

*Małgorzata Bartosiewicz

Zmiany śródmiąższowe w płucach w przebiegu twardziny układowej, chorób zapalnych mięśni, zespołu Sjögrena oraz mieszanej choroby tkanki łącznej

Interstitial lung disease in systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, Sjögrens syndrome and mixed connective tissue diseases

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

Streszczenie

Choroby układowe tkanki łącznej to niejednorodna grupa schorzeń o podłożu autoimmunologicznym w przebiegu których dochodzi do zajęcia wielu układów i narządów. Choroby śródmiąższowe płuc są dobrze znaną manifestacją chorób układowych. Zajęcie układu oddechowego stanowi istotną przyczynę zwiększonej chorobowości i śmiertelności w chorobach układowych. Częstość występowania, objawy kliniczne, rokowanie oraz odpowiedź na leczenie zależą od typu zmian w płucach oraz rodzaju choroby zasadniczej. Powikłania płucne w przebiegu twardziny układowej są bardzo częste i obecnie stanowią główną przyczynę zgonów. Na podstawie badań autopsyjnych wykazano, że występują one u większości pacjentów. Choroba śródmiąższowa płuc jest również dobrze znanym powikłaniem zapalenia wielomięśniowego i skórnomięśniowego, ale częstość jej występowania i naturalny przebieg wciąż pozostają nie do końca wyjaśnione. Zaburzenia czynności układu oddechowego są często opisywanym pozagruczołowym powikłaniem zespołu Sjögrena i mieszanej choroby tkanki łącznej. W poniższym artykule dokonano przeglądu zmian śródmiąższowych w płucach towarzyszących twardzinie układowej, miopatiom zapalnym, zespołowi Sjögrena oraz mieszanej chorobie tkanki łącznej.

Słowa kluczowe: twardzina układowa, idiopatyczne miopatie zapalne, zespół Sjögrena, mieszana choroba tkanki łącznej, choroba śródmiąższowa płuc

Summary

The connective tissue diseases are a variable group of autoimmune mediated disorders characterized by multiorgan damage. Interstitial lung disease is a well-recognized manifestation of connective tissue disease. Lung involvement is an increasing cause of mortality and morbidity in the connective tissue diseases. The frequency, clinical presentation, prognosis and response to therapy are different, depending on the pattern of involvement as well as on the underlying connective tissue disease. Pulmonary involvement in systemic sclerosis is very common and became the first cause of death in this disease. Autopsy studies have documented lung involvement in majority of patients. Interstitial lung disease is also well-recognized manifestation of polymyositis and dermatomyositis but its prevalence and natural course are poorly understood. Pulmonary abnormalities are often described extraglandular systemic manifestation of Sjögrens syndrome and mixed connective tissue disease. In this article, interstitial lung disease accompanying systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, Sjögrens syndrome and mixed connective tissue disease are reviewed.

Key words: systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, Sjögrens syndrome, mixed CTD, interstitial lung disease

Do rzadziej występujących układowych chorób tkanki łącznej należą: twardzina układowa, choroby zapalne mięśni – zapalenie wielomięśniowe i skórnomięśniowe, zespół Sjögrena i mieszana choroba tkanki łącznej. W ich przebiegu, podobnie jak w reumatoidalnym zapaleniu stawów i toczniu rumieniowatym układowym, może do-

chodzić do rozwoju zmian śródmiąższowych w płucach, które są wynikiem toczącego się w nich procesu immunologicznego. Chorobą, w której zmiany śródmiąższowe w płucach spotyka się najczęściej, jest twardzina układowa. Objawy ze strony układu oddechowego mogą wyprzedzać, czasami nawet na wiele lat, inne typowe dla kola-

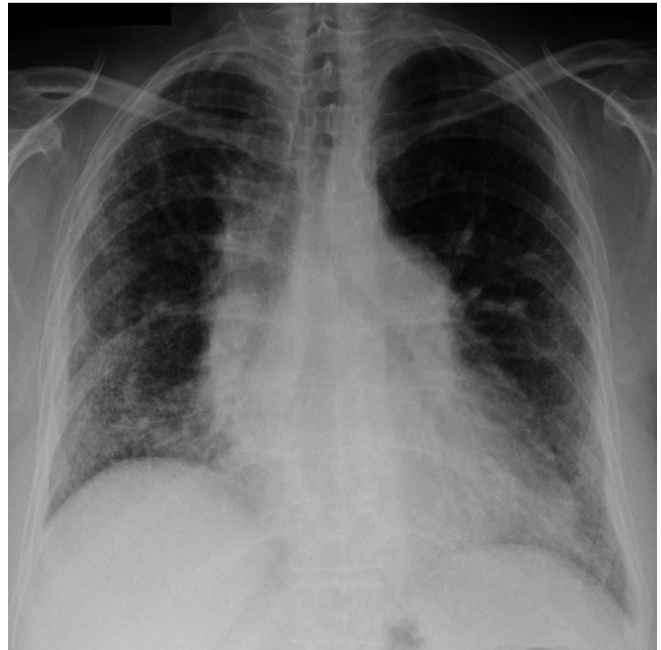
genoz objawy. Poniżej przedstawiona zostanie charakterystyka zmian śródmiąższowych w płucach u chorych na twardzinę układową, miopatie zapalne, zespół Sjögrena i mieszaną chorobę tkanki łącznej.

TIWARDZINA UKŁADOWA (SSc – SYSTEMIC SCLEROSIS)

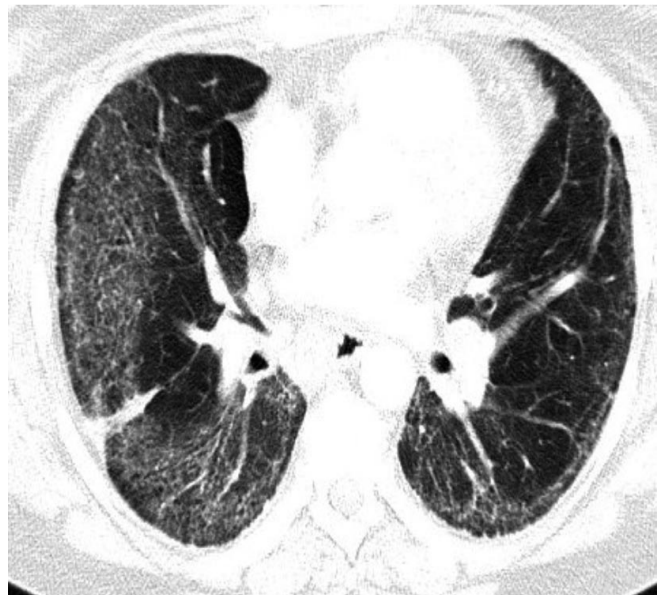
Twardzina układowa jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej, dotyczącą głównie kobiet w wieku 45-64 lata, w której współistnieją procesy zapalenia, vasculopatii i włóknienia, które doprowadzają do zaburzeń funkcji i niewydolności wielu narządów wewnętrznych, w tym układu oddechowego, pokarmowego, krążenia i nerek (1). Przebieg kliniczny choroby jest zróżnicowany. Wyróżnia się 2 główne postaci choroby: postać uogólnioną i ograniczoną. W postaci uogólnionej (30% przypadków) dochodzi do zajęcia proksymalnych i dystalnych odcinków skóry, przebieg choroby jest dynamiczny i już we wczesnym okresie występują poważne powikłania narządowe. U 30% chorych obecne są przeciwciała przeciwko topoizomerazie I (Scl-70), a przeciwciała antycentromerowe (ACA) zwykle są nieobecne, stwierdza się je jedynie u 3% pacjentów (2). Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wielkością FVC (natężona pojemność życiowa – *forced vital capacity*), zmianami w obrazie TKWR płuc (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości) oraz poziomem przeciwciał Scl-70, które mogą być markerem choroby śródmiąższowej płuc w uogólnionej postaci twardziny układowej (3). W postaci ograniczonej (70% przypadków) choroba ma przebieg przewlekły, postępujący, z wieloletnim wywiadem objawu Raynau-da, pozytywnymi przeciwciałami antycentromerowymi u 70% chorych, zmiany skórne dotyczą dystalnych odcinków kończyn i twarzy, powikłania narządowe występują później, generalnie rokowanie jest lepsze (2, 4, 5). Nadciśnienie płucne i choroba śródmiąższowa płuc należą do najczęstszych i najbardziej istotnych manifestacji płucnych twardziny układowej.

Klinicznie jawna choroba śródmiąższowa płuc stwierdzana jest u ok. 40% chorych (6) i stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów (ok. 30%) pacjentów chorych na sklerodermię (7). W badaniach autopsyjnych cechy choroby śródmiąższowej płuc widoczne są u 75% chorych (4). U 13-15% chorych w przebiegu choroby dochodzi do rozwoju zaawansowanego włóknienia płuc i ciężkich zaburzeń restrykcyjnych stwierdzanych w badaniach czynnościowych układu oddechowego (5, 8). Do rozwoju choroby śródmiąższowej płuc predysponuje postać uogólniona twardziny, ale może się ona rozwinąć u pacjentów z postacią ograniczoną choroby, jak również u chorych bez zmian skórnych (6, 9). Choroba śródmiąższowa płuc o gwałtownym przebiegu zwykle rozwija się w ciągu pierwszych 2-4 lat trwania choroby (5, 6, 9).

Zaburzenia motoryki przełyku (w 80% przypadków bezobjawowe) i związane z tym wielokrotne aspiracje kwaśnej treści żołądkowej do układu oddechowego sprzyjają rozwojowi zmian śródmiąższowych (6, 10).



Ryc. 1. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej – twardzina układowa (Scl-70+++). Zmniejszona objętość pól płucnych, w obu płucach zmiany rozsiane o charakterze siateczkowatym, głównie w obwodowych partiach płuc.



Ryc. 2. TKWR płuc – twardzina układowa (Scl-70+++). W obu płucach obecne zmiany rozsiane o charakterze śródmiąższowym z lokalizowanymi obwodowo-pogrubiętymi strukturami śródmiąższu tworzącymi obraz dość drobnej siatki, na ich tle widoczne są rozstrzenie oskrzeli z pociąganiem.

Objawy kliniczne choroby śródmiąższowej płuc są niespecyficzne – najczęściej chorzy zgłaszają kaszel i postępującą duszność wysiłkową, a w badaniu przedmiotowym w przypadkowych częściach płuc obecne są trzeszczenia. Złotym standardem w rozpoznawaniu zmian śródmiąższowych w płucach jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ryc. 1, 2).

Na podstawie analizy wyników randomizowanego wielośrodkowego, kontro-

lowanego placebo badania Scleroderma Lung Study (SLS) oraz wyników badań retrospektywnych dotyczących chorych z chorobą śródmiąższową płuc w przebiegu twardziny zaproponowano system kwalifikacji chorych oparty na wyniku badania TKWR płuc pomocny w podejmowaniu decyzji terapeutycznych (11). Pacjenci, u których zmiany w płucach dotyczą > 20% obszaru płuc w TKWR, mają istotnie gorsze rokowanie (choroba poważna), pacjenci ze zmianami dotyczącymi < 10% obszaru płuc mają rokowanie dobre (choroba łagodna), a u chorych ze zmianami pośrednimi (> 10 i < 20%) decydujące znaczenie mają wyniki badań czynnościowych układu oddechowego – w tym wartość FVC. Nieprawidłowy obraz TKWR płuc występuje u ponad 85% chorych, a zmiany w badaniach czynnościowych układu oddechowego rozpoznawane są u 45-100% pacjentów, z czego u 25-41% chorych występują typowe zaburzenia restrykcyjne z obniżeniem FVC, TLC (całkowita pojemność płuc – *total lung capacity*) oraz upośledzeniem zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO – *diffusing lung capacity for carbon monoxide*) (6, 12). U 18-47% chorych z chorobą śródmiąższową płuc zdarza się izolowane obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc (6) – należy pamiętać, że stwierdza się je również w izolowanym nadciśnieniu płucnym. Na podstawie rodzaju i lokalizacji zmian w obrazie tomokomputerowym można przewidzieć typ histopatologiczny zmian. W badaniu histopatologicznym wycinków płuc pacjentów chorych na twardzinę układową dominuje NSIP (*nonspecific interstitial pneumonia* – niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc) – obraz ten stwierdza się u 77,5% chorych, z czego typ komórkowy występuje u 24% pacjentów, a włókniejący w 76% przypadków, jedynie u 8% stwierdza się obraz UIP (*usual interstitial pneumonia* – zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc) (13), sporadycznie w przebiegu skleroderмии dochodzi do rozwoju sarkoidozy (14), organizującego się zapalenia płuc (15) (OP – *organising pneumonia*) oraz krwawienia pęcherzykowego (16).

Obraz histologiczny zmian nie ma wpływu na rokowanie. 3 i 5-letnie przeżycie chorych z obrazem NSIP nie różni się istotnie od chorych z UIP, nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zakresie długości życia pomiędzy chorymi z komórkowym i włókniejącym typem NSIP. Niezależnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi okazały się: eozynofilia powyżej 5% w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL – *bronchoalveolar lavage*), niska wyjściowa wartość DLCO oraz spadek DLCO w ciągu pierwszych trzech lat obserwacji (13).

Zahamowanie zmian śródmiąższowych w płucach jest możliwe we wczesnej i aktywnej fazie choroby. Lekiem z wyboru, stosowanym od ok. 15 lat jest cyklofosfamid (1). W ostatnich latach przeprowadzono 2 wieloośrodkowe randomizowane, kontrolowane placebo badania dotyczące leczenia choroby śródmiąższowej płuc u chorych na twardzinę układową.

W badaniu Scleroderma Lung Study oceniano efekt 12-miesięcznej terapii cyklofosfamidem doustnie vs placebo w grupie 158 chorych na sklerodermię z wczesną postacią choroby śródmiąższowej płuc. Odnotowano istotny statystycznie wzrost w zakresie FVC o 2,53% i TLC o 4,09% w grupie leczonej cyklofosfamidem w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (17). W grupie leczonej obserwowano również zmniejszenie stwardnienia skóry, nasilenia duszności oraz poprawę jakości życia. W badaniu FAST (*Fibrosing Alveolitis In Scleroderma Trial*) badano wpływ leczenia glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu podawanego drogą dożylną, które następnie kontynuowano azatiopryną vs placebo w grupie 45 chorych na twardzinę układową z chorobą śródmiąższową płuc. Po 12 miesiącach zaobserwowano tendencję do poprawy w zakresie FVC (wzrost o 2,4%) w grupie leczonej i spadek FVC o 3% w grupie placebo (18). W obydwu badaniach nie odnotowano różnic w zakresie zdolności dyfuzyjnej płuc. W innym retrospektywnym badaniu wykazano skuteczność azatiopryny i niskich dawek prednizonu (19). Innym bezpiecznym, dobrze tolerowanym lekiem immunosupresyjnym alternatywnym dla cyklofosfamidu pozostaje mykofenolan mofetilu (MMF). W grupie 9 chorych leczonych MMF i prednizonem w dawce 10 mg/d, zaobserwowano wzrost w zakresie FVC, TLC i DLCO (20). Wyniki badania są zachęcające, dlatego celowe i konieczne jest przeprowadzenie dużych randomizowanych, kontrolowanych placebo badań dotyczących skuteczności MMF. U pacjentów bez innych zmian narządowych zawsze należy też rozważyć wskazania do przeszczepienia płuc – wyniki dotychczas przeprowadzonych zabiegów są porównywalne do wyników transplantacji płuc przeprowadzanych z innych powodów (6, 21).

ZAPALENIE WIELOMIĘŚNIOWE I SKÓRNOMIĘŚNIOWE (PM/DM – *POLYMYOSITIS/DERMATOMYOSITIS*)

Zapalenia wielomięśniowe (PM) i skórnomięśniowe (DM) należą do miopatii zapalnych – układowych chorób tkanki łącznej o nieznannej etiologii charakteryzujących się osłabieniem siły mięśni proksymalnych oraz zajęciem różnych narządów wewnętrznych, w tym często płuc. Częstość występowania PM/DM wynosi 2-10/1 mln/rok (22), chorują przeważnie dzieci oraz dorośli w wieku 50-70 lat (23).

Najczęstszą płucną manifestacją PM/DM są zmiany śródmiąższowe. Na podstawie objawów klinicznych i zmian w klasycznym radiogramie klatki piersiowej oraz wyników badań czynnościowych można je stwierdzić u 5-46% chorych (4, 24, 25), na podstawie badania TKWR płuc zmiany śródmiąższowe w płucach są wykrywane nawet u ponad 70% chorych (26). Ich wystąpienie pogarsza przebieg choroby i rokowanie. Etiologia i patogenezą zmian śródmiąższowych w płucach nie są znane. Sugeruje się, że do ich rozwoju mogą przyczyniać się zakażenia (bakteryjne i wirusowe – wirus Epsteina-Baara, CMV, WZW typu C), leki, substancje chemiczne oraz mechanizmy immunologiczne i hormonalne. Bardziej predysponowane do rozwoju zmian śródmiąższowych są kobiety w wieku ok. 50 lat

(23, 27). Istotnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zapalenia śródmiąższowego płuc w PM/DM jest obecność przeciwciał anty Jo-1 (z grupy przeciwciał przeciwko syntetazie histydylowej tRNA).

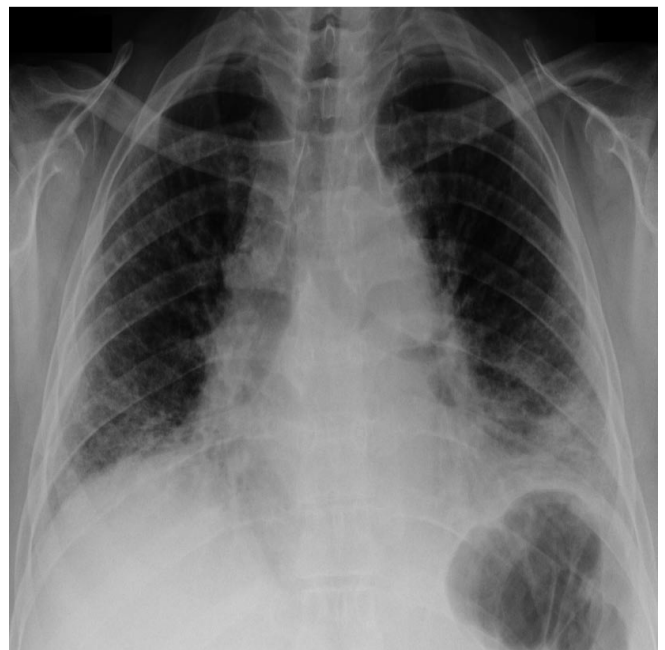
Przeciwciała te są wykrywane u ok. 20-30% chorych z zapaleniem mięśni. U 70% chorych z obecnymi przeciwciałami anty Jo-1 dochodzi do rozwoju choroby śródmiąższowej płuc. Przeciwciała anty Jo-1 są najczęściej stwierdzane w PM, ale mogą być również obecne w DM. Ponieważ wykrywane są czasami wiele miesięcy przed pojawieniem się objawów zapalenia mięśni, uważa się, że mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie choroby. U ok. 60% chorych z dodatnimi przeciwciałami anty Jo-1 wykrywane są również przeciwciała anty Ro-52 – dotychczas nie wyjaśniono, czy one również przyczyniają się do rozwoju zapalenia mięśni (23, 28). Choroba śródmiąższowa płuc występuje częściej u pacjentów z prawidłowym poziomem kinazy keratynowej, niż u chorych z podwyższoną jej wartością w początkowej fazie choroby (4). W surowicy i płynie z BAL chorych z chorobą śródmiąższową płuc w przebiegu zapalenia mięśniowego stwierdzono także podwyższone stężenie glikoproteiny KL-6 obecnej na pneumocytach typu II i komórkach nabłonka oskrzeli-ków oddechowych oraz podwyższone stężenia białka A i D surfaktantu (SP-A i SP-D), również wytwarzanych i wydzielanych przez pneumocyty typu II. U niektórych pacjentów z gorszym przebiegiem choroby, z obrazem rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych (DAD – *diffuse alveolar damage*) w badaniu histologicznym, wykazano również wzrost poziomu fragmentu 19 cytokeratyny (CK-19) w porównaniu do chorych z obrazem histologicznym NSIP. Markery te dotychczas nie znalazły zastosowania w rutynowej diagnostyce zmian śródmiąższowych w płucach w przebiegu chorób zapalnych mięśni, konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia kwestii ich swoistości dla śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu PM/DM (23, 27, 29, 30). Choroba śródmiąższowa płuc może poprzedzać zapalenie mięśni, pojawić się równocześnie z objawami zapalenia mięśni lub po ich wystąpieniu. Przebieg kliniczny choroby śródmiąższowej płuc w chorobach zapalnych mięśni jest bardzo różnorodny, od procesów o przebiegu ostrym i podoстрыm, z szybko narastającą dusznością, hipokseją w badaniu gazometrycznym, niewydolnością oddychania i niekorzystnym rokowaniem do bezobjawowych, u których rozpoznanie choroby postawiono na podstawie zmian w badaniach obrazowych i wyników badań czynnościowych (23, 25, 27). Obecność przeciwciał anty Jo-1 koreluje z podoстрыm przebiegiem choroby i w połączeniu z objawami zapalenia mięśni, stawów, gorączką, dodatnim objawem Raynauda, suchą popękaną skórą na dłoniach („ręce mechanika”) oraz zmianami śródmiąższowymi w płucach składa się na zespół antysyntetazowy (25).

U niewielkiej grupy chorych ze skórnią postacią DM (amiopatyczne lub hipomiomatyczne DM), bez objawów zapalenia mięśni, dochodzi do rozwoju

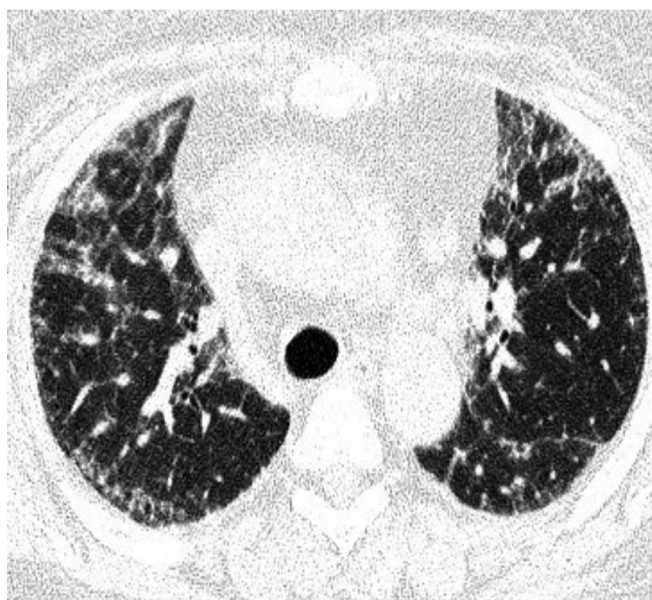
gwałtownie postępującej choroby śródmiąższowej płuc nieodpowiadającej na leczenie glikokortykosteroidami. Jej przebieg kliniczny przypomina zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*), a w badaniu histologicznym wycinków płuc u tych chorych stwierdza się obraz DAD (5, 25, 27, 31) lub NSIP – w tym przypadku przebieg kliniczny jest bardziej przewlekły, a odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami dobra (32).

Nieproduktywny kaszel i duszność są najczęściej spotykanymi, ale niespecyficznymi objawami śródmiąższowego zapalenia płuc. W badaniu przedmiotowym podczas osłuchiwania płuc można stwierdzić trzeszczenia o różnym nasileniu. Klasyczne zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, przydatne jako badanie przesiewowe, wykazuje zmiany śródmiąższowe lub śródmiąższowo-pęcherzykowe zlokalizowane przypodstawnie. Należy pamiętać, że we wczesnych etapach śródmiąższowego zapalenia płuc radiogram klatki piersiowej może nie wykazywać zmian. U wszystkich pacjentów z podejrzeniem choroby śródmiąższowej płuc standardowo należy wykonać TKWR płuc, które jest niezwykle przydatne do wczesnego rozpoznawania choroby śródmiąższowej płuc. Typowo w obrazie TKWR płuc stwierdza się zmiany siateczkowate oraz nieregularne zagęszczenia podopłucnowe z ogniskami matowej szyby wskazujące na toczący się aktywny, odwracalny proces zapalny, w miarę progresji choroby, w końcowych jej stadiach, obserwuje się zmiany o charakterze plastra miodu świadczące o nieodwracalnym, dokonanym włóknieniu płuc (23) (ryc. 3, 4).

Najbardziej czułym testem diagnostycznym, przydatnym nie tylko do rozpoznania choroby, ale służącym również do monitorowania jej przebiegu oraz odpowie-



Ryc. 3. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej – zespół antysyntetazowy. Pola płucne o zmniejszonej objętości, w polach dolnych i obwodowych partiach płuc pasmowate i pasemkowate zagęszczenia najsilniej wyrażone w nadprzeponowych partiach płuc. Poszerzony zarys śródpiersia i wnęk.



Ryc. 4. TKWR płuca – zespół anty-syntetazowy. Płuca o zmniejszonej objętości z obecnością zmian rozsianych zlokalizowanych na obwodzie, pod postacią podopłucnowych obszarów pogrubiałego śródmiąższu śródprążkowego i komponentu pogrubiałych przegród międzyprążkowych.

dzi na zastosowane leczenie, są badania czynnościowe układu oddechowego, w których typowo stwierdza się zaburzenia restrykcyjne oraz upośledzenie zdolności dyfuzyjnej płuca dla tlenu węgla. Należy pamiętać, że obniżenie DLCO nie jest specyficzne dla śródmiąższowej choroby płuca i może wystąpić w przebiegu izolowanego nadciśnienia płucnego, które zdarza się w PM/DM, tj. w innych chorobach układowych tkanki łącznej, poza tym obniżenie TLC i VC (pojemność życiowa – *vital capacity*) może być związane z osłabieniem mięśni oddechowych. Pomocne w różnicowaniu są w tym przypadku pomiary maksymalnego ciśnienia wdechowego (MIP – *maximal inspiratory pressure*), wydechowego (MEP – *maximal expiratory pressure*) oraz maksymalnej wentylacji dowolnej (MVV – *maximal voluntary ventilation*) (23, 27). Badanie składu popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych jest pomocne w diagnostyce różnicowej – pozwala wykluczyć infekcje, reakcje polekowe oraz procesy nowotworowe. Wzrost odsetka neutrofilów oraz eozynofiliów, podobnie jak w idiopatycznym włóknieniu płuca (IPF – *idiopathic pulmonary fibrosis*), związany jest z gorszym rokowaniem oraz przebiegiem choroby (23, 25, 33, 34). Zarówno chirurgiczna, jak i przezoskrzelowa biopsja płuca nie są rutynowymi badaniami diagnostycznym w rozpoznawaniu śródmiąższowego zapalenia płuca w PM/DM z uwagi na powikłania zabiegu oraz niecharakterystyczny obraz w badaniu histologicznym. W przebiegu PM/DM obserwuje się różne postacie histologiczne choroby śródmiąższowej płuca, w tym najczęściej NSIP i OP, rzadziej DAD i UIP (23, 24, 25). Chorzy z obrazem OP oraz komórkowym typem NSIP wykazują lepszą odpowiedź na leczenie niż pacjenci z DAD oraz UIP (33, 35). Często w badaniach biopsyjnych spotyka się zmiany o charakterze mieszanym.

Naturalny przebieg choroby śródmiąższowej w przebiegu PM/DM nie jest znany z uwagi na szeroko stosowane z powodów pozapłucnych, leczenie immunosupresyjne. Do czynników wpływających niekorzystnie na przebieg choroby śródmiąższowej płuca związanej z PM/DM należą: ostry początek choroby, tj. w zespole Hammana-Richa, wzrost odsetka neutrofilów w BAL-u immunologicznym, wyjściowa wartość DLCO mniejsza niż 45% wartości należnej, FVC poniżej 60% wartości należnej oraz obraz UIP w badaniu histopatologicznym (22). Z powodu braku randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych nie jest znane optymalne leczenie śródmiąższowego zapalenia płuca w przebiegu PM/DM ani jego skuteczność. Większość informacji oparta jest na doświadczeniach w leczeniu IPF (idiopathic pulmonary fibrosis – samoistne włóknienie płuca) oraz opracowaniach dotyczących niewielkich grup chorych lub opisach pojedynczych przypadków. Za podstawowe uznawane jest leczenie prednizonem w dawce początkowej 0,75-1 mg/kg m.c. przez 6-8 tygodni, a następnie kontynuowane w dawkach stopniowo redukowanych w zależności od przebiegu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych. W razie braku odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz w chorobie o gwałtownym przebiegu stosuje się pulsy metylprednizolonu 1 g iv. często w połączeniu z cyklofosfamidem podawanym drogą dożylną. W przypadku braku odpowiedzi na przewlekłe doustne leczenie glikokortykosteroidami lub pojawienia się ciężkich ubocznych powikłań sterydoterapii stosuje się inne leki immunosupresyjne, przede wszystkim cyklofosfamid oraz cyklosporynę, azatioprynę, metotreksat (23, 25, 27, 33, 34, 36). Pojawiają się doniesienia o skuteczności takrolimusu w leczeniu chorych z chorobą śródmiąższową płuca w przebiegu PM/DM – stabilizację lub poprawę przebiegu choroby odnotowano u 4 z 5 Jo-1 dodatnich chorych na PM. W większej grupie 13 pacjentów zaobserwowano znaczącą poprawę wyników badań czynnościowych układu oddechowego: wzrost wartości FVC, DLCO oraz FEV1 (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa – *forced expiratory volume in one second*) po ponad 50. miesiącach leczenia (25, 37, 38). W chwili obecnej brak jest doniesień na temat skuteczności transplantacji płuca w zaawansowanej chorobie śródmiąższowej płuca towarzyszącej chorobie zapalnej mięśni.

ZESPÓŁ SJÖGRENA (SS – SJÖGREN'S SYNDROME)

Zespół Sjögrena jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu immunologicznym, w której dochodzi do tworzenia się nacieków limfocytarnych w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego, najczęściej gruczołów łzowych i ślinianek, co doprowadza do upośledzenia ich funkcji. U 50% chorych nacieki limfocytarne mogą dotyczyć także innych narządów, tj. skóry, mięśni, wątroby, nerek, płuca. Zespół Sjögrena może występować jako odrębna jednostka chorobowa – pierwotny zespół Sjögrena (pSS – *primary SS*) lub towarzyszy innym chorobom układowym tkanki łącznej, takim jak RZS,

SLE lub twardzina układowa i wówczas jest określane mianem wtórnego zespołu Sjögrena (sSS – *secondary SS*) (26, 39). Wśród chorych z innymi chorobami układowymi tkanki łącznej zespół Sjögrena występuje u 10-30% chorych (40). Choroba dotyczy głównie kobiet w wieku średnim, które chorują 9 x częściej niż mężczyźni, szczyt zachorowań przypada ok. 50. r.ż. (26). W patogenezie choroby biorą udział czynniki genetyczne, środowiskowe oraz hormonalne. W pierwotnym zespole Sjögrena częściej spotyka się antygeny zgodności tkankowej HLA-DR2 i HLA-DR3, rzadziej HLA DR-4, podczas gdy we wtórnym zespole Sjögrena częstość występowania wyżej wymienionych antygenów zgodności tkankowej nie różni się od ich częstości w populacji ogólnej. Część autorów sugeruje, że związek pomiędzy SS a różnymi antygenami zgodności tkankowej występuje jedynie u chorych z dodatnimi przeciwciałami Ro (SSA) lub La (SSB) (41).

Częstość występowania powikłań płucnych w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena waha się od 9 do 75% w zależności od użytych metod diagnostycznych oraz zastosowanych kryteriów rozpoznania (39, 42). Na podstawie objawów klinicznych zmiany w układzie oddechowym rozpoznaje się u mniej niż 10% chorych, nieprawidłowości w badaniu TKWR płuc stwierdza się u 34-65% chorych, a zaburzenia w badaniach czynnościowych układu oddechowego występują u 75% pacjentów (2). Zmiany śródmiąższowe w płucach oraz zmiany w zakresie górnych i dolnych dróg oddechowych stanowią najczęstszą płucną manifestację pierwotnego zespołu Sjögrena, rzadziej spotyka się chłoniaki i pseudochłoniaki płuc, zapalenie opłucnej czy amyloidozę. U chorych na wtórny zespół Sjögrena występują zmiany śródmiąższowe typowe dla współistniejącej choroby tkanki łącznej.

Przedstawiona poniżej charakterystyka choroby śródmiąższowej płuc dotyczy pierwotnego SS.

Klinicznie jawna choroba śródmiąższowa płuc występuje u 8-38% pacjentów (43, 44). Chorzy skarżą się na kaszel i postępującą duszność wysiłkową, podczas osłuchiwania płuc stwierdza się trzeszczenia, a w badaniach czynnościowych układu oddechowego – zaburzenia wentylacyjne typu restrykcyjnego z obniżeniem zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (39). W badaniu histologicznym najczęściej stwierdza się NSIP (61% chorych) (42, 45, 46), poza tym spotyka się OP, UIP, LIP (limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc – *lymphocytic interstitial pneumonia*). Obraz zmian radiologicznych nie jest typowy dla SS. Najczęściej spotyka się rozległe obszary matowej szyby, guzki i cienkościenne cysty (42, 47). Znacznie rzadziej występują zmiany typu plastra miodu, rozstrzenie oskrzeli z pociągania oraz zmiany siateczkowate zlokalizowane przypadkowo i podopłucnowo świadczące o zaawansowanym dokonanym włóknieniu płuc. W BAL-u immunologicznym stwierdza się podwyższoną pleocytozę ze wzrostem zawartości limfocytów i neutrofilów u ponad 50% chorych. Wzrost odsetka neutrofilów oraz limfocytów CD8 związany jest z większymi nieprawidł-

wościami w badaniach czynnościowych płuc i mniej korzystnym przebiegiem choroby (39). Wzrost odsetka limfocytów związany jest z mniejszym upośledzeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i dobrym rokowaniem (41). W przebiegu NSIP i UIP w zespole Sjögrena zdarzają się, podobnie jak w samoistnym włóknieniu płuc, ostre zaostżenia o ciężkim przebiegu klinicznym i złym rokowaniu, zwykle kończące się zgonem chorego (42). W leczeniu zmian śródmiąższowych w zespole Sjögrena stosuje się glikokortykosteroidy doustnie (prednison 40-60 mg/dobę) lub początkowo dożylnie oraz w razie braku odpowiedzi na glikokortykosteroidy inne leki immunosupresyjne, tj. azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, cyklosporyna (2, 39, 42). Preferowanym schematem leczenia jest stosowanie niskich dawek glikokortykosteroidów doustnie w połączeniu z azatiopryną (40).

MIESZANA CHOROBA TKANKI ŁĄCZNEJ (MCTD – *MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE*)

Mieszana choroba tkanki łącznej, po raz pierwszy opisana w 1972 r., jest zespołem nakładania się objawów tocznia, twardziny oraz PM/DM z wysokim mianem przeciwciał przeciwjądrowych oraz obecnością przeciwciał przeciwko rybonukleoproteinie U1 RNP (anty U1-RNP) w wysokim mianie. U prawie połowy chorych obecne są również przeciwciała RNP-A2/RA23 (48). Zającie układu oddechowego stwierdza się u 80% chorych. Ponieważ MCTD jest kliniczną kombinacją tocznia rumieniowatego, twardziny układowej oraz zapalenia mięśni, spektrum powikłań płucnych jest bardzo szerokie. Cechy choroby śródmiąższowej i włóknienia płuc są obecne u 20-65% chorych, wysięk opłucnowy u 50% chorych, a nadciśnienie płucne u 10-45% pacjentów (2, 39). Rzadziej w przebiegu choroby choroby mogą występować także zmiany zakrzepowo-zatorowe i zapalenie naczyń płucnych, infekcje bakteryjne, krwawienie do pęcherzyków płucnych, guzki, cysty, limfadenopatia węzłów chłonnych śródpiersia, dysfunkcja mięśni oddechowych (39). Spektrum zmian w badaniach obrazowych w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc jest bardzo szerokie. Najczęściej opisywane są zmiany o charakterze matowej szyby, zmiany drobnoguzkowe i siateczkowate zlokalizowane głównie podopłucnowo, zdecydowanie rzadziej występują zmiany typu plastra miodu (47, 48). W obrazie histologicznym dominuje NSIP, znacznie rzadziej występuje UIP (39). Choroba śródmiąższowa płuc przebiega zwykle łagodnie, nie dając nasilonych objawów klinicznych ani ciężkich zaburzeń w badaniach czynnościowych płuc. Najcięższym powikłaniem MCTD jest izolowane nadciśnienie płucne, które występuje u 4% pacjentów i stanowi główną przyczynę zgonu chorych (26,1%) (2, 39). W leczeniu powikłań płucnych stosuje się glikokortykosteroidy i/lub inne leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat, cyklofosfamid), podobnie jak w pozostałych chorobach układowych tkanki łącznej (5).

PODSUMOWANIE

Śródmiąższowe zmiany płucne obserwuje się w przebiegu wszystkich chorób układowych tkanki łącznej. Na chorobę śródmiąższową płuc zapadają zarówno kobiety, jak i mężczyźni, choć poszczególne choroby układowe tkanki łącznej mogą wykazywać wyraźną predylekcję do jednej z płci. Choroba śródmiąższowa płuc może ujawniać się w każdym wieku, dotyczy chorych młodszych i starszych, a częstość jej wykrywania zwiększa się wraz z czułością zastosowanych metod diagnostycznych – od objawów klinicznych i klasycznego radiogramu klatki piersiowej, aż do TKWR płuc

i badania autopsyjnego. Przebieg choroby śródmiąższowej płuc towarzyszącej chorobom układowym tkanki łącznej bywa różnorodny, od procesów bardzo łagodnych, o wieloletnim okresie trwania, do ciężkich, o gwałtownym przebiegu, zakończonych zgonem chorego. U każdego chorego, u którego postawiono diagnozę lub podejrzewa się chorobę układową tkanki łącznej, należy przeprowadzić pełną diagnostykę różnicową w kierunku obecności powikłań płucnych i badania te należy okresowo powtarzać, gdyż do rozwoju zmian w płucach może dojść w każdym momencie trwania choroby układowej tkanki łącznej.

PIŚMIENNICTWO

- Mouthon L, Berenze A, Guillemin L et al.: Therapeutic options for systemic sclerosis related interstitial lung diseases. *Resp Med* 2010; 104: 559-569.
- Crestani B: The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005; 60: 715-734.
- Diot E, Giraudeau B, Diot P et al.: Is anti-topoisomerase I a serum marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis? *Chest* 1999; 116: 715-720.
- Goh NS: Connective tissue disease and the lung. *Clin Pulm Med* 2009; 16: 309-314.
- Strange CH, Highland KB: Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 549-559.
- Highland KB, Garin MC, Brown KK: The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 418-429.
- Steen VD, Medsger TA: Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-944.
- Steen VD, Conte C, Owens GR et al.: Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-1289.
- Gilson M, Zerkak D, Wipff J et al.: Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J* 2010; 35: 112-117.
- Savarino E, Bazzica M, Zentilin P et al.: Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408-413.
- Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S et al.: Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177 (11): 1248-1254.
- Ostojic P, Cerinic MM, Silver R et al.: Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Lung* 2007; 185: 211-220.
- Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al.: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-1586.
- Cox D, Conant E, earle L et al.: Sarcoidosis in systemic sclerosis: raport of 7 cases. *J Rheumatol* 1995; 22: 881-885.
- Taylor JG, Bolster MB: Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with scleroderma and scleroderma spectrum diseases. *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 239-245.
- Kallenbach J, Prinsloo I, Zwi S et al.: Progressive systemic sclerosis complicated by diffuse pulmonary haemorrhage. *Thorax* 1977; 32: 767-770.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al.: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-2666.
- Hoyles RK, Ellis RW, Wellesbury J et al.: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962-3970.
- Dheda K, Lalloo UG, Cassim B et al.: Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 306-309.
- Swigris JJ, Olson AL, Fischer A et al.: Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated and preserves lung function in patients with connective tissue disease – related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130: 30-36.
- Saggarr R, Khanna D, Furst DE et al.: Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J* 2010; 36: 893-900.
- Kalluri M, Oddis ChV: Pulmonary manifestation of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med* 2010; 31: 501-512.
- Fathi M, Lundberg IE, Tornling G: Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 451-458.
- Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE et al.: Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Crit Care Med* 2001; 164: 1182-1185.
- Fathi M, Lundberg IE: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 701-706.
- Olson AL, Brown KK: Connective tissue disease-associated lung disorders. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 225-250.
- Hirakata M, Nagai S: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin in Rheumatol* 2000; 12: 501-508.
- Selva-O 'Callaghan A, Labrador-Horillo M, Solans-Laque R et al.: Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 791-798.
- Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y et al.: Sequential changes of KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 257-262.
- Fujita J, Dobashi N, Tokuda M et al.: Elevation of cytokeratin 19 fragment in patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2377-2382.
- Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N et al.: Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* 2009; 136: 1341-1347.
- Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M et al.: Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003; 22: 245-250.
- Marie I, Hachulla E, Charin P et al.: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 614-622.
- Schnabel A, Reuter M, Biedere J et al.: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 273-284.
- Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J et al.: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 727-733.
- Pantlin CFA: BTS statement on criteria for specialist referral, admission, discharge and follow-up for adults with respiratory disease. *Thorax* 2008; 63 (Suppl 1): i1-i16.
- Oddis CV, Scirba FC, Elmagd KA et al.: Tacrolimus with refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999; 353: 1762-1763.

38. Wikes M, Sereika S, Fertig N et al.: Treatment of anisynthase associated interstitial lung disease with tacrolimus in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (suppl): s434.
39. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F et al.: Pivotal clinical dilemans in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33: 882-896.
40. Papis SA, Tsonis IA, Moutsopoulos HM et al.: Sjögrens syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 459-472.
41. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB: Pulmonary involvement in Sjögren Syndrome. *Clin Chest Med* 2010; 31: 489-500.
42. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM et al.: Interstitial Lung Disease in Primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489-1495.
43. Papanthasiou MP, Constantopoulos SH, Tsampoulas C et al.: Reappraisal if respiratory abnormalities in primary and secondary Sjögrens syndrome. A controlled study. *Chest* 1986; 90: 370-374.
44. Cain HC, Noble PW, Matthay RA: Pulmonary manifestations of Sjögrens syndrome. *Clin Chest Med* 1988; 19: 687-699.
45. Tansey D, Wells AU, Colby TV et al.: Variations of histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopatology* 2004; 44: 585-596.
46. Ito I, Nagai S, Kitaichi M et al.: Pulmonary manifestations of primary Sjögrens syndrome: a clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-638.
47. Devaraj A, Wells AU, Hansell DM: Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 389-397.
48. Kozuka T, Johkoh T, Honda O et al.: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *J Thoracic Imaging* 2001; 16: 94-98.

otrzymano/received: 17.02.2011

zaakceptowano/accepted: 16.03.2011

Adres/address:

*Małgorzata Bartosiewicz

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa

tel.: (22) 431-21-43, fax: (22) 431-24-43

e-mail: m.bartosiewicz@igichp.edu.pl