

Choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej – wspólny problem reumatologa i pulmonologa

Zuzanna Gogulska¹, Żaneta Smoleńska¹, Amelia Szymanowska-Narloch², Zbigniew Zdrojewski¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Klinika Alergologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Przedrukowano za zgodą z: Forum Reumatologiczne – Edukacja 2022; 1 (3): 115–121

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Gogulska Z., Smoleńska Ż., Szymanowska-Narloch A. et al. Interstitial lung disease in the course of systemic connective tissue diseases: A common problem for rheumatologists and pulmonologists. Rheumatol Forum 2022; 8 (2): 77–83. DOI: 10.5603/RF.2022.0009. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Choroba śródmiąższowa płuc jest częstym i niebezpiecznym powikłaniem wielu chorób reumatologicznych. Dzięki postępowi, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat, wzrosły możliwości diagnostyczne, pojawiły się nowe opcje terapeutyczne, a przede wszystkim pogłębiło się zrozumienie wagi tego problemu. Choroby śródmiąższowe stanowią niejednorodną grupę, którą różnicuje się przy użyciu badań histopatologicznych oraz obrazowych. Rokowanie i zalecana terapia zależy nie tylko od postaci choroby śródmiąższowej, ale w znacznej mierze od choroby reumatologicznej leżącej u jej podłoża. Celem tego artykułu jest przedstawienie patologii, jaką jest choroba śródmiąższowa płuc, oraz aktualnej wiedzy na temat jej leczenia.

Słowa kluczowe: choroba śródmiąższowa płuc, choroba tkanki łącznej, diagnostyka, terapia

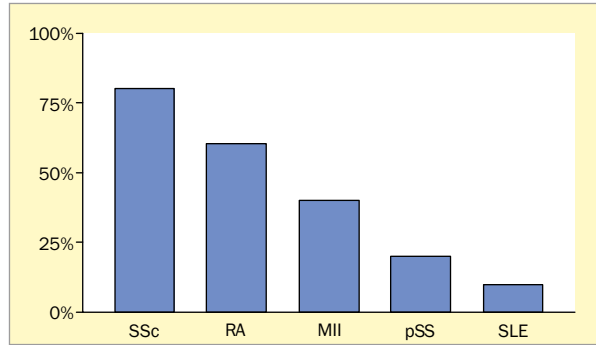
Wstęp

Termin choroba śródmiąższowa płuc (ILD, *interstitial lung disease*) obejmuje szerokie spektrum patologii, których wspólną cechą jest zapalenie i/lub włóknienie śródmiąższu płuca. W zależności od postaciILD rokowanie i opcje terapeutyczne znacząco się różnią. Ze względu na etiologię wyróżniamy postać idiopatyczną (iILD) lubILD o znanej przyczynie, którą może być między innymi układowa choroba tkanki łącznej, stosowane leki czy infekcje [1]. Zajęcie płuc w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej (CTD-ILD, *connective tissue disease associated interstitial lung disease*) jest częstym powikłaniem (ryc. 1) [2], które istotnie pogarsza jakość życia i zwiększa śmiertelność obciążonych tym schorzeniem pacjentów. Celem tego ar-

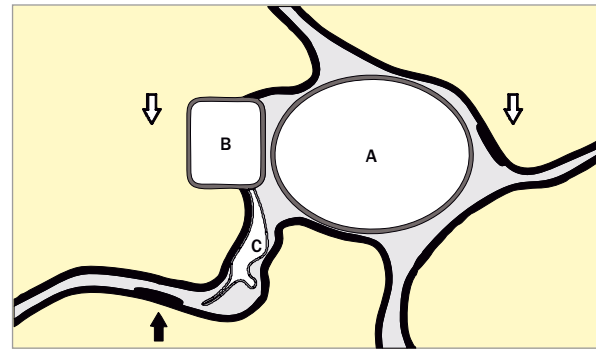
tykułu jest przedstawienie CTD-ILD, wykazanie trudności diagnostycznych, omówienie obecnych i nowych możliwości terapeutycznych oraz podkreślenie znaczenia wielospecjalistycznej współpracy reumatologa, pulmonologa i radiologa w opiece nad pacjentem z powikłaniami płucnymi.

Obraz histologiczny

Istotne w diagnostyceILD jest pojawienie się patologicznych zmian w zdrowym płucu. Część oddechowa płuc składa się z oskrzelików oddechowych, przewodów pęcherzykowych i pęcherzyków płucnych. Struktury oddzielające poszczególne pęcherzyki płucne nazywamy przegrodami pęcherzykowymi. Składają się one ze ścian pęcherzyków płucnych, naczyń krwionośnych włosowatych oplatających



Rycina 1. Częstość występowania choroby śródmiąższowej płuc w poszczególnych chorobach reumatologicznych. IIM (*idiopathic inflammatory myopathies*) – idiopatyczne miopatie zapalne; pSS (*primary Sjögren’s syndrome*) – pierwotny zespół Sjögrena; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; SLE (*systemic lupus erythematosus*) – toczeń rumieniowaty układowy; SSc (*systemic sclerosis*) – twardzina układowa



Rycina 2. Schemat mikroskopowej struktury przegrody pęcherzykowej. Biała strzałka – światło pęcherzyka płucnego; czarna strzałka – pneumocyt typu I odpowiedzialny za wymianę gazową; szary kolor – śródmiąższ płuca; A – naczynie włosowate; B – pojedynczy fibroblast otoczony macierzą pozakomórkową; C – pneumocyty typu II odpowiedzialne za produkcję surfaktantu

pęcherzyki oraz niewielkiej ilości tkanki łącznej właściwej. Termin „śródmiąższowy” odnosi się do elementów znajdujących się pomiędzy błonami wyścielającymi światło pęcherzyków płucnych, a śródbłonkiem naczyń (ryc. 2). Dotyczy on zarówno nielicznych komórek, jak i macierzy pozakomórkowej, która składa się z kolagenu (dominuje typ I i III), elastyny, glikozaminoglikanów, proteoglikanów i białek adhezyjnych (fibronektyna, fibrylaryna) [3]. W przebieguILD możemy obserwować zarówno zmiany o charakterze zapalnym, widoczne głównie w postaci obrzęku przegród międzypęcherzykowych i nacieku komórek zapalnych (limfocytów, makrofagów), jak i zmiany o typie fibrotycznym, w których dominuje proliferacja fibroblastów, miofibroblastów, kumulacja kolagenu, prowadząca do poszerzenia przegród międzypęcherzykowych oraz całkowitego zaburzenia architektury płuca (mikroskopowy obraz plastra miodu). Oba procesy zmniejszają powierzchnię dyfuzji gazów oddechowych, utrudniając ich przenikanie przez barierę oddechową, co klinicznie objawia się dusznością, zwykle przebiegającą z suchym kaszlem.

Diagnostyka

Wynik badania histopatologicznego materiału biopsyjnego oraz obrazu radiologicznego płuc zajętych w przebiegu CTD-ILD przypominają obrazy odpowiadających im iILD [4]. Do najczęściej opisywanych postaci należy niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP, *nonspecific interstitial pneumonia*), zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*), limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP, *lymphocytic interstitial pneumonia*), rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych (DAD, *diffuse alveolar damage*) oraz organizujące zapalenie płuc (OP,

organizing pneumonia) [5]. W tabeli 1 przedstawiono występowanie typówILD względem najczęstszychCTD.

Dostępne są różne techniki pobierania materiału tkankowego, jednakże, ze względu na liczne powikłania, metody te nie są szeroko stosowane w rutynowej diagnostyce. Opiera się ona natomiast na badaniach czynnościowych płuc i badaniach obrazowych, przede wszystkim tomografii komputerowej i ultrasonografii, która choć charakteryzuje się mniejszą specyficznością, jest powtarzalną i nieobciążającą promieniowaniem metodą. Aktualnie najbardziej przydatnym narzędziem diagnostycznym jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high-resolution computed tomography*), dlatego na łamach tego artykułu zostanie przedstawiona interpretacja jej obrazów wraz z badaniem histopatologicznym. Należy jednak pa-

Tabela 1. Porównanie częstości występowania podtypów histologiczno-radiologicznych w omawianych chorobach reumatologicznych

	UIP	NSIP	OP	LIP
RZS	+++	++	+	+
SSc	+	+++	+	
IIM	+	+++	+++	
SLE	+	++	+	
pSS	+	++	+	+

Częstość występowania oznaczono według schematu: +++ najczęściej występujący podtyp histologiczno-radiologiczny; ++ podtyp występujący z umiarkowaną częstością, niedominujący; + sporadycznie spotykany podtypILD. IIM (*idiopathic inflammatory myopathies*) – idiopatyczne miopatie zapalne; LIP (*lymphocytic interstitial pneumonia*) – limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc; NSIP (*nonspecific interstitial pneumonia*) – niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc; OP (*organizing pneumonia*) – organizujące zapalenie płuc; pSS (*primary Sjögren’s syndrome*) – pierwotny zespół Sjögrena; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; SLE (*systemic lupus erythematosus*) – toczeń rumieniowaty układowy; SSc (*systemic sclerosis*) – twardzina układowa; UIP (*usual interstitial pneumonia*) – zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc

miętać, że w każdym przypadku dobór badań powinien być indywidualnie rozważany.

Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc

Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP) jest najczęściej występującą postacią CTD-ILD. Obecnie w badaniu histologicznym włóknienie i zmiany zapalne cechuje jednoczesowy stopień zaawansowania. Pogrubienie ścian pęcherzyków płucnych jest równomierne, nie można wyróżnić typowych dla UIP ognisk włóknienia, a architektura płuca pozostaje zachowana [6]. Badanie HRCT ukaże: symetryczne ogniska matowej szyby, zmiany siateczkowate, a w zaawansowanych stadiach rozstrzenie z pociągania i zmniejszenie objętości płatów, szczególnie przypadkowych partii płuc [6, 7]. W zależności od dominującego charakteru zmian wyróżnia się NSIP komórkowy (zapalny) charakteryzujący się zarówno lepszym rokowaniem, jak i odpowiedzią na leczenie oraz typ fibrotyczny z dominującym włóknieniem, który obrazem klinicznym oraz rokowaniem może przypominać UIP.

Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc

Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP) prezentuje niejednorodne rozmieszczenie zmian zapalnych i włóknienia o różnym stopniu zaawansowania na przemian ze zdrową tkanką. Zmiany patologiczne są zlokalizowane głównie podopłucnowo, okołozrakowo oraz okołogronkowo. Obecnie są ogniska włóknienia oraz nieregularne pogrubienie przegród pęcherzykowych, może dochodzić do metaplastji oskrzelikowej pęcherzyków płucnych oraz do powstawania mikrocyt ze złożami mucyny w świetle końcowych dróg oddechowych. Całość prowadzi do zaburzenia architektury płuca, widocznej między innymi jako mikroskopowy obraz plastra miodu [8]. W obrazie HRCT dominują zmiany siateczkowate oraz obraz plastra miodu zlokalizowane symetrycznie w dolnych partiach płuc. Często widoczne są rozstrzenia oskrzeli z pociągania [9]. Obecnie poszukiwane są markery radiologiczne specyficzne dla UIP w przebiegu CTD-ILD, odróżniające je samoistnego włóknienia płuc. Sugeruje się, że takimi objawami mogą być: objaw przedniego górnego płata, oznaczający obecność zmian typowych dla UIP zlokalizowanych w przednich i górnych oraz dolnych partiach płuc z pominięciem pozostałych regionów, objaw bujnego plastra miodu, gdy zmiana ta obejmuje więcej niż 70% tkanki płuc i objaw prostego brzegu, gdy w płaszczyźnie czołowej granica między procesem włóknienia dolnych partii płuc a zdrową tkanką przyjmuje kształt prostej linii [10].

Organizujące zapalenie płuc

W badaniu histologicznym OP w śródmiąższu płuca stwierdza się jedynie nacieki zapalne. Dominującą patologią są gromadzące się w pęcherzykach płucnych i przewodach pęcherzykowych fibroblasty i miofibroblasty otoczone bogatą kolagenową macierzą pozakomórkową, co nie prowadzi do zaburzenia architektury płuca [11]. W HRCT, OP prezentuje obraz matowej szyby i konsolidacje w obrębie dolnych partii płuc, rzadziej rozstrzenie oskrzeli, zmiany siateczkowate i objaw odwróconej aureoli (*reverse halo*, zagęszczenie miąższu otaczającego obszar matowej szyby) [12]. Na podstawie badań obrazowych i histologicznych niejednokrotnie rozróżnienie CTD-OP i kryptogenne OP nie jest możliwe. Jednakże sugeruje się, że CTD-OP objawia się większym śródmiąższowym zajęciem płuc (> 25% objętości płuc lub więcej niż 4 płaty) i masywniejszymi konsolidacjami (> 10% objętości płuc), natomiast rzadziej zmiany te lokalizują się wokół pęczków naczyniowo-oskrzelowych [12].

Limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc

W badaniu histologicznym LIP prezentuje gęsty śródmiąższowy nacieki składający się głównie z reaktywnych limfocytów B i T, z domieszką komórek plazmatycznych, makrofagów i histiocytów, który prowadzi do poszerzenia przegród pęcherzykowych. Zmiany te mogą być rozsiane, jednak głównie lokalizują się wzdłuż pęczków naczyniowo-oskrzelowych, przegród międzypłacikowych i opłucnej. Badanie HRCT uwidacznia obustronnie liczne cysty w obrębie miąższu płuca, mogą występować również guzki, rzadziej obraz matowej szyby i rozstrzenia oskrzeli [13].

Rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych

Rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych (DAD) należy do ostrych patologii płucnych, a jego obraz histologiczny zmienia się dynamicznie. Faza ostra charakteryzuje się śródmiąższowym obrzękiem, krwotokiem wewnątrzpęcherzykowym i obecnością błon hialinowych, a faza proliferacyjna – namnażaniem fibroblastów w śródmiąższu i w świetle pęcherzyków, prowadzącym do włóknienia. Wczesne badania obrazowe mogą nie uchwycić rozwijającego się DAD. Pierwszy w badaniu HRCT dominuje obszerny obraz matowej szyby, później uwidaczniają się konsolidacje, a w zaawansowanych stadiach, widoczne są rozstrzenia oskrzeli, zmniejszenie objętości płuc, zmiany siateczkowate, drobne cysty czy objaw kostki brukowej [14].

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zajęcie dróg oddechowych jest częstym powikłaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Częstość występowania RZS-ILD szacuje się na 109 przypadków na 100 000 pacjentów na rok [15]. U około 10% pacjentów występuje objawowa postać ILD, zaś u większości z nich (do 58%) pozostaje ona bezobjawowa [16]. W odróżnieniu od innych CTD-ILD, dominuje postać UIP, co wiąże się z gorszym przebiegiem i rokowaniem. ILD jest drugą co do częstości przyczyną zgonów u chorych z RZS. Znane czynniki rozwoju i progresji zamieszczono w tabeli 2. Spornym pozostaje wpływ leczenia metotreksatem i leflunomidem na rozwój i progresję ILD [17]. Subkliniczne postaci ILD nie wymagają

Tabela 2. Znane czynniki ryzyka rozwoju i progresji choroby śródmiąższowej płuc (ILD)

CTD	Czynniki ryzyka rozwoju i progresji ILD
RZS	<p>Dominujący podtyp UIP</p> <p>Płeć męska</p> <p>Starszy wiek</p> <p>Palenie tytoniu</p> <p>Autoprzeciwiactwa RF, anty-CCP?</p> <p>Wariant promotora genu MUC5B</p> <p>Wysoka aktywność choroby</p>
SSc	<p>Uogólniona postać choroby</p> <p>Płeć męska</p> <p>Starszy wiek</p> <p>Pochodzenie afroamerykańskie</p> <p>Niskie DLCO, FVC</p> <p>Zajęcie ponad 20% miąższu płuc (HRCT)</p> <p>Limfadenopatia autoprzeciwiactw anty-ScI70</p> <p>Wysokie miana CRP, OB</p>
IIM	<p>Obecność przeciwciał: anty-MDA5, anty-Jo1, anty-PI-7, anty-PI-12, anty-OJ, anty-Ro52, anty-SAE</p> <p>Brak lub słabo wyrażona komponenta zapalenia mięśni w obrazie klinicznym</p>
pSS	<p>Rozległe zajęcie płuc (HRCT)</p> <p>Podtyp UIP</p> <p>Płeć męska</p> <p>Starszy wiek</p> <p>Obecność objawów poza gruczołowych</p> <p>Obecność przeciwciał anty-Ro52 i ANA-HEp2</p> <p>Wysokie miano CRP</p>

Najczęściej występującymi czynnikami ryzyka rozwoju ILD u pacjentów reumatologicznych jest starszy wiek, płeć męska, obecność specyficznych przeciwciał oraz wysoka aktywność stanu zapalnego w badaniach laboratoryjnych. Pacjenci obciążeni czynnikami zamieszczonymi w tabeli powinni być objęci wzmożoną czujnością diagnostyczną pod kątem rozwoju ILD. CDT (connective tissue disease) – choroby tkanki łącznej; CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne; HRCT (high-resolution computed tomography) – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; IIM (idiopathic inflammatory myopathies) – idiopatyczne miopatie zapalne; ILD (interstitial lung disease) – choroba śródmiąższowa płuc; OB – odczyn Biernackiego; pSS (primary Sjögren's syndrome) – pierwotny zespół Sjögrena; RF (rheumatoid factor) – czynnik reumatoidalny; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; SSc (systemic sclerosis) – twardzina układowa; UIP (usual interstitial pneumonia) – zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc

dotkającego leczenia. Wyzwanie stanowi natomiast objawowa i postępująca postać, w której w pierwszym rzucie należy rozważyć stosowanie glikokortykosteroidów (GKS), mykofenolanu mofetylu (MMF), azatiopryny (AZA) lub cyklofosfamidu (CYC). Większość danych literaturowych sugeruje, że w postępującej i agresywnej postaci RZS-ILD należy ostrożnie podchodzić do terapii inhibitorami TNF oraz unikać stosowania metotreksatu i leflunomidu [18–20]. W niewielkich obserwacyjnych badaniach z zastosowaniem takrolimusu, tocilizumabu, abataceptu, rytuksymabu (RTX) czy inhibitorów kinaz tyrozynowych u części chorych obserwowano poprawę parametrów czynnościowych płuc oraz zmniejszenie duszności, brak jednak dużych randomizowanych badań, które pozwoliłyby ocenić rzeczywisty wpływ tych leków na ILD. Obecnie dużą nadzieję na zahamowanie postępu ILD wiąże się z nowymi preparatami antyfibrotycznymi (nintedanib, pirfenidon), Ten pierwszy uzyskał rejestrację w terapii progresywnej CTD-ILD [18–20].

Twardzina układowa

Twardzina układowa (SSc, *systemic sclerosis*) jest chorobą o znacznie zróżnicowanym obrazie klinicznym i rokowaniu. Zajęcie płuc (zarówno w postaci nadciśnienia płucnego, jak i ILD) stanowi obecnie wiodącą przyczynę zgonu pacjentów z SSc. Częstość występowania SSc-ILD szacuje się na 1364 przypadków na 100 000 pacjentów na rok [15]. Zmiany o typie ILD w badaniach obrazowych występują u większości pacjentów, jednak tylko u części z nich rozwinię się postać objawowa klinicznie, zwykle pod postacią NSIP (tab. 2) [21]. Leczenie postaci niemych klinicznie opiera się na standardowych wytycznych postępowania dla SSc według *European League Against Rheumatism*. Do tej pory nie ustalono jednoznacznego algorytmu leczenia progresywnych postaci ILD [22]. Wyniki obserwacyjnych i retrospektywnych, a także nielicznych randomizowanych badań wykazały skuteczność leków immunosupresyjnych (CYC, MMF, RTX) w hamowaniu postępu SSc-ILD. Obecnie tylko nintedanib (rejestracja w UE i USA) i tocilizumab (rejestracja w USA) uzyskały rekomendacje do leczenia progresywnej postaci SSc-ILD. W agresywnych przypadkach, opornych na leczenie, należy również rozważyć przeszczep płuc lub komórek macierzystych.

Idiopatyczne miopatie zapalne

Do idiopatycznych miopatii zapalnych (IIM, *idiopathic inflammatory myopathies*) należy szerokie spektrum chorób układowych, powodujących objawy głównie ze strony mięśni i skóry. Ryzyko rozwoju ILD oraz rokowanie zależy od postaci zapalenia mięśni oraz koreluje z konkretnym profilem serologicznym pacjentów. W dwóch najczęstszych postaciach: zapaleniu skórno-mięśniowym (*dermatomyositis*) i wielomięśniowym (*polymyositis*), ILD występuje

u 10–40% chorych. Zaobserwowano, że im bardziej dominuje komponenta zapalenia mięśni w obrazie klinicznym pacjenta, tym mniejsze jest ryzyko rozwoju choroby płuc. Biorąc pod uwagę profil immunologiczny, stwierdzono, że w populacji kaukaskiej znaczne ryzyko rozwoju ILD występuje u chorych z przeciwciałami specyficznymi dla zespołu antysyntetazowego, anty-Ro52 oraz anty-SAE [23]. Znacznie częściej stwierdzane u chorych rasy azjatyckiej przeciwciała anty-MDA5 występują u 72–100% pacjentów z gwałtownym, opornym na leczenie przebiegiem ILD i wiążą się z wysoką śmiertelnością. Choroba śródmiąższowa płuc towarzysząca zapaleniom mięśni (IIM-ILD) zwykle występuje w postaci NSIP lub OP. Zalecane leczenie zależy od szacowanego ryzyka progresji. W łagodnych i umiarkowanych przypadkach rekomenduje się GKS w dużych dawkach oraz włączenie leków immunosupresyjnych (MMF, AZA, cyklosporyna). W ciężkich lub gwałtownie postępujących przypadkach oprócz wysokich dawek GKS stosuje się połączenie ich z RTX lub z CYC bądź immunoglobulinami, a w razie nieskuteczności wskazane jest zastosowanie potrójnej terapii (wysokich dawek GKS, CYC i takrolimusu lub RTX). Leczeniem ostatniego rzutu jest przeszczep płuc. Dotychczas nie opracowano jednoznacznych wytycznych postępowania [24].

Pierwotny zespół Sjögrena

W przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena (pSS, *primary Sjögren's syndrome*) stwierdzenie ILD często stwarza trudności diagnostyczne, zwłaszcza, że w tej chorobie często współtowarzyszy zapalenie drobnych oskrzelików, suchość błony śluzowej tchawicy i oskrzeli, utrudniając rozpoznanie ILD, która pojawi się po wielu latach trwania choroby. Mimo to, u około 10% pacjentów, ILD wyprzedza objawy zespołu suchości [25]. Chorobę śródmiąższową płuc stwierdza się u 13–20% pacjentów z pSS, a częstość występowania ILD-pSS szacuje się na 196 na 100 000 przypadków [15]. Przebieg choroby płuc może być asymptotyczny lub powoli postępujący, rzadko o progresywnym przebiegu. W porównaniu do innych CTD-ILD, większość pSS-ILD charakteryzuje stosunkowo łagodny przebieg (tab. 2). Najczęściej opisywanym typem pSS-ILD jest NSIP (45%) (tab. 1) W przypadku rozpoznania pSS-LIP-ILD kluczowe jest wykluczenie rozrostu monoklonalnego, ponieważ chłoniak może rozwinąć się aż u 4% pacjentów [26, 27]. Najnowsze wytyczne postępowania sugerują leczenie jedynie objawowych postaci pSS-ILD. Lekami pierwszego rzutu są GKS, ewentualnie w skojarzeniu z MMF lub AZA. W przypadku ciężkich, szybko postępujących postaci należy rozważyć RTX lub CYC. W razie nieskuteczności rekomenduje się terapię lekami antyfibrotycznymi, a dalsza progresja może wymagać kwalifikacji do przeszczepu płuc [26].

Toczeń rumieniowaty układowy

Choroba śródmiąższowa płuc towarzysząca toczeniowi rumieniowatemu układowemu (SLE-ILD, *systemic lupus erythematosus-ILD*) występuje stosunkowo rzadziej (dotyczy 8–10% pacjentów) i najczęściej przyjmuje postać NSIP. Zwykle ma przebieg powolny, przewlekły i charakteryzuje się stosunkowo dobrym rokowaniem. Należy jednak pamiętać, że u tych chorych zajęcie płuc może objawić się pod postacią ostrego toczniowego zapalenia płuc (ALP, *acute lupus pneumonitis*). Częstość ALP szacuje się na 1–4% pacjentów i to powikłanie obciążone jest wysoką śmiertelnością (50%). Objawami ALP jest nagłe pojawienie się gorączki, duszności, suchego kaszlu i hipoksemii [15]. Badanie HRCT płuc ukazuje symetryczny obraz matowej szyby i konsolidacje. Proponowanym przez ekspertów leczeniem SLE-ILD jest kombinowana terapia GKS z „lekami oszczędzającymi sterydy” (zwykle CYC, lub w lżejszych przypadkach MMF lub AZA) [27].

Śródmiąższowe zapalenie płuc z cechami reakcji autoimmunologicznej

W 2015 roku wyodrębniono nową jednostkę chorobową – śródmiąższowe zapalenie płuc z cechami reakcji autoimmunologicznej (IPAF, *interstitial pneumonia with autoimmune features*). Obejmuje ona przypadki ILD z towarzyszącymi wykładnikami klinicznymi lub laboratoryjnymi, typowymi dla CTD, jednakże niewystarczającymi do ich pewnego rozpoznania. Częstość występowania i zapadalność na IPAF wciąż pozostaje niepoznana. Dostępna literatura sugeruje, że rokowanie IPAF jest lepsze niż w przypadku samoistnego włóknienia płuc, a gorsze niż w CTD-ILD, a dominującymi typami są NSIP i UIP [15].

Wnioski

CTD-ILD jest patologią o różnorodnym obrazie klinicznym i rokowaniu. Strategie terapeutyczne różnią się nie tylko w zależności od zaawansowania choroby, jej podtypu histologiczno-radiologicznego, ale również od podstawowej choroby reumatologicznej. W tabeli 2 przedstawiono zbiór czynników predysponujących do progresji i agresywnego przebiegu ILD. Multidyscyplinarna współpraca jest warunkiem koniecznym do postawienia trafnej diagnozy, zapewnienia pacjentowi terapii o najwyższym standardzie i czujnego monitorowania przebiegu choroby.

Piśmiennictwo

1. Kaul B, Cottin V, Collard HR, et al. Variability in global prevalence of interstitial lung disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 751181, doi: 10.3389/fmed.2021.751181, indexed in Pubmed: 34805219.
2. Dellaripa PF. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases; a paradigm shift in diagnosis and treatment. *Clin Immu-*

- nol. 2018; 186: 71–73, doi: [10.1016/j.clim.2017.09.015](https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.09.015), indexed in Pubmed: [28923440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28923440/).
3. Troy LK, Corte TJ. The Physiology of Interstitial Lung Disease. In: Janes S. ed. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2nd Edition. Elsevier 2022: 10–22.
 4. Vivero M, Padera RF. Histopathology of lung disease in the connective tissue diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41(2): 197–211, doi: [10.1016/j.rdc.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.12.002), indexed in Pubmed: [25836637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25836637/).
 5. Kwon KY. Pathological interpretation of connective tissue disease-associated lung diseases. *Yeungnam Univ J Med*. 2019; 36(1): 8–15, doi: [10.12701/yujm.2019.00101](https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00101), indexed in Pubmed: [31620606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31620606/).
 6. Nayfeh AS, Chippa V, Moore DR. *Nonspecific Interstitial Pneumonitis*. StatPearls, Treasure Island 2022.
 7. Hino T, Lee K, Yoo H, et al. Interstitial lung abnormality (ILA) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *Eur J Radiol Open*. 2021; 8: 100336, doi: [10.1016/j.ejro.2021.100336](https://doi.org/10.1016/j.ejro.2021.100336), indexed in Pubmed: [33796637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33796637/).
 8. Renzoni EA, Poletti V, Mackintosh JA. Disease pathology in fibrotic interstitial lung disease: is it all about usual interstitial pneumonia? *Lancet*. 2021; 398(10309): 1437–1449, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01961-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01961-9), indexed in Pubmed: [34499865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34499865/).
 9. Munchel JK, Shea BS. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *R I Med J* (2013). 2021; 104(7): 26–29, indexed in Pubmed: [34437662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34437662/).
 10. Chung JH, Montner SM, Thirkateh P, et al. Computed tomography findings suggestive of connective tissue disease in the setting of usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr*. 2021; 45(5): 776–781, doi: [10.1097/RCT.0000000000001230](https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001230), indexed in Pubmed: [34546682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34546682/).
 11. Cottin V, Cordier JF. Organizing pneumonia. *Clinical Respiratory Medicine*. 2012; 629–636, doi: [10.1016/b978-14557-0792-8.00050-7](https://doi.org/10.1016/b978-14557-0792-8.00050-7).
 12. Cho YH, Chae EJ, Song JW, et al. Chest CT imaging features for prediction of treatment response in cryptogenic and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Eur Radiol*. 2020; 30(5): 2722–2730, doi: [10.1007/s00330019-06651-5](https://doi.org/10.1007/s00330019-06651-5), indexed in Pubmed: [32040727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040727/).
 13. Louza GF, Nobre LF, Mançano AD, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: computed tomography findings in 36 patients. *Radiol Bras*. 2020; 53(5): 287–292, doi: [10.1590/0100-3984.2019.0107](https://doi.org/10.1590/0100-3984.2019.0107), indexed in Pubmed: [33071371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071371/).
 14. Ichikado K. High-resolution computed tomography findings of acute respiratory distress syndrome, acute interstitial pneumonia, and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014; 35(1): 39–46, doi: [10.1053/j.sult.2013.10.007](https://doi.org/10.1053/j.sult.2013.10.007), indexed in Pubmed: [24480142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480142/).
 15. Panagopoulos P, Goules A, Hoffmann-Vold AM, et al. Natural history and screening of interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021; 13: 1759720X211037519, doi: [10.1177/1759720X211037519](https://doi.org/10.1177/1759720X211037519), indexed in Pubmed: [34471427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34471427/).
 16. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians. *J Clin Med*. 2019; 8(12), doi: [10.3390/jcm8122038](https://doi.org/10.3390/jcm8122038), indexed in Pubmed: [31766446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31766446/).
 17. Fazeli MS, Khaychuk V, Wittstock K, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: epidemiology, risk/prognostic factors, and treatment landscape. *Clin Exp Rheumatol*. 2021; 39(5): 1108–1118, doi: [10.55563/clinexprheumatol/h9tc57](https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/h9tc57), indexed in Pubmed: [33635222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635222/).
 18. Kondoh Y, Makino S, Ogura T, et al. Joint Committee of Japanese Respiratory Society and Japan College of Rheumatology. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Investig*. 2021; 59(6): 709–740, doi: [10.1016/j.resinv.2021.04.011](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.04.011), indexed in Pubmed: [34602377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602377/).
 19. Yamakawa H, Ogura T, Kameda H, et al. Decision-making strategy for the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *J Clin Med*. 2021; 10(17), doi: [10.3390/jcm10173806](https://doi.org/10.3390/jcm10173806), indexed in Pubmed: [34501253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34501253/).
 20. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2020; 32(3): 255–263, doi: [10.1097/BOR.0000000000000703](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000703), indexed in Pubmed: [32141954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141954/).
 21. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: how to incorporate two food and drug administration-approved therapies in clinical practice. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74(1): 13–27, doi: [10.1002/art.41933](https://doi.org/10.1002/art.41933), indexed in Pubmed: [34313399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313399/).
 22. Vonk MC, Smith V, Sfikakis PP, et al. Pharmacological treatments for SSC-ILD: Systematic review and critical appraisal of the evidence. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(12): 102978, doi: [10.1016/j.autrev.2021.102978](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102978), indexed in Pubmed: [34718159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34718159/).
 23. Basuita M, Fidler LM. Myositis antibodies and interstitial lung disease. *J Appl Lab Med*. 2022; 7(1): 240–258, doi: [10.1093/jalm/jfab108](https://doi.org/10.1093/jalm/jfab108), indexed in Pubmed: [34996093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34996093/).
 24. Wu W, Guo Li, Fu Y, et al. Interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 60(2): 293–304, doi: [10.1007/s12016-02008822-5](https://doi.org/10.1007/s12016-02008822-5), indexed in Pubmed: [33405101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33405101/).
 25. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, et al. Primary Sjögren’s syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013; 3(11): e003569, doi: [10.1136/bmjopen-2013-003569](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003569), indexed in Pubmed: [24282246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24282246/).
 26. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, et al. Consensus Expert Panel (CEP) Members. Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjögren’s. *Chest*. 2021; 159(2): 683–698, doi: [10.1016/j.chest.2020.10.011](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.011), indexed in Pubmed: [33075377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075377/).
 27. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren’s syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(1): 3–18, doi: [10.1136/annrheumdis-2019-216114](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114), indexed in Pubmed: [3167277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3167277/)