fatigue, cyanosis, vomiting, haemoptysis, hypoxaemia, vertigo, somnolence, headache, emotional difficulties, and loss of consciousness. These findings usually resolve within hours, but they may persist for several weeks; complete recovery without obvious sequelae is usually observed. At higher concentrations of exposure, pulmonary oedema (so-called, "chemical pneumonitis") is a frequent complication in the early stages. Patients may be asymptomatic at the time of exposure, only to develop later (after 3 to 30 hours) the clinical picture of severe acute respiratory distress syndrome. During this acute phase, patients who develop pulmonary oedema and acute respiratory distress syndrome have significant pulmonary dysfunction. Hypoxaemia is secondary to ventilation-perfusion mismatching as a result of altered airway dynamics and interstitial and alveolar oedema, impaired diffusing capacity, and methaemoglobinaemia that occurs when nitrate ions react with haemoglobin. Severe metabolic acidosis occurs because of the NO<sub>2</sub> dissolving in body fluids, resulting in formation of nitrous and nitric acids, and lactic acidosis resulting from tissue hypoxia. Systemic hypertension may be present. Recovery without long-term sequelae is usual, but death may occur at this stage. The radiographic manifestations during this stage include pulmonary oedema (i.e., alveolar filling). In survivors, these changes subside rapidly. Physiological studies reveal the simultaneous occurrence of restrictive and obstructive ventilatory defects; the former is manifest as a shift in the static pressure-volume curve downward and to the right. These abnormalities gradually resolve in survivors. Histopathological findings, as determined from autopsy studies, include marked intra-alveolar oedema and exudation, and thickening of the alveolar walls with lymphocytic cellular infiltrates.

### **Subacute Phase**

In patients who progress to the second phase, physiological disturbances include hypoxaemia at rest or with exercise, and associated restrictive or obstructive pulmonary function abnormalities. The radiographic pattern in this late stage may be variable. A normal appearance may be seen on the chest film, but a miliary, or discretely nodular, pattern is thought to be characteristic of OB. Occasionally, only pulmonary hyperinflation is seen, usually accompanied by a progressive and irreversible obstructive

ventilatory defect detected on lung function testing.

### **Chronic Phase**

After recovery from the acute illness, or even in patients with no initial symptoms following exposure, recurrence or new onset of clinical illness may be seen 2 to 6 weeks later. This phase is characterized by the progressive onset of cough and dyspnoea. These patients may be identified in an early, asymptomatic stage from the appearance of mild hypoxaemia. Tachypnoea is present, with crackles on lung auscultation. Widespread proliferative bronchiolitis with marked intraluminal fibrous tissue proliferation arising in the bronchiolar wall (without organizing pneumonia) is found, especially in those with preceding pulmonary oedema, although these findings may occur as the initial manifestation of earlier exposure.

In general, although less than one third of people exposed die in the acute phase, the prognosis for survivors of toxic gas or fume inhalation is good. Some authors have suggested that lasting pulmonary disability is uncommon in silo filler's disease; others have identified a wide variety of functional derangements<sup>62</sup>. What functional abnormalities result from chronic, low-level exposure to NO<sub>2</sub> is not clear. Education is the key in preventing this disease, since simple measures to reduce the NO<sub>2</sub> levels in the specific situation, and use of approved respiratory protection equipment will eliminate the risk of injury.

## **7. Mineral Dust Airway Disease (MDAD)**

Mineral dust exposure is classically associated with restrictive lung disease due to parenchymal fibrosis (pneumoconiosis). However, mineral dusts can also produce abnormalities in the small airways and airflow obstruction<sup>63</sup>. Mineral dust airway disease (MDAD) refers to deposition of inhaled dust around the small airways, with some associated fibrosis. This condition primarily affects respiratory bronchioles and sometimes alveolar ducts, causing increased fibrous tissue in the walls of the bronchioles with luminal narrowing, and is often accompanied by pigment deposition<sup>64</sup>. There is usually a chronic inflammatory response. The morphological features are distinguishable from respiratory bronchiolitis induced by tobacco smoke. This form of bronchiolar disease may occur with inhalation of a number of inorganic dusts, including asbestos, iron oxide, aluminum oxide, talc, mica, silica, silicate, and coal<sup>65</sup>. Abnormalities are observed in nonsmokers, but occur most commonly in heavily exposed workers who are also cigarette smokers, so that a synergistic role for

cigarette smoking appears likely<sup>66,67</sup>. The degree of fibrosis in the bronchiolar wall appears to be closely linked to local dust burden. This type of bronchiolar lesion appears to be a specific marker for mineral dust exposure. Little information is available regarding the pathogenesis of mineral dust airway disease. It has been suggested that the two factors involved are local dust accumulation and the inflammatory response to the dust. Among subjects exposed to mineral dusts, susceptibility to this bronchiolar lesion may be determined by the individual ability to clear these particles from the airways<sup>63</sup>. The inflammatory response induced by the dust probably leads to local production of fibrogenic factors involved in the morphogenesis of this lesion. Mineral dust bronchiolitis may be associated with an obstructive defect, although cigarette smoking with resultant emphysema have confounded the interpretation of some studies in this regard. Chest radiography and HRCT may demonstrate tiny ill-defined punctate opacities but little else is known regarding the clinical and radiological correlates of this bronchiolar disorder.

## THERAPEUTIC APPROACH

In most clinical settings, constrictive bronchiolitis tends to be progressive and poorly responsive to treatment with bronchodilators. Corticosteroids may be of benefit, mainly during the early stage of the disease before the development of irreversible structural changes<sup>6</sup>, as the progressive airflow limitation may result in respiratory failure and death. In cases of constrictive bronchiolitis secondary to rheumatoid arthritis, combination therapy with intravenous cyclophosphamide has been proposed<sup>68</sup>; the administration of etanercept (tumour necrosis factor [TNF]- $\alpha$  inhibitor)<sup>69</sup> and methotrexate has also been evaluated. Management of posttransplant BOS involves prevention of acute graft rejection in order to avert the occurrence of the syndrome, in combination with pharmacological intervention once it is diagnosed. There is evidence to suggest that augmentation of immunosuppression with early initiation of tacrolimus<sup>70,71</sup> and mycophenolate mofetil<sup>72</sup> or IL-2 receptor blockers<sup>73</sup> might reduce the incidence of acute rejection; however, this does not appear to prolong life after transplantation. Other strategies that have been proposed for the management of acute rejection are total lymphoid irradiation, extracorporeal photochemotherapy, ganciclovir prophylaxis and methotrexate, with variable results<sup>74</sup>. Use of statin medications has been associated with a reduced incidence of BOS

syndrome after lung transplantation<sup>75</sup>. In recent years, it has been shown that the newer macrolides (azithromycin) may have a beneficial effect in patients with BOS after lung transplantation<sup>76</sup>, with 35% of patients responding to azithromycin treatment with a mean increase in FEV1 of approximately 14%<sup>22</sup>. When all the medical treatments discussed above have no beneficial effect, and the FEV1 further deteriorates, patients should qualify for retransplantation. In a recent series, retransplantation for BOS has shown encouraging results, with a 62% survival after 5 yrs, mostly in patients undergoing retransplantation over 2 years after the first transplant<sup>77</sup>.

Symptomatic treatment of acute infectious bronchiolitis with supplemental oxygen and adequate hydration is usually necessary. Bronchodilators, antibiotics, antiviral agents, and corticosteroids are frequently used in management, although no role has been proven for them and few controlled clinical trials on their efficacy have been performed<sup>78,79,80</sup>. For treatment of bronchiolitis in infancy, early combined therapy with dexamethasone and epinephrine has recently shown promising results compared with either drug used alone<sup>81</sup>. Elevated levels of cysteinyl leukotrienes have been reported in viral infections, and in one study the LRA montelukast was shown to reduce respiratory symptoms after respiratory syncytial virus bronchiolitis<sup>82</sup>. Corticosteroids are often used empirically in progressive disease in an attempt to reduce the severity of OB. Mechanical ventilation is rarely required, but it may be necessary if progressive respiratory failure ensues<sup>83,84</sup>.

The optimal treatment for diffuse panbronchiolitis is unclear. Low-dose erythromycin (400-600 mg a day) is the preferred therapy and has shown some efficacy<sup>85</sup>. The beneficial effect of macrolides has been well established and is related to their ability to impair the production of proinflammatory cytokines, including IL-1 $\alpha$  and IL-8, rather than to their bactericidal effect<sup>86</sup>. Erythromycin impairs neutrophil chemotaxis, neutrophil superoxide production, and neutrophil-derived elastolytic activity, and it decreases the number of neutrophils in BAL fluid following challenge with gram-negative bacteria<sup>87</sup>. In addition, erythromycin may produce a reduction in mucus production<sup>11,88</sup>. Finally, erythromycin has been shown to reduce the circulating pool of T lymphocytes bearing HLA-DR, a marker of cellular activation. After at least 3 months of therapy, a reduction in the extent of small nodular opacities, the severity of 'perairways' thickening, and the extent of mucus plugging can be seen on HRCT scanning, with a corresponding significant improvement

in lung function<sup>11</sup>. Corticosteroids are commonly used in treatment regimens, although there is a lack of evidence supporting their efficacy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may have a role in controlling the bronchorrhoea associated with this disease by altering airway epithelial ion and water transport<sup>89</sup>, although no controlled trials with NSAIDs have been performed. The routine use of  $\beta$ -agonists or ipratropium bromide should be encouraged to promote mucociliary clearance and bronchodilation in patients with a component of reversible airway disease, and as a part of routine pulmonary toilet. In addition, treatment of coexisting sinus disease may help in the control of airway disease. Lung transplantation has been used in some patients, but there are reports of disease recurrence in the allograft of one patient<sup>90</sup>. The prognostic implications of follicular bronchiolitis are unclear. Treatment is generally directed to the underlying disease when such association is recognized. Patients with no identifiable underlying cause have generally been treated with bronchodilators and corticosteroids<sup>91</sup>. More recently, erythromycin therapy has been reported to be of benefit<sup>92</sup>. Smoking plays a major role in the pathogenesis of respiratory bronchiolitis, and smoking cessation has been associated with resolution of the symptoms and improvement in the radiological and pathophysiological abnormalities<sup>93</sup>. Corticosteroids may be required in refractory or recurrent cases, but smoking cessation should definitely be encouraged.

The treatment of patients exposed to NO<sub>2</sub> or other toxic gases or fumes should include observation in the hospital for 48 hours, followed by evaluation at weekly or biweekly intervals for 6 to 8 weeks. When dysfunction occurs, treatment with corticosteroids should be started immediately<sup>60</sup>. Corticosteroid therapy has been demonstrated to be useful in the management of both the acute phase (pulmonary oedema) and the late phase (OB)<sup>42</sup>. Corticosteroids should be continued for a minimum of 8 weeks, since relapses have been reported with the earlier cessation of therapy<sup>94</sup>. Bronchodilators are occasionally helpful, but antibiotics should be used only when clinically indicated, when they should be directed at a specific pathogen. If methaemoglobinaemia is present, methylene blue should be administered at a dose of 2 mg/kg intravenously, followed by doses titrated according to the concentration of methaemoglobin in the blood<sup>95</sup>. For patients in whom this diagnosis is suspected, and for whom open lung biopsy or general anaesthesia is planned, some have suggested that nitrous oxide not be used as an anesthetic because of concern that it might

lead to disease progression.

## REFERENCES

1. Müller NL, Miller RR. Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. *Radiology* 1995;196:3–12.
2. Franquet T, Stern EJ. Bronchiolar inflammatory diseases: high-resolution CT findings with histologic correlation. *Eur Radiol* 1999;9:1290–303.
3. Takahashi M, Murata K, Takazakura R, et al. Bronchiolar disease: spectrum and radiologic findings. *Eur J Radiol* 2000;35:15–29.
4. Hogg JC. Bronchiolitis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1993;14:733–40.
5. McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1–19.
6. Schwarz IM, King ET Jr. Bronchiolitis. In: *Interstitial Lung Disease*, 4<sup>th</sup> edition. 2003, pp. 787–817.
7. Lazarus CS. Disorders of the Intrathoracic Airways. In: Mason J, Robert, V, Courtney Broaddus, John F. Murray, Jay A. Nadel (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*, 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 1295–304.
8. Ryu HJ, Myers LJ, Swensen JS. Bronchiolar Disorders. *State of the Art. Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1277–92.
9. King TE Jr. Overview of bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:607–610.
10. Colby TV. Bronchiolitis: pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998;109:101–9.
11. Poletti V, Casoni G, Zompatori M, Chilosi M. Bronchiolitis. Costabel U, du Bois RM, Egan JJ (eds): *Diffuse Parenchymal Lung Disease. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2007, vol 36, pp 292–306.*
12. Isabela C, Silva S, Müller LN. Bronchiolitis. In Nestor L. Müller, C. Isabela, S. Silva (eds), *Imaging of the chest. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008, pp. 1071–95.*
13. Hansell DM. HRCT of obliterative bronchiolitis and other small airways disease. *Semin Roentgenol* 2001;36:51–65.
14. Lucidarme O, Grenier PA, Cadi M, et al. Evaluation of air trapping at CT: comparison of continuous- versus suspended-expiration CT techniques. *Radiology* 2000;216:768–72.
15. Markopoulou KD, Cool CD, Elliott TL, et al. Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinicopathological correlation. *Eur Respir J* 2002;19:20–30.
16. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182–85.
17. Wells AU, du Bois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med* 1993;14:655–66.
18. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(3): 297–310.
19. Poletti V, Casoni G, Zompatori M, Carloni A, Chilosi M. Obliterative Bronchiolitis: Classification, Causes and Overview. In *Interstitial Pulmonary and Bronchiolar Disorders*. 2008. p. 525–42.
20. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung

- transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:440-4.
21. Verleden MG, Dupont LJ, Vanaudenarede MB, Vos R, Van Raemdonck ME. Obliterative Bronchiolitis Following Lung or Heart-Lung Transplantation. In *Interstitial Pulmonary and Bronchiolar Disorders* 2008 pp. 543-57.
  22. Verleden GM, Fisher AJ, Boehler A, Estenne M. Bronchiolitis obliterans syndrome. In: *Lung Transplantation. ERS Monographs* 2009, pp 197-211.
  23. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(6):772-5.
  24. Brown MJ, English J, Muller NL. Bronchiolitis obliterans due to neuroendocrine hyperplasia: high-resolution CT-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1561-2.
  25. Miller RR, Muller NL. Neuroendocrine cell hyperplasia and obliterative bronchiolitis in patients with peripheral carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 1995;19:653-8.
  26. Hasegawa Y, Shimokata K, Ichijima S, et al. Constrictive bronchiolitis obliterans and paraneoplastic pemphigus. *Eur Respir J* 1999;13:934-7.
  27. Colby TV, Camus P. Pathology of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *Eur Respir Mon* 2007;39:199-207.
  28. Wang JS, Tseng HH, Lai RS, Hsu HK, Ger LP. Sauropus androgynus-constrictive obliterative bronchitis/bronchiolitis: histopathological study of pneumonectomy and biopsy specimens with emphasis on the inflammatory process and disease progression. *Histopathology* 2000;37:402-10.
  29. Boehler A, Vogt P, Speich R, Weder W, Russi EW. Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine. *Eur Respir J* 1996;9:1317-9.
  30. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, et al. The mechanism of respiratory involvement in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;340:1406-10.
  31. Myers J, Colby T. Pathological manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:611-22.
  32. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Paré PD. Disease of the airways. In Fraser RS, Colman N, Moller NL, Part PD (eds), *Synopsis of Diseases of the Chest*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 627-713.
  33. Kraft M, Mortenson RL, Colby TV, Newman L, Waldron JA Jr, King TE Jr. Cryptogenic constrictive bronchiolitis: a clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1093-101.
  34. David A, Lynch, MD. Imaging of Small Airways Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2008;29:165-79.
  35. Visscher WD, Myers LJ. Bronchiolitis. The Pathologist's Perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006;Vol 3:41-7.
  36. Andersen P. Pathogenesis of lower respiratory tract infections due to Chlamydia, Mycoplasma, Legionella and viruses. *Thorax* 1998;53:302-7.
  37. Poletti V, Chilosi M, Zompatori M. Bronchiolitis; in Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds): *Respiratory Medicine*. Philadelphia, Saunders, 2003, vol 2, pp 1526-39.
  38. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1055-61.
  39. Mcnamara PS, Syth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *Br Med Bull* 2002;61:13-28.
  40. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
  41. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *RadioGraphics* 2002;22: S137-S149.
  42. King ET, Kinder WB. Bronchiolitis. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fourth Edition*, 2008 pp. 887-911.
  43. Pipavath JS, Lynch AD, Cool C, Brown KK, Newell DJ. Radiologic and Pathologic Features of Bronchiolitis. *AJR* 2005;185:354-63.
  44. Collins J, Blankenbaker D, Stern EJ. CT patterns of bronchiolar disease: what is "tree-in-bud"? *Am J Roentgenol* 1998;171:365-70.
  45. Marti-Bonmati L, Ruiz Perales F, Catala F, et al. CT findings in Swyer-James syndrome. *Radiology* 1989;172(2):477-80.
  46. Pipavath NJS, Stern JE. Imaging of Small Airway Disease (SAD) in Imaging of Airway Diseases, *Radiologic Clinics of North America* 2009;47:307-16.
  47. Fitzgerald JE, King TE Jr, Lynch DA, Tuder RM, Schwarz MI. Diffuse panbronchiolitis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:497-503.
  48. Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al. Diffuse panbronchiolitis: correlation of high-resolution CT and pathologic findings. *Radiology* 1992;184(3):779-85.
  49. Oda H, Kadota J, Kohno S, Hara K. Leukotriene B4 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis. *Chest* 1995;108:116-22.
  50. Pipavath SJ, Lynch DA, Cool C, Brown KK, Newell JD. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *Am J Roentgenol* 2005;185:354-63.
  51. Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, et al. Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1459-62.
  52. Keicho N, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med* 2002;119:31.
  53. Elkin SL, Nicholson AG, du Bois RM. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:387-97.
  54. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein ALA. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002;26:647-53.
  55. Hansell DM, Nicholson AG. Smoking-related diffuse parenchymal lung disease: HRCT-pathologic correlation. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(4):377-92.
  56. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Müller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the

- same disease process? *Am J Roentgenol* 1999;173:1617–22.
57. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1658–65.
  58. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985;16:700–6.
  59. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, Nicholson AG, Flint JA, Muller NL. Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histologic findings. *Radiology* 1999;212:637–42.
  60. Douglas WW, Norman G, Hepper G, et al. Silo-filler's disease. *Mayo Clin Proc* 1989;64:291–304.
  61. Scott EG, Hunt WB Jr. Silo filler's disease. *Chest* 1973;63(5):701–6.
  62. Rigner KG, Swensson A. Late prognosis of nitrous fume poisoning and follow-up study. *Acta Med Scand* 1961;170:291–9.
  63. Churg A. Mineral dust induced bronchiolitis. In: Epler GR, editor. *Diseases of the bronchioles*. New York: Raven Press, Ltd.; 1994, p. 27–41.
  64. Churg A. Small airways disease associated with mineral dust exposure. *Sem Respir Med* 1992;13:140–5.
  65. Churg A, Wright JL, Wiggs B, et al. Small airways disease and mineral dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:139–43.
  66. Begin R, Boileau R, Peloquin S. Asbestos exposure, cigarette smoking, and airflow limitation in long-term Canadian chrysotile miners and millers. *Am J Indust Med* 1987;11:55–66.
  67. Wright JL, Tron V, Wiggs B, Churg A. Cigarette smoke potentiates asbestos-induced airflow abnormalities. *Exp Lung Res* 1988;14:537–48.
  68. Van de Laar MA, Westerman CJ, Wagenaar SS, Dinant HJ. Beneficial effect of intravenous cyclophosphamide and oral prednisone on D-penicillamine-associated bronchiolitis obliterans. *Arthritis Rheum* 1985;28:93–7.
  69. Cortot AB, Cottin V, Miossec P, et al. Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med* 2005;99:511–4.
  70. Gerbase MW, Spiliopoulos A, Fathi M, et al. Low doses of mycophenolate mofetil with low doses of tacrolimus prevent acute rejection and long-term function loss after lung transplantation. *Transplant Proceedings* 2001;33:2146–7.
  71. Onsager DR, Canver CC, Jahania MS, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:448–55.
  72. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:998–1003.
  73. Garrity ER, Villanueva J, Bhorade SM, et al. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation* 2001;71:773–7.
  74. Verleden GM, Bankier A, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: diagnosis and treatment. In: Verleden GM, Van Raemdonck D, Lerut T, Demedts M, eds. *Surgery for Non-neoplastic Disorders of the Chest: a Clinical Update*. *Eur Respir Mon* 2004;29:19–43.
  75. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, McCurry KR, Duncan SR. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1271–78.
  76. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, et al. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85:36–41.
  77. Strueber M, Fischer S, Gottlieb J, et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:407–12.
  78. Friis B, Andersen P, Brene E, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984;59:1038–45.
  79. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, et al. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991;118:807–11.
  80. Caramia G, Palazzini E. Efficacy of ribavirin aerosol treatment for respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *J Int Med Res* 1987;15:227–33.
  81. Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. Epinephrine and Dexamethasone in Children with Bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009;360:2079–89.
  82. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379–83.
  83. Wohl MEB, Chernick V. Bronchiolitis: state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:759–81.
  84. Ellis EF. Therapy of acute bronchiolitis. *Pediatr Res* 1977;11:263–4.
  85. Poletti V, Casoni G, Chilosi M, Zompatori M. Diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J* 2006;28: 862–71.
  86. Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(1):12–20.
  87. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 2008;117(3):393–405.
  88. Kudoh S. Erythromycin treatment in diffuse panbronchiolitis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:116–21.
  89. Tamaoki J, Chiyotani A, Kobayashi K, Sakai N, Kanemura T, Takizawa T. Effect of indomethacin on bronchorrhea in patients with chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis, or bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):548–52.
  90. Baz MA, Kussin PS, Trigt PV, et al. Recurrence of diffuse panbronchiolitis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:895–8.
  91. Romero S, Barroso E, Gil J, et al. Follicular bronchiolitis: clinical and pathologic findings in six patients. *Lung* 2003;181:309–19.
  92. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Toyoshima M, Chida K, Iwata M. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1531–6.
  93. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(6):643–50.
  94. Horvath EP, Colico DGA, Barbee RA, Dickie HA. Nitrogen dioxide-induced pulmonary disease. *J Occup Med* 1978;20:103–10.
  95. do Nascimento TS, Pereira RO, de Mello HL, Costa J. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58(6):657–64.