

**Małgorzata Bartosiewicz¹, Izabela Siemion-Szcześniak¹, Małgorzata Sobiecka¹, Dorota Wyrostkiewicz¹
Piotr Radwan-Röhrenscheff¹, Katarzyna Lewandowska¹, Renata Langfort², Karina Oniszh³,
Monika Franczuk⁴, Jan Kuś¹**

¹I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Kuś

²Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: dr n. med. R. Langfort

³Zakład Radiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: lek. med. I. Bestry

⁴Zakład Fizjopatologii Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: dr hab. n. med. S. Wesolowski

Zmiany śródmiąższowe w płucach u chorych na zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe — prezentacja trzech przypadków

Interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis — report of three cases

Praca nie była finansowana

Abstract

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are connective tissue diseases (CTD) characterized by proximal muscle weakness along with changes in various internal organs, with the lungs most frequently involved. Presentation of the disease in the lungs comprises diffuse alveolar haemorrhage due to vasculitis and interstitial lung disease (ILD), which is the most frequent manifestation of CTD in the lungs and worsens the outcome and prognosis. The mechanisms involved in the ILD are not fully known, but the role of autoimmune response is unquestioned. No relationship between the severity of CTD and the changes in the lungs was observed. ILD may present at any time in the course of CTD, sometimes before the signs and symptoms of myositis occur. The more accurate imaging methods are, the more frequently changes in the lungs are detected. High resolution computed tomography (HRCT) is a gold standard in ILD imaging. Treatment of PM/DM-related ILD relays on systemic glucocorticosteroids as the first choice drugs. We present three cases of PM/DM-related ILD in middle-aged men, with a different clinical and radiological presentation. In all cases, apart from imaging (plain X-ray and HRCT of the chest) and pulmonary function tests, histological evaluation of lung changes was performed. In two cases non-specific interstitial pneumonitis (NSIP) was diagnosed, and in the third — organizing pneumonia along with sarcoid changes in the lymph nodes. Because of decreased pulmonary function all patients were treated with systemic corticosteroids and two of them additionally with azathioprine or cyclophosphamide, and the outcome was good in all of them.

Key words: polymyositis, dermatomyositis, interstitial lung disease, connective tissue disease

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 556–566

Streszczenie

Zapalenia wielomięśniowe (PM) i skórno-mięśniowe (DM) należą do układowych chorób tkanki łącznej charakteryzujących się osłabieniem siły mięśni proksymalnych oraz zajęciem różnych narządów wewnętrznych, w tym często płuc. Do zmian płucnych w przebiegu PM/DM należą: zapalenia naczyń z rozlanym krwawieniem pęcherzykowym oraz choroba śródmiąższowa płuc (ILD),

Adres do korespondencji: lek. med. Małgorzata Bartosiewicz, I Klinika Chorób Płuc, IGiChP, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: 22 431 21 43, faks: 22 431 21 47, e-mail: m.bartosiewicz@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 9.07.2013 r.

Copyright © 2013 PTChP

ISSN 0867–7077

która jest najczęstszą płucną manifestacją PM/DM, a jej występowanie znacznie pogarsza przebieg choroby i rokowanie. Patogeneza zmian śródmiąższowych w płucach nie jest dokładnie znana, wiadomo że dużą rolę w jej etiologii odgrywają mechanizmy autoimmunologiczne. Nie zaobserwowano związku między ciężkością choroby układowej tkanki łącznej a wystąpieniem zmian w płucach. Choroba śródmiąższowa płuc może się ujawnić w każdym momencie trwania choroby zapalnej mięśni, czasami wyprzedza jej objawy i rozpoznanie. Częstość wykrywania zmian śródmiąższowych w płucach zwiększa się wraz z czułością zastosowanych metod diagnostycznych — „złotym standardem” jest tomografia komputerowa płuc o wysokiej rozdzielczości. Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu PM/DM są glikokortykosteroidy. W niniejszym artykule przedstawiono przypadki 3 mężczyzn w średnim wieku, chorych na PM/DM, z towarzyszącymi zmianami śródmiąższowymi w płucach, każdy o innym przebiegu klinicznym i obrazie zmian radiologicznych. U wszystkich chorych wykonano badania obrazowe (radiogram i tomografię komputerową klatki piersiowej) oraz czynnościowe układu oddechowego. U wszystkich pacjentów charakter zmian płucnych potwierdzono badaniem histologicznym. U dwóch chorych rozpoznano niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, u jednego — organizujące się zapalenie płuc z odczynem sarkoidalnym w okolicznych węzłach chłonnych. Z powodu zaburzeń w badaniach czynnościowych płuc, wszyscy pacjenci leczeni byli prednizonem, u dwóch chorych dodatkowo wdrożono leczenie azatiopryną lub cyclofosfamidem z dobrym efektem.

Słowa kluczowe: zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe, choroba śródmiąższowa płuc, choroba układowa tkanki łącznej

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 556–566

Wstęp

Zapalenia wielomięśniowe (PM, *polymyositis*) i skórno-mięśniowe (DM, *dermatomyositis*) należą do miopatii zapalnych — układowych chorób tkanki łącznej charakteryzujących się osłabieniem siły mięśni proksymalnych oraz zajęciem różnych narządów wewnętrznych, w tym często płuc. Chorzy skarżą się na osłabienie mięśni utrudniające wchodzenie po schodach, wstawanie z pozycji siedzącej, unoszenie ramion, bóle mięśni, często z towarzyszącymi objawami ogólnymi — gorączką, zespołem Raynauda, zapaleniem stawów. Częstość występowania PM/DM wynosi 2–10/1 mln/rok [1], chorują zarówno dzieci, jak i dorośli, najczęściej w wieku 50–70 lat [2]. Objawami płucnymi PM/DM są zapalenie naczyń z rozlanym krwawieniem pęcherzykowym oraz choroba śródmiąższowa płuc (ILD, *interstitial lung disease*). Inne zmiany płucne rozpoznawane w przebiegu PM/DM to aspiracyjne i polekowe zapalenia płuc, zakażenia, nowotwory złośliwe. Rzadkim zjawiskiem u chorych na PM/DM jest samoistna odma podskórna i odma śródpiersiowa [3]. Choroba śródmiąższowa płuc jest najczęstszą płucną manifestacją PM/DM, a jej występowanie znacznie pogarsza przebieg choroby i rokowanie. Na podstawie danych klinicznych, zmian w klasycznym radiogramie klatki piersiowej oraz wyników badań czynnościowych układu oddechowego można ją stwierdzić u 5–46% chorych [4, 5], na podstawie zmian w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) zmiany śródmiąższowe w płucach są wykrywane nawet u ponad 70% chorych [6]. Nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w częstości

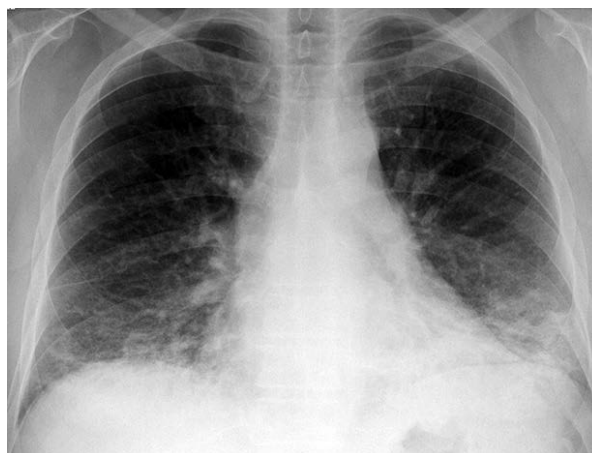
występowania ILD u chorych na PM i DM [7], ale w DM przebieg choroby śródmiąższowej płuc jest zwykle cięższy niż w PM, wiąże się z gorszym rokowaniem i odpowiedzią na leczenie. Etiologia i patogeneza zmian śródmiąższowych w płucach w przebiegu miopatii zapalnych nie są znane. Przypuszcza się, że do ich rozwoju mogą przyczynić się zakażenia (bakteryjne i wirusowe — wirus Epsteina-Baara, CMV, WZW typu C), leki, substancje chemiczne, mechanizmy immunologiczne (komórkowe i humoralne) i czynniki hormonalne [2, 8]. Przebieg kliniczny choroby śródmiąższowej płuc w chorobach zapalnych mięśni jest bardzo różnorodny, od procesów bezobjawowych, w których rozpoznanie choroby postawiono na podstawie zmian w badaniach obrazowych i wyników badań czynnościowych, do procesów o przebiegu ostrym i podostrym z niekorzystnym rokowaniem.

Poniżej przedstawiono 3 przypadki zmian śródmiąższowych w płucach u chorych na PM/DM, każdy o innym przebiegu klinicznym i obrazie zmian radiologicznych.

Przypadek 1

Pięćdziesięcioczeroletni mężczyzna chory na cukrzycę typu 2 i niedoczynność tarczycy, leczony z tego powodu doustnymi lekami hipoglikemizującymi i substytucyjnie hormonami tarczycy, został przyjęty do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiCHP) w czerwcu 2012 r. w celu diagnostyki zmian rozsianych w płucach. W wywiadzie — stany podgorączkowe z okresowym wzrostem temperatury powyżej 38°C, suchy, napadowy kaszel, postępujące ogólne osłabienie i duszność wysiłkowa. Dolegliwości rozpoczęły

się około 2 miesiące przed przyjęciem do IGiCHP. Początkowo rozpoznawano zapalenie oskrzeli. Ambulatoryjnie chory był leczony antybiotykami, bez poprawy, a następnie na początku czerwca 2012 r. hospitalizowany w rejonowym oddziale internistycznym. W badaniach laboratoryjnych z tego okresu stwierdzono leukocytozę ($15,5 \text{ tys./mm}^3$, norma $4,23\text{--}9,07 \text{ tys./mm}^3$) oraz niewielki wzrost białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) — 21 mg/l (norma $< 10 \text{ mg/l}$). W radiogramie klatki piersiowej uwidoczono obustronne zagęszczenia miąższowe, a w tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej zagęszczenia interpretowane przez radiologa jako zapalno-niedodmowe, zlokalizowane w przypadkowych partiach obu płuc, szerzące się wzdłuż pęczków naczyniowo-oskrzelowych, zlewające się w segmentach 9 obu płuc oraz niewielkie obszary matowej szyby. Umiarkowanie powiększone były węzły chłonne śródpiersia oraz obu wnęk. W trakcie hospitalizacji w szpitalu rejonowym kontynuowano antybiotykoterapię (amoksycylina z kwasem klawulanowym, ceftriakson, klarytromycyna, metronidazol), uzyskując jedynie ustąpienie gorączki. W posiewach krwi i płwociny nie wyhodowano drobnoustrojów chorobotwórczych. W celu dalszej diagnostyki pacjent został przyjęty do I Kliniki Chorób Płuc IGiCHP. Przy przyjęciu chory był w dobrym stanie klinicznym, bez gorączki, zgłaszał utrzymujący się suchy, męczący kaszel, pogorszenie wydolności wysiłkowej, osłabienie, utratę apetytu (schudł ok. 10 kg przez 3 miesiące), bóle mięśni obręczy biodrowej i barkowej, stawów rąk, nadgarstkowych, kolanowych i biodrowych. Osluchiowaniem płuc stwierdzano obustronnie trzeszczenia u podstawy płuc, w badaniach laboratoryjnych podwyższone były wykładniki stanu zapalnego — leukocytoza $11,7 \text{ tys./mm}^3$ ze zwiększonym do 84% odsetkiem granulocytów obojętnochłonnych, przyspieszony do 73 mm/h odczyn sedymentacji erytrocytów (OB, odczyn Biernackiego), CRP 46 mg/l . W badaniach biochemicznych zwracało uwagę bardzo wysokie stężenie kinazy kreatynowej (CK) 1334 j/l (norma $55\text{--}170 \text{ j/l}$) i nieco podwyższone stężenie enzymów wątrobowych ALAT (aminotransferazy alaninowej) 84 j/l (norma $21\text{--}72 \text{ j/l}$) i AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) 114 j/l (norma $17\text{--}59 \text{ j/l}$). W surowicy krwi stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *antinuclear antibodies*) w mianie 1280 z wysoko pozytywnymi przeciwciałami anty Ro-52. W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej wykonanym przy przyjęciu do Instytutu uwidoczono zmiany śródmiąższowe o charakterze plamistym



Rycina 1. RTG klatki piersiowej — płuca o zmniejszonej objętości z rozszanymi, nieregularnymi, pasmowatymi zagęszczeniami w polach dolnych

Figure 1. Chest X-ray — lung volume loss; disseminated, irregular, linear opacities within lower lung zones



Rycina 2. HRCT płuc — w polach dolnych rozszane ogniska matowej szyby, niewielkie zagęszczenia miąższowe i zmiany siateczkowate z rozstrzeniami oskrzeli z pociągania, z zaoszczędzeniem wąskiej strefy podopłucnowej

Figure 2. HRCT — disseminated ground-glass opacities, small consolidations and reticulation with traction bronchiectases sparing narrow subpleural zone

i pasmowatym zlokalizowane głównie w polach dolnych płuc (ryc. 1), a w HRCT potwierdzono obecność zmian rozszanych zlokalizowanych symetrycznie, pod postacią ognisk matowej szyby w polach dolnych z niewielkimi zagęszczeniami miąższowymi oraz zmian siateczkowatych z obecnością rozstrzeni oskrzeli z pociągania — obraz radiologiczny wskazywał na śródmiąższowe włóknienie płuc, najbardziej prawdopodobne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP, *non-specific interstitial pneumonia*) (ryc. 2). W badaniach czynnościowych płuc obecne były

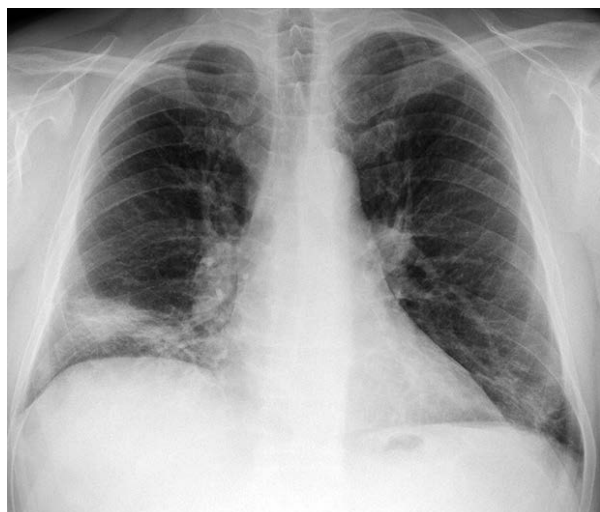
cechy restrykcji z obniżeniem całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*) do 66% wartości należnej oraz upośledzeniem zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, *diffusing capacity for carbon monoxide*) do 45% wartości należnej. W teście 6-minutowego marszu chory przebył dystans 392 m bez spadku saturacji (94% na początku i końcu testu), ale z bardzo silnym uczuciem zmęczenia po zakończeniu badania. W ECHO serca (echokardiografia serca) nie wykazano zaburzeń kurczliwości ani cech nadciśnienia płucnego. W badaniu bronchoskopowym nie uwidoczniono nieprawidłowości, a w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF, *bronchoalveolar lavage fluid*) limfocyty stanowiły 29%, granulocyty kwasochłonne 6,2%. W celu uzyskania rozpoznania histologicznego choroby, pacjenta zakwalifikowano do otwartej biopsji płuca. Do badania pobrano fragment płata dolnego płuca prawego. W wycinkach z mięszu płuca uwidoczniono rozlane, jednoczasowe, aktywne zmiany zapalne z odwracalnym włóknieniem, z ogniskami organizującego się zapalenia płuc — obraz histologiczny najbardziej wskazywał na komórkową postać NSIP. W trakcie hospitalizacji w wysokospecjalistycznym ośrodku reumatologicznym, na podstawie objawów klinicznych, podwyższonych wartości enzymów mięśniowych i wykładników stanu zapalnego, podwyższonego miana ANA z obecnymi przeciwciałami anty Ro i przeciwciałami anty EJ (syntetaza glicylo-tRNA) rozpoznano zapalenie skórno-mięśniowe. W badaniu histologicznym zmiany o charakterystycznej lokalizacji i dominacji patologii naczyniowej sugerowały rozpoznanie DM.

Ostatecznie rozpoznano więc niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc w przebiegu DM i wdrożono leczenia prednizonem w dawce początkowej 1 mg/kg mc. Po kilku tygodniach leczenia zaobserwowano poprawę kliniczną — chory przestał gorączkować, zmniejszyły się bóle mięśni, poprawiła wydolność wysiłkowa. W badaniach laboratoryjnych normalizacji uległy wskaźniki stanu zapalnego (OB i CRP) oraz wyraźnie zmniejszyło się stężenie CK (212 j./l.) W kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono jednak istotnych zmian w porównaniu z badaniem pierwszym, wyniki badań czynnościowych płuc również były porównywalne z poprzednimi. Zdecydowano o redukcji dawki prednizonu do 0,5 mg/kg mc. i wdrożeniu leczenia azatiopryną w dawce 2 mg/kg mc. Po 6 miesiącach leczenia skojarzonego prednizonem i azatiopryną, z powodu nawrotu gorączki do 39°C, pogorszenia wydolności wy-

siłkowej, wzrostu CK, progresji radiologicznej oraz utrzymywania się zaburzeń w badaniach czynnościowych, odstawiono azatioprynę i rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem w dawce 2 mg/kg mc. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych po 2 tygodniach stężenie CK uległo normalizacji, poprawiła się tolerancja wysiłku, chory przestał gorączkować. Kompleksowa ocena skuteczności terapii zostanie przeprowadzona po 3 miesiącach leczenia.

Przypadek 2

Pięćdziesięcioletni mężczyzna pozostający pod opieką I Kliniki Chorób Płuc od 10 lat, hospitalizowany był po raz pierwszy w IGIChP w 2003 r. z powodu podejrzenia sarkoidozy, które wysunięto na podstawie objawów klinicznych (w wywiadzie gorączka i uogólnione bóle stawowe) oraz wyniku badania radiologicznego klatki piersiowej, w którym stwierdzono poszerzenie obu wnęk płucnych oraz rozsiane zmiany drobnoguzkowe w mięszu obu płuc. W tomografii komputerowej klatki piersiowej potwierdzono obecność powiększonych węzłów chłonnych wnęk i śródpiersia oraz rozsianych zmian drobnoguzkowych położonych w mięszu płuc i częściowo podopłucnowo. Uwidoczniono również, u podstawy płuca prawego, niewielkie ogniska mlecznej szyby, nieregularne zagęszczenia miąższowe oraz odcinkowe pogrubienie przegród wewnątrzrazikowych. Wobec braku rozpoznania z wycinków błony śluzowej oskrzeli pobranych podczas bronchoskopii oraz nietypowego dla sarkoidozy obrazu radiologicznego, zdecydowano o konieczności wykonania mediastinoskopii celem uzyskania potwierdzenia histologicznego rozpoznania choroby. W badaniu histologicznym fragmentów 2 węzłów chłonnych śródpiersia stwierdzono obecność ziarninaków nabłonkowato- i olbrzymiomórkowych, całkowicie zacierających strukturę budowy węzłów chłonnych. Parametry badań czynnościowych płuc były prawidłowe, w teście 6-minutowego marszu nie stwierdzono desaturacji przy dystansie 572 m. Na podstawie całości wykonanych badań rozpoznano sarkoidozę w stadium II i z uwagi na prawidłowe wyniki badań czynnościowych pacjenta pozostawiono w obserwacji, bez wdrażania leczenia. Podczas badań kontrolnych wykonanych po 3 miesiącach stwierdzono częściową regresję zmian węzłowych w RTG klatki piersiowej, wyniki badań czynnościowych płuc nadal były prawidłowe. W lutym 2004 r. pojawiła się gorączka do 39°C, duszność wysiłkowa połączona z ogólnym



Rycina 3. RTG klatki piersiowej — nad uniesioną prawą kopułą przepony ognisko zlewających się pasmowatych zagęszczeń, pasmowate zagęszczenia w dole płuca lewego; węzły poszerzone

Figure 3. Chest X-ray — focus of confluent linear opacities over elevated right hemidiaphragm, linear opacities in the left lower zone; hilar enlargement

osłabieniem i uogólnionymi dolegliwościami bólowymi stawów, bez poprawy po ambulatoryjnym leczeniu antybiotykami. Chory został przyjęty w trybie pilnym do I Kliniki Chorób Płuc. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono częściową regresję zmian węzłowych oraz progresję zmian rozsianych w płucach (ryc. 3). W HRCT potwierdzono progresję zmian płucnych — uwidoczniło się w polach środkowych i dolnych płuc rozsiane ogniska matowej szyby i zmiany siateczkowate dominujące w płucu prawym (ryc. 4). W ECHO serca nie stwierdzono cech nadciśnienia płucnego. W badaniach laboratoryjnych przy przyjęciu do Kliniki leukocytoza i CRP były prawidłowe, OB przyspieszone do 35 mm/h. W badaniach czynnościowych płuc stwierdzono cechy restrykcji (TLC — 67% wartości normalnej) ze znacznym upośledzeniem DLCO (44% wartości normalnej). W BALF limfocyty stanowiły 5,8%, eozynofile 15%, dominowały natomiast neutrofile, które stanowiły 61% wszystkich komórek. Wobec niejasnego charakteru zmian stwierdzanych w badaniach obrazowych, ujemnych posiewów bakteriologicznych krwi, płwociny, wydzieliny oskrzelowej i braku poprawy po szerokospektralnej antybiotykoterapii, zdecydowano o wykonaniu biopsji otwartej płuca prawego. W badaniu histologicznym wycinków z płuca stwierdzono obraz mogący odpowiadać organizującemu się zapaleniu płuc z małymi ziarninami olbrzymiokomórkowymi z towarzyszącym ziarniniakowym



Rycina 4. HRCT płuc — w polach środkowych i dolnych rozsiane ogniska matowej szyby i zmiany siateczkowate dominujące w płucu prawym

Figure 4. HRCT — disseminated foci of ground-glass opacities and reticulation in middle and lower lung zones, predominantly within the right lung

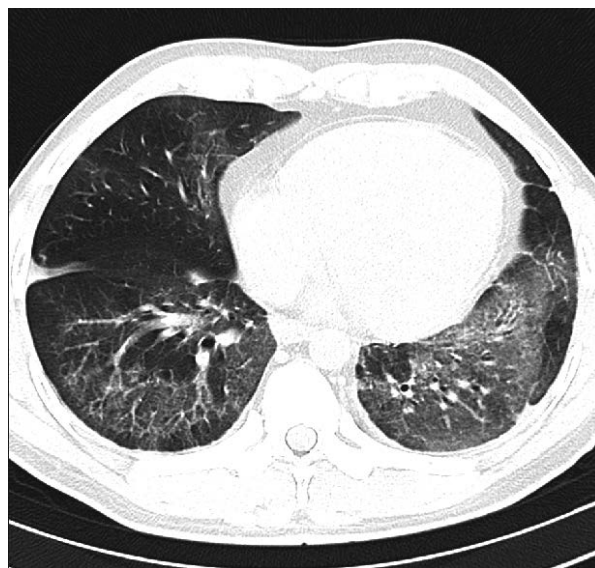
odczynem zapalnym w pobranym jednocześnie węzle chłonnym śródpiersia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono również podwyższone stężenia transaminaz (AlAT 244 j./l, AspAT 254 j./l), CK do 3386 j./l oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych ANA o drobnoziarnistym typie świecenia i mianie 160 oraz przeciwciał Ro i La. W badaniu neurologicznym stwierdzono cechy miopatii proksymalnej — zdecydowano o pobraniu wycinka z mięśnia do badania histologicznego, na podstawie którego, w korelacji z objawami klinicznymi oraz wynikami badań immunologicznych, potwierdzono rozpoznanie zapalenia wielomięśniowego. Na podstawie przebiegu klinicznego oraz całości wykonanych badań dodatkowych (laboratoryjnych, obrazowych, czynnościowych, immunologicznych, histopatologicznych) rozpoznano organizujące się zapalenie płuc z odczynem sarkoidalnym w węzłach chłonnych w przebiegu PM. Z uwagi na ciężki stan chorego gorączkującego cały czas do 39°C, wzrost laboratoryjnych markerów stanu zapalnego (leukocytoza 17,6 tys./mm³ ze zwiększonym do 84% odsetkiem granulocytów obojętnochłonnych), znaczne pogorszenie wyników badań czynnościowych układu oddechowego, po otrzymaniu wyniku badania histologicznego sugerującego rozpoznanie organizującego się zapalenia płuc z odczynem sarkoidalnym w węzłach chłonnych, wdrożono leczenie metylprednizolonem w pulsach przez 3 dni, a następnie prednizonem w dawce 1 mg/kg mc. ze stopniową poprawą stanu chorego i ustąpieniem gorączki. W trakcie leczenia glikokortykosteroidami (GKS)

stan pacjenta stopniowo się poprawiał, zmniejszały się cechy miopatii proksymalnej, obniżeniu uległo stężenie transaminaz oraz CK, a w kontrolnym radiogramie klatki piersiowej stwierdzono częściową regresję zagęszczeń miąższowych w polach dolnych obu płuc. Po 6 miesiącach leczenia prednizonem w dawkach stopniowo redukowanych, stężenia transaminaz i CK były już prawidłowe, OB, CRP i leukocytoza w normie, w badaniach czynnościowych płuc nie stwierdzano cech restrykcji, a DLCO wynosiło 73% wartości należnej. W teście 6-minutowego marszu przy dystansie 665 m nie obserwowano desaturacji. Przez kolejne lata chory regularnie zgłaszał się do Kliniki na badania kontrolne. Ze względu na tendencję do nawrotu objawów choroby śródmiąższowej płuc po odstawieniu sterydoterapii (2007 r.), zdecydowano o utrzymaniu na stałe leczenia prednizonem. Po 10 latach od chwili wdrożenia kortykoterapii pacjent nadal przyjmuje Encorton w dawce 5 mg/dobę, czuje się bardzo dobrze, nie zgłasza dolegliwości z zakresu układu oddechowego, neguje osłabienie i bóle mięśniowe. Wyniki badań laboratoryjnych pozostają w granicach normy, parametry badań czynnościowych układu oddechowego są prawidłowe.

Przypadek 3

Trzydziestoletni mężczyzna, bez istotnych obciążeń internistycznych, został przyjęty do I Kliniki Chorób Płuc w listopadzie 2011 r. z powodu rozpoznanej na podstawie obrazu radiologicznego oraz wyniku badania histologicznego materiału biopsyjnego płuc (pobranego metodą wideotorakoskopii) choroby śródmiąższowej płuc, w celu ukończenia diagnostyki i ustalenia wskazań do leczenia immunosupresyjnego.

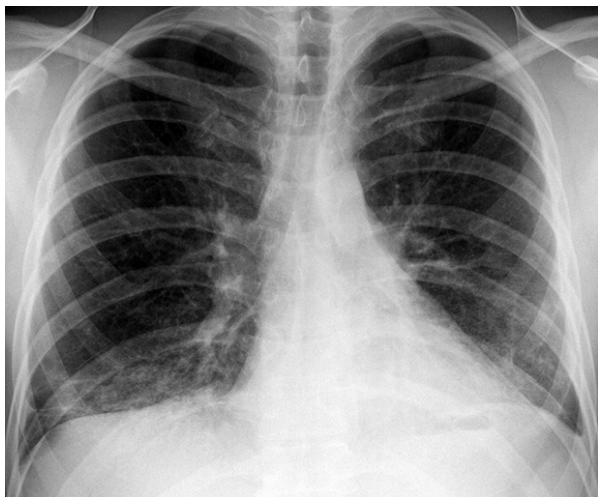
W wywiadzie duszność wysiłkowa, suchy kaszel, ograniczenie wydolności wysiłkowej, ogólne osłabienie, chudnięcie. Dolegliwości rozpoczęły się około 6 miesięcy przed przyjęciem do IGIChP. Od początku choroby pacjent zauważył również zmiany na dłoniach o typie zaczerwienienia i hiperkeratozy za złuszczeniem naskórka i pękaniem skóry. Nie gorączkował, nie zgłaszał dolegliwości bólowych stawów i mięśni. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej wykonanym kilka miesięcy przed przyjęciem do IGIChP (maj 2011 r.) uwidoczono obustronnie w polach dolnych, z przewagą po stronie lewej, nieregularne drobno-plamiste zagęszczenia miąższowe, a w HRCT płuc stwierdzono w obu płatach dolnych i dolnych częściach płatów górnych rozległe obszary matowej szyby i zmiany siateczkowate z drob-



Rycina 5. HRCT płuc — obustronnie w polach dolnych widoczne obszary matowej szyby i zmiany siateczkowate z drobnymi rozstrzeniami oskrzeli, zaoszczędzające wąską strefę podopłucnową

Figure 5. HRCT — areas of ground-glass opacity and reticulation within lower lung zones bilaterally with tiny traction bronchiectases, sparing narrow subpleural zone

nymi rozstrzeniami oskrzeli, z zaoszczędzeniem wąskiej strefy podopłucnowej (ryc. 5). Pacjent został zakwalifikowany do biopsji otwartej płuca. Zabieg wykonano na początku sierpnia 2011 r. Do badania pobrano wycinki z płata górnego. Na podstawie badania histologicznego materiału biopsyjnego rozpoznano zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*). W celu ustalenia dalszego postępowania chorego skierowano do IGIChP. Przy przyjęciu do Kliniki pacjent był w dobrym stanie ogólnym, zgłaszał upośledzenie wydolności wysiłkowej oraz suchy, napadowy kaszel. W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę zmiany na dłoniach (zaczerwienienie skóry, hiperkeratoza, złuszczenie naskórka i pęknięcie skóry). Osłuchiowaniem płuc stwierdzano trzeszczenia symetrycznie u podstawy płuc. Liczba leukocytów i odsetek granulocytów obojętnochłonnych były prawidłowe, nieznacznie przyspieszone było OB (22 mm/h) i CRP (24 mg/l) oraz wysokie stężenie CK (609 j./l). W surowicy krwi wykryto obecność ANA w mianie 1280 z wysoko pozytywnymi przeciwciałami anty Ro-52. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej wykonanym przy przyjęciu do Kliniki (ryc. 6) nie stwierdzono zmian w porównaniu z badania poprzedniego z maja 2011 r. W ECHO serca nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości ani cech nadciśnienia płucnego. W BALF stwierdzono limfocytozę 68% oraz zwiększony odsetek gra-



Rycina 6. RTG klatki piersiowej — płuca o zmniejszonej objętości; w dole obu stronnie zlewające się słabo wysyczone zagęszczenia i struktury linijne

Figure 6. Chest X-ray — lung volume loss; bilateral, confluent, poorly defined opacities and linear structures within lower zones

nulocytów kwasochłonnych (12%). W badaniach czynnościowych płuc obecne były cechy umiarkowanej restrykcji (TLC — 74% wartości należącej) oraz ciężkie zaburzenia DLCO (37% wartości należącej). W teście 6-minutowego marszu przy długim dystansie 665 m stwierdzono desaturację z 96 do 78%. Preparaty z biopsji płuca konsultowano w Zakładzie Patomorfologii IGIChP — obraz mikroskopowy odpowiadał zlewającym się aktywnym, jednoczasowym zmianom zapalnym śródmiąższowym, z odwracalnym włóknieniem, bez cech przebudowy miąższu. Na podstawie całości obrazu klinicznego, radiologicznego i wyniku badania histologicznego rozpoznano śródmiąższowe zapalenie płuc o typie NSIP w przebiegu układowej choroby tkanki łącznej. W celu ustalenia rozpoznania choroby układowej, pacjenta skierowano do specjalistycznego ośrodka reumatologicznego. Tam na podstawie obrazu klinicznego („ręce mechanika”, objaw Gotrona), podwyższonych wartości enzymów mięśniowych i wykładników stanu zapalnego, podwyższonego miana ANA z obecnymi przeciwciałami anty Ro oraz wyniku badania histologicznego wycinka skórno-mięśniowego rozpoznano *dermatomyositis*. Podczas kolejnej hospitalizacji w IGIChP, po ukończeniu diagnostyki reumatologicznej, z uwagi na istotne zaburzenia stwierdzone w badaniach czynnościowych płuc, zdecydowano o rozpoczęciu leczenia immunosupresyjnego prednizonem w dawce początkowej 0,5 mg/kg mc. i azatiopryną w dawce 2 mg/kg mc. Po 12 miesiącach leczenia uzyskano istotną poprawę kliniczną (poprawiła

się tolerancja wysiłku, ustąpił kaszel, zmniejszyło nasilenie zmian skórnych na dłoniach), częściową regresję zmian rozsianych w badaniu radiologicznym klatki piersiowej oraz istotną poprawę parametrów badań czynnościowych płuc (TLC — 97% wartości należącej, DLCO — 60% wartości należącej). W teście 6-minutowego marszu pacjent pokonał dystans 748 m bez desaturacji (saturacja początkowa 99% — saturacja końcowa 98%). W badaniach laboratoryjnych wykładniki stanu zapalnego oraz stężenie CK powróciły do wartości prawidłowych.

Omówienie

Choroba śródmiąższowa płuc jest nie tylko najczęściej stwierdzaną patologią płucną u chorych na PM/DM, ale również istotnym czynnikiem rokowniczym w tej grupie chorych [5, 6, 8]. Rokowanie pogarsza też współistnienie innych chorób układowych tkanki łącznej (najczęściej toczenia rumieniowatego układowego, twardziny uogólnionej i reumatoidalnego zapalenia stawów) [8]. Wśród opisanych powyżej przypadków nie rozpoznawaliśmy innych chorób układowych poza PM/DM. Dwóch chorych leczonych było z powodu niedoczynności tarczycy. W momencie rozpoznania miopatii stężenie hormonów tarczycy było u nich prawidłowe. Rozpoznanie choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu PM/DM, tak jak w przebiegu innych chorób tkanki łącznej, może być postawione w każdym momencie jej trwania. Zdarza się, że objawy ze strony układu oddechowego wyprzedzają rozpoznanie choroby zapalnej mięśni, tak jak to miało miejsce w drugim z przedstawionym przez nas przypadków. Uważa się, że istotnym czynnikiem predykcijnym wystąpienia zapalenia śródmiąższowego płuc w PM/DM jest obecność przeciwciał anty Jo-1 (przeciwko syntetazie histydylo-tRNA) [9] — dochodzi do niego u ponad 70% chorych [6]. Do tej grupy przeciwciał zaliczane się również anty PL-7, anty PL-12, anty OJ, anty EJ, anty KS, anty Ha i anty Zo. Przeciwciała anty Jo-1 wykrywane są u 20% wszystkich chorych na miopatie zapalne, pozostałe stwierdzane są u 1–5% pacjentów [10]. Czasami wykrywa się je przed pojawieniem się pierwszych objawów zapalenia mięśni i dlatego uważa się, że mogą one odgrywać rolę w patogenie choroby. We wszystkich prezentowanych powyżej przypadkach w surowicy krwi stwierdzono podwyższone miano ANA, w żadnym nie wykazano obecności przeciwciał anty Jo-1. U pierwszego chorego wykryto przeciwciała anty EJ (przeciwko syntetazie glicylo-tRNA) oraz anty

Ro-52, u drugiego pacjenta przeciwciała anty Ro i La, u trzeciego chorego stwierdzono wysokie miano przeciwciał anty Ro-52. Przeciwciała anty Ro-52, wśród prezentowanych przez nas chorych obecne w przypadku 1 i 3, wykrywane są częściej wśród chorych na PM/DM z towarzyszącą chorobą śródmiąższową płuc niż bez niej (35% v. 7% w grupie 63 chorych) [11], ale ich rola w rozwoju zapalenia mięśni nie została dotychczas wyjaśniona. Przeciwciała anty Ro są wykrywane w różnych chorobach tkanki łącznej. Wśród pacjentów z zespołem antysyntetazowym (obecne przeciwciała anty Jo-1, gorączka, zapalenie mięśni i stawów, objaw Raynauda, „ręce mechanika”, obecność ILD) ich obecność wiąże się z rozwojem cięższych postaci choroby śródmiąższowej płuc, większą tendencją do włóknienia płuc i gorszą odpowiedzią na leczenie immunosupresyjne [12, 13].

Duszność i nieproduktywny kaszel są najczęściej występującymi, ale niespecyficznymi objawami choroby śródmiąższowej płuc. Osłuchiowaniem płuc można stwierdzić trzeszczenia, zwykle zlokalizowane symetrycznie u podstawy płuc. Klasyczne badanie radiologiczne klatki piersiowej wykazuje zmiany śródmiąższowe lub śródmiąższowo-pęcherzykowe zlokalizowane przypadkowo. We wczesnych etapach rozwoju choroby śródmiąższowej płuc, klasyczny radiogram klatki piersiowej może nie wykazywać żadnych zmian. Główną rolę w identyfikacji pacjentów z zajęciem układu oddechowego odgrywa HRCT, w której stwierdza się zmiany siateczkowate oraz nieregularne zagęszczenia podopłucnowe z ogniskami matowej szyby, w miarę progresji choroby, w jej końcowych stadiach nasilają się zmiany o charakterze plastra miodu świadczące o dokonanym włóknieniu płuc. Wśród chorych na PM/DM często spotyka się również obrazy radiologiczne typowe dla organizującego się zapalenia płuc (OP, *organizing pneumonia*) — obustronne skonsolidowane zagęszczenia miąższowe z widocznym na ich tle bronchogramem powietrznym, o zmiennej lokalizacji, z towarzyszącymi niewielkimi obszarami matowej szyby. Czasami te niewielkie obszary matowej szyby otoczone są rąbkami bardziej skonsolidowanych zagęszczeń miąższowych — objaw ten określany jest mianem „odwróconego halo” [14]. W przebiegu PM/DM spotykane są różne postaci histologiczne śródmiąższowych zapaleń płuc, w tym najczęściej NSIP i OP, rzadziej UIP i ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (AIP, *acute interstitial pneumonia*). Często w badaniach biopsyjnych spotyka się zmiany o charakterze mieszanym [2, 4, 6].

U niewielkiej grupy chorych ze skórną postacią DM (amiopatyczne DM — ADM lub klinicznie amiopatyczne DM — C-ADM), bez objawów zapalenia mięśni, dochodzi do rozwoju gwałtownie postępującej choroby śródmiąższowej płuc, nie odpowiadającej na leczenie GKS. Przebieg kliniczny tej choroby przypomina zespół ostrej niewydolności oddechowej, a w badaniu histologicznym wycinków płuc u tych chorych stwierdza się obraz rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych (DAD, *diffuse alveolar damage*). W 2005 r. zidentyfikowano przeciwciała anty CADM-140 [15]. Wśród 42 chorych na DM, u 8 wykryto przeciwciała anty CADM-140, przy czym nie stwierdzono ich w surowicy krwi chorych na inne układowe choroby tkanki łącznej ani wśród chorych z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc. Pacjenci posiadający we krwi owe przeciwciała chorowali znacznie ciężiej, a ich rokowanie było znacząco gorsze niż chorych na DM, u których w surowicy krwi nie wykryto przeciwciał anty CADM-140. Obecnie uważa się, że przeciwciała anty CADM-140 może stać się ważnym czynnikiem prognostycznym ciężkości choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego [16, 17].

Wśród naszych pacjentów w pierwszym przypadku zarówno obraz radiologiczny zmian, jak i wynik badania histologicznego wycinków płuc wskazywał na NSIP (postać komórkową) z towarzyszącymi cechami OP. W drugim przypadku wraz z wystąpieniem objawów miopatii w RTG i TK klatki piersiowej pojawił się obraz zmian typowy dla organizującego się zapalenia płuc, co również potwierdzono badaniem histologicznym biopsjatu płuc. U trzeciego pacjenta, na podstawie obrazu radiologicznego oraz wyniku badania histologicznego wycinków płuc, rozpoznano NSIP.

Najczulszym testem diagnostycznym, służącym do rozpoznania choroby śródmiąższowej płuc, monitorowania jej przebiegu oraz odpowiedzi na leczenie, są badania czynnościowe układu oddechowego. Typowo stwierdza się w nich zaburzenia restrykcyjne oraz upośledzenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla. Nie można zapominać, że obniżenie DLCO może wystąpić w przebiegu izolowanych zmian naczyńskich skutkujących wczesnym rozwojem nadciśnienia płucnego, które zdarza się w PM/DM tak jak w przebiegu innych chorób układowych tkanki łącznej. Wśród przedstawionych powyżej chorych, na podstawie badania ECHO serca wykonywanego w momencie rozpoznania ILD oraz w trakcie badań kontrolnych, wykluczaliśmy

nadciśnienie płucne. We wszystkich przedstawionych przypadkach stwierdzono cechy restrykcji (TLC 66–74% wartości należnej) z obniżeniem DLCO (45–37% wartości należnej). Należy pamiętać, że obniżenie TLC i VC (pojemność życiowa [*vital capacity*]) w grupie chorych na PM/DM może być związane z osłabieniem mięśni oddechowych. Pomocne w różnicowaniu są w tym przypadku pomiary maksymalnego ciśnienia wdechowego (MIP, *maximal inspiratory pressure*) i wydechowego (MEP, *maximal expiratory pressure*) oraz maksymalnej wentylacji dowolnej (MVV, *maximal voluntary ventilation*) [2]. Z tego samego powodu ostrożnie należy interpretować wyniki 6-minutowego testu marszu. Dysfunkcja płuc nie musi być głównym czynnikiem ograniczającym wydolność wysiłkową w tej grupie chorych.

Badanie składu popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych jest przydatne w diagnostyce różnicowej — pomaga wykluczyć reakcje polekowe, infekcje, procesy nowotworowe czy krwawienie pęcherzykowe. Wzrost odsetka neutrofilów i eozynofiliów związany jest z gorszym rokowaniem oraz przebiegiem choroby [2, 6, 14, 18]. Cottin i wsp. w grupie 14 chorych na PM/DM, limfocytozę w BALF > 25% stwierdzili u 50% chorych. W badaniu histologicznym bioptatów płuc u tych pacjentów stwierdzano najczęściej NSIP, rzadziej LIP (limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc, *lymphoid interstitial pneumonia*), OP i UIP. Wzrost odsetka neutrofilów > 10% w BALF stwierdzono u 3 chorych z NSIP, eozynofiliów > 15% u 1 chorego z UIP. U 2 pacjentów z NSIP występowała limfocytoza i neutrofilia [19]. W pierwszym i trzecim spośród prezentowanych powyżej przypadków, u pacjentów z NSIP, w BALF stwierdzono limfocytozę > 60% oraz eozynofilię. U drugiego chorego, z OP oraz odczynem sarkoidalnym w badaniu histologicznym materiału biopsyjnego, limfocyty w BALF stanowiły jedynie 5,8%, eozynofile 15%, dominowały natomiast neutrofile. Wyniki BALF nie mają istotnego znaczenia w rozpoznawaniu chorób śródmiąższowych płuc w przebiegu PM/DM, tak jak w przebiegu innych chorób układowych tkanki łącznej, z uwagi na brak swoistości.

Optymalne leczenie śródmiąższowego zapalenia płuc w przebiegu PM/DM nie jest znane z powodu braku randomizowanych, kontrolowanych placebo, badań klinicznych. Większość informacji opiera się na opracowaniach dotyczących niewielkich grup chorych i opisach pojedynczych przypadków. Głównymi lekami stosowanymi w leczeniu ILD u chorych na PM i DM są glikokortykosteroidy podawane doustnie w wysokich dawkach (1 mg/kg mc./d.). W razie

braku odpowiedzi na zastosowane leczenie lub w przypadku choroby o gwałtownym przebiegu stosuje się metylprednizolon w pulsach 1 g *i.v.*/dobę często w połączeniu z cyklofosfamidem podawanym drogą dożylną. Około połowa chorych dobrze odpowiada na leczenie GKS, a wyniki leczenia zależą w dużej mierze od obrazu histologicznego zmian i są najlepsze u chorych z typem komórkowym NSIP oraz OP, znacznie gorsze u chorych z obrazem UIP. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie GKS lub pojawienia się ciężkich powikłań steroidoterapii, stosuje się inne leki immunosupresyjne, przede wszystkim cyklofosfamid (doustnie lub dożylnie), cyklosporynę, azatioprynę, metotreksat [2, 6, 8, 14, 19, 20]. Nawata i wsp. wykazali, że pacjenci z ILD w przebiegu miopatii zapalnych i z prawidłowym stężeniem CK w surowicy gorzej odpowiadają na leczenie GKS i mają gorsze rokowanie niż chorzy z podwyższonym stężeniem CK w surowicy. Przeżycie po roku w grupie z prawidłowym stężeniem CK wynosiło 31%, w grupie z podwyższoną jego wartością — 89% [20]. Oporność na leczenie GKS wykazują również chorzy na DM/ADM z obecnymi przeciwciałami anty CADM-140 [21]. Pojawiają się doniesienia o skuteczności innego inhibitora kalcyneuryny, takrolimusu, w leczeniu pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc w przebiegu PM/DM. Wykazano, że jest on najbardziej efektywny u chorych z zespołem antysyntetazowym [22] oraz u chorych na PM/DM z dodatkimi przeciwciałami anty Jo-1 [23]. Cyklofosfamid oraz inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus) są lekami drugiego rzutu u chorych z chorobą śródmiąższową płuc w przebiegu PM/DM. W przypadku braku skuteczności leków pierwszego (GKS) i drugiego rzutu, można podjąć próbę leczenia rytuksymabem, adalimumabem lub mykofenolatem mofetilu [19, 24, 25]. W prezentowanych powyżej przypadkach z dobrym efektem stosowaliśmy leczenie prednizonem doustnie, w przypadku pierwszym początkowo w połączeniu z azatiopryną, a następnie z cyklofosfamidem, w przypadku trzecim wyłącznie w skojarzeniu z azatiopryną. U pierwszego pacjenta azatioprynę dołączono po 3 miesiącach z powodu braku skuteczności leczenia samym prednizonem, po kolejnych 6 miesiącach z powodu progresji klinicznej i radiologicznej, odstawiono azatioprynę i wdrożono cyklofosfamid. W przypadku trzecim leczenie skojarzone, z uwagi na rozpoznanie DM (gorszy przebieg ILD i rokowanie) oraz istotne zaburzenia w badaniach czynnościowych, prowadzone było od początku. U pacjenta drugiego, z uwagi na gwałtowny i cięż-

ki przebieg choroby, konieczne było początkowe leczenie metylprednizolonem iv w pulsach, które kontynuowano prednizolem w dawce początkowej 1 mg/kg mc. Azatiopryna jest szeroko stosowana jako lek drugiego rzutu u chorych na PM/DM i ILD, ale podobnie do innych leków, leczenie nią nie zawsze jest skuteczne.

Podsumowanie

Choroba śródmiąższowa płuc jest najczęściej stwierdzaną płucną manifestacją miopatii zapalnych. Przebieg choroby śródmiąższowej płuc towarzyszącej PM/DM oraz innym chorobom układowym tkanki łącznej może być bardzo różnorodny, od procesów bardzo łagodnych, wieloletnich do ciężkich, gwałtownych, zakończonych zgonem. Jej naturalny przebieg nie jest znany z uwagi na szeroko stosowane z powodów pozapłucnych leczenie immunosupresyjne. Choroba śródmiąższowa płuc może poprzedzać zapalenie mięśni, pojawiać się równocześnie z jego objawami lub po ich wystąpieniu. Niekorzystnie na jej rokowanie wpływają ostry początek, wzrost odsetka neutrofilów w BALF, obraz UIP w badaniu histologicznym oraz wartość wyjściowa DLCO poniżej 45% wartości należnej i FVC (natężona pojemność życiowa [*forced vital capacity*]) poniżej 60% wartości należnej [1]. Autoprzeciwciała przeciwko syntetazom aminoacylo-tRNA wykrywane swoiście u chorych ze zmianami śródmiąższowymi w płucach w przebiegu PM/DM są przydatnymi markerami w rozpoznawaniu i przewidywaniu wystąpienia ILD. Częstość wykrywania zmian śródmiąższowych w płucach zwiększa się wraz z czułością zastosowanych metod diagnostycznych — od objawów klinicznych i klasycznego badania radiologicznego klatki piersiowej, do HRCT płuc. Choć w PM/DM opisywana jest skuteczność różnych metod leczenia, optymalna terapia nie została dotychczas ustalona — lekami pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy. Konieczne jest przeprowadzenie prospektywnego badania klinicznego, porównującego różne metody leczenia w celu ustalenia najbardziej skutecznej terapii u chorych ze zmianami śródmiąższowymi w płucach w PM/DM. U wszystkich pacjentów, u których postawiono diagnozę lub wysunięto podejrzenie PM/DM, należy przeprowadzić pełną diagnostykę różnicową w kierunku obecności powikłań płucnych i badania te należy okresowo powtarzać, gdyż zmiany w płucach mogą się pojawić w każdym momencie jej trwania, a wczesne wdrożenie leczenia immunosupresyjnego jest

niezbędnym warunkiem do tego aby miało ono szansę być skuteczne.

Konflikt interesów

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Kalluri M., Oddis Ch.V. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin. Chest. Med.* 2010; 30: 501–512.
2. Fathi M., Lundberg I.E., Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* 2007; 28: 451–458.
3. Korzeniewska-Koseła M., Kuś J., Maziarka D. i wsp. Zmiany płucne u chorych na zapalenie wielomięśniowe lub skórno-mięśniowe: opis 6 przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2001; 105: 59–66.
4. Goh N.S. Connective tissue disease and the lung. *Clin. Pulm. Med.* 2009; 16: 309–314.
5. Fathi M., Lundberg I.E. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005; 17: 701–706.
6. Olson A.L., Brown K.K. Connective tissue disease-associated lung disorders. *Eur. Respir. Mon.* 2009; 46: 225–250.
7. Hirakata M., Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000; 12: 501–508.
8. Yu K.H., Jan Wu Y.J., Kuo Ch.F. i wsp. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30: 1595–1601.
9. Ingegnoli F., Lubatti Ch., Ingegnoli A. i wsp. Interstitial lung disease outcomes by high-resolution computed tomography (HRCT) in anti-Jo 1 antibody positive polymyositis patients: A single centre study and review of the literature. *Autoimmunity Rev.* 2012; 11: 335–340.
10. Ernste F.C., Reed A.M. Idiopathic inflammatory myopathies: Current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to date treatment recommendations. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88: 83–105.
11. Schnabel A., Reuter M., Biederer J. i wsp. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin. Arthritis Rheum.* 2003; 32: 273–284.
12. La Corte R., Lo Mo Naco A., Locaputo A. i wsp. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* 2006; 39: 249–253.
13. Vanesa A., Csipo I., Nemeth J. i wsp. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol. Inn.* 2009; 29: 989–994.
14. Capobianco J., Grimberg A., Thompson B. i wsp. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *RadioGraphics* 2012; 32: 33–50.
15. Sato S., Hirakata M., Kuwana M. i wsp. : Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1571–1576.
16. Mimori T., Nakashima R., Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2012; 14: 264–274.
17. Sato S., Kuwana M., Fujita T., Suzuki Y. Amyopathic dermatomyositis developing rapidly progressive interstitial lung disease with elevation of anti-CADM-140/MDA5 autoantibodies. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22: 625–629.
18. Marie I., Hachulla E., Charin P. i wsp. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 614–622.
19. Cottin V., Thivolet-Bejui F., Reynaud-Gaubert M. i wsp. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 245–250.

20. Nawata Y., Kurasawa K., Takabayashi K. i wsp. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J. Rheumatol.* 1999; 26: 1527–1533.
21. Mukae H., Ishimoto H., Sakamoto N. i wsp. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* 2009; 136: 1341–1347.
22. Wilkes M.R., Sereika S.M., Fertig N. i wsp. Treatment of antisyntetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2439–1446.
23. Oddis C.V., Sciruba F.C., Elmagd K.A. i wsp. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999; 353: 1762–1763.
24. Park J.K., Yoo H.G., Ahn D.S. i wsp. Successful treatment for conventional treatment-resistant dermatomyositis-associated interstitial lung disease with adalimumab. *Rheumatol. Int.* 2012; 32: 3587–3590.
25. Saketkoo L.A., Espinoza L.R. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am. J. Sci.* 2009; 337: 329–335.