

Zmiany w układzie oddechowym u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Diseases of the respiratory system in patients with juvenile idiopathic arthritis

Ewa Tuszkiewicz-Misztal¹, Jacek Postępski¹, Janina Zaorska-Rajca²,
Violetta Opoka-Winiarska¹, Elżbieta Czekajaska-Chehab³

¹Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Kliniki prof. dr hab. Ewa Tuszkiewicz-Misztal

²Zakład Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Zakładu prof. dr hab. Janina Zaorska-Rajca

³Zakład Radiologii Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Zakładu prof. dr hab. Andrzej Drop

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zmiany w układzie oddechowym.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, respiratory diseases.

Streszczenie

Proces chorobowy w płucach może przejawiać się jako: nawracające śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie opłucnej oraz hemosideroza. Mogą również występować płucne guzki reumatoidalne. Zapalenie naczyń płucnych rozwija się bardzo rzadko. Może się zdarzyć, że osłabienie mięśni oddechowych w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów jest przyczyną zaburzeń stwierdzanych podczas badania spirometrycznego. Zwykle zmiany śródmiąższowe występują po kilku latach trwania choroby.

U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów zmiany w płucach objawiają się głównie ograniczeniem przepływu powietrza, zmniejszeniem pojemności płucnej i zaburzeniami dyfuzji gazu. Na ogół przez długi czas nie towarzyszą temu żadne objawy kliniczne. U 0,5–14% pacjentów przyjmujących małe dawki metotreksatu mogą wystąpić zmiany śródmiąższowe płuc, zapalenie płuc oraz zwiększona możliwość rozwinięcia się zmian nowotworowych.

W przeciwieństwie do dużej wiedzy, jaką mamy na temat zmian w układzie oddechowym u pacjentów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), bardzo niewiele wiadomo na ten temat u dzieci z mło-

Summary

In contrast to adult rheumatoid arthritis little is known about the prevalence, nature and cause of lung function abnormalities in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Pulmonary manifestation in children with JIA include recurrent pneumonia or pleuritis lymphoid follicular pneumonitis, pulmonary nodules and pulmonary hemosiderosis. Rheumatoid pulmonary vasculitis is rare. Pulmonary abnormal function test in some children, may be the results of respiratory muscle weakness. Pulmonary parenchymal involvement is very uncommon. The temporal relationship of the pulmonary and articular disease is variable.

Pulmonary involvement in juvenile arthritis is mainly manifested by abnormal pulmonary function tests, including mild airflow limitation decreased lung volumes and abnormal diffusion capacity have also been reported in children with JIA, even in the absence of pulmonary symptoms. Pulmonary toxicity occurs in 0.5% to 14% of patients receiving low-dose Mtx. Manifestations of pulmonary toxicity and include parenchymal inflammation, pneumonia, airway hyperreactivity, air trapping and possibility of neoplasm.

dzieńszym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS). W podręczniku *Textbook of Pediatric Rheumatology* pod redakcją Cassidy'ego i Petty'ego, wydanym w 2001 r., znajduje się zaledwie kilka bardzo ogólnych zdań na te-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Ewa Tuszkiewicz-Misztal, Dziecięcy Szpital Kliniczny, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin

Praca wpłynęła: 3.01.2005 r.

mat zmian w układzie oddechowym u dzieci w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, co skłoniło nas do zebrania i przedstawienia bardziej szczegółowego opracowania.

Pacjent z MIZS jest dzieckiem, u którego występuje genetycznie uwarunkowana predyspozycja do choroby autoimmunologicznej, na którą nałożył się zewnętrzny czynnik bezpośrednio przyczyniający się do wystąpienia choroby. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów przejawia się w głównej mierze zmianami w narządzie ruchu, ale jest niejednokrotnie ciężką, przewlekłą chorobą wielonarządową. Układ oddechowy może być wciągnięty w proces chorobowy w różnym okresie jej trwania, jako wynik samej choroby, jej powikłań lub stosowanego leczenia. Należy wziąć również pod uwagę koincydencję czasową 2 zupełnie niezależnych chorób, MIZS oraz innej przewlekłej choroby układu oddechowego.

W przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów zmiany chorobowe mogą rozwinąć się w górnych i dolnych drogach oddechowych, miąższu płucnym, opłucnej, naczyniach płucnych oraz w mięśniach oddechowych [1, 4, 16–18].

Zajęcie procesem chorobowym układu oddechowego występuje u 30% pacjentów, zazwyczaj przebiega bezobjawowo, a zmiany stwierdza się jedynie za pomocą badania czynnościowego układu oddechowego [12, 13, 18]. Odchyleniami stwierdzanymi w badaniach czynnościowych są zaburzenia przepływu, zmniejszona objętość płuc oraz zaburzenie dyfuzji dwutlenku węgla. Zmiany w układzie oddechowym występują najczęściej w MIZS o początku układowym, rzadziej o początku wielostanowym [17].

Proces chorobowy w płucach może objawiać się jako nawracające śródmiąższowe zapalenie płuc, limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie opłucnej oraz hemosideroza, która może być związana z nadciśnieniem płucnym [4, 13]. Zmiany śródmiąższowe oraz zapalenie opłucnej występują zaledwie u 4–8% pacjentów z MIZS, na ogół z układowym początkiem choroby [1]. Zmiany śródmiąższowe mogą przebiegać jako:

- płucne guzki reumatoidalne,
- śródmiąższowe zapalenie płuc (złuszczające zapalenie płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików z zapaleniem opłucnej), ołbrzymiokomórkowe śródmiąższowe zapalenie płuc [13].

Płucne guzki reumatoidalne jako powikłanie MIZS zdarzają się wyjątkowo rzadko. Mogą występować pojedynczo lub jest ich wiele. Są to jedyne zmiany płucne swoiste dla reumatoidalnego zapalenia stawów [9]. Zwykle zlokalizowane są pod opłucną, mają identyczną budowę z podskórnymi guzkami reumatoidalnymi.

U dzieci ich wielkość nie przekracza 1–2 cm. Na ogół nie dają objawów klinicznych, mogą ulegać rozpadowi, wyjątkowo są przyczyną krwioplucia lub mogą wywoływać odmę czy wysiękowe zapalenie opłucnej. W miejscu rozpadającego się guzka czasem tworzy się jama i jest to wówczas miejsce szczególnie podatne na kolonizację przez *Mycobacterium tuberculosis* lub *Aspergillus fumigatus*. Może zdarzyć się pomyłka diagnostyczna i mylnie zostaje rozpoznana gruźlica lub choroba nowotworowa [5, 6, 9, 10, 16].

Klasyfikacja śródmiąższowych zapaleń płuc uległa w ostatnim okresie dużym zmianom [3]; dzieli się je na 7 odrębnych jednostek na podstawie obrazu klinicznego, badania histopatologicznego i wyników badań obrazowych:

- idiopatyczne włóknienie płuc,
- złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc,
- śródmiąższowa choroba płuc związana z zapaleniem oskrzelików oddechowych,
- nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc,
- ostre śródmiąższowe zapalenie płuc,
- kryptogenne organizujące się zapalenie płuc,
- limfoidalne śródmiąższowe zapalenie płuc.

Część z nich występuje jedynie wyjątkowo u dzieci.

Do charakterystycznych cech klinicznych śródmiąższowego zapalenia płuc należą: suchy kaszel, duszność wysiłkowa, palce pałeczkowate, obustronne delikatne trzeszczenia nad polami płucnymi. Na zdjęciu radiologicznym widoczne są typowe symetryczne zmiany siateczkowe i guzkowe. Badanie za pomocą tomografii wysokorozdzielczej (HRCT) jest znacznie bardziej czułym badaniem niż zdjęcie radiologiczne narządów klatki piersiowej. W HRCT stwierdzane są pogrubiałe przegrody międzyrzazikowe oraz pogrubienie śródrazikowe, mogą pojawić się drobne torbielki i wówczas obraz przypomina *plaster miodu*. Pojawienie się obrazu *matowej szyby* świadczy już o wczesnym włóknieniu [2, 5]. Demir [2] przebadał 34 dorosłych pacjentów z RZS (niepalących) i u 23 (68%) stwierdził zmiany w HRCT, podczas gdy nieprawidłowe badanie czynnościowe obserwował u 8 badanych (23,5%).

W badaniu spirometrycznym stwierdza się zmiany restrykcyjne ze zmniejszeniem pojemności życiowej płuc i zwiększeniem wartości wskaźnika FEV1/FVC, zmniejszenie całkowitej pojemności płuc (TLC) oraz obniżenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla [1, 6, 9, 13, 16].

Zwykle zmiany śródmiąższowe występują po kilku latach trwania MIZS i są wtórne w stosunku do innych objawów choroby. Wyjątkowo mogą wyprzedzić je o kilka lat [1]. Traktowane są wówczas jako idiopatyczne, zazwyczaj w tych przypadkach skuteczne są glikokortykosteroidy. Dopiero po kilku latach dołączają się inne objawy MIZS o początku układowym.

Ze względu na istniejące bardzo duże różnice w etiopatogenezie zmian śródmiąższowych Shimizu [3] przeprowadził badania immunohistochemiczne komórek dendrytycznych u pacjentów z nieswoistym śródmiąższowym zapaleniem płuc, postępując się przeciwciałami przeciwko białku S-100 oraz przeciwciałami przeciwko antygenowi ludzkich leukocytów klasy DR (HLA-DR). We wszystkich przypadkach w obszarach włóknienia stwierdzono wiele komórek dendrytycznych zawierających białko S-100 i HLA-DR. Komórki dendrytyczne zawierające białko S-100 odgrywają kluczową rolę w inicjacji odpowiedzi immunologicznej i zidentyfikowano je w tkankach docelowych kilku chorób autoimmunologicznych, m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów. Autor sugeruje również możliwość, że przewlekłe zapalenie oraz utrzymująca się obecność wirusów mogą synergistycznie sprzyjać procesom autoimmunologicznym przez aktywację komórek dendrytycznych. Wspomina również o możliwej roli wirusa Epsteina-Barr w rozwoju nieswoistego śródmiąższowego zapalenia płuc.

W literaturze opisano zaledwie kilku pacjentów z limfocytarnym śródmiąższowym zapaleniem płuc (LIP) [12, 18] w przebiegu MIZS o początku wielostawowym lub układowym. Zwykle definiowane jest ono jako immunologiczna choroba płuc o nieznannej etiologii, towarzysząca chorobom przebiegającym z hiper- i hip-immunopatiami. U dzieci najczęściej występuje w przebiegu zakażenia wirusem HIV. Pacjent z MIZS cierpi na chorobę autoimmunologiczną z hiperimmunizacją i przewlekłe stymulowanym układem immunologicznym, a zatem – jak sugeruje Uziel [18] – spełnia warunki sprzyjające rozwojowi LIP. Nie można wykluczyć, że ten sam czynnik, który wywołuje MIZS, stymuluje proliferację limfocytów w płucach. On również wspomina o potencjalnej roli wirusa Epstein-Barr.

Kolejnym powikłaniem płucnym w przebiegu MIZS może być wysiękowe zapalenie opłucnej, często wiążące się z zapaleniem wysiękowym błony maziowej [4, 5, 8, 18] lub z zapaleniem mięśnia sercowego. Może przebiegać zupełnie bezobjawowo i do wykrycia dochodzi przypadkowo, przy wykonywaniu zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej. To powikłanie może wystąpić u 10% chorych na MIZS. Zgrubienie opłucnej stwierdza się w badaniu RTG klatki piersiowej u 20% dorosłych pacjentów z RZS [6]. Zwykle cofanie się wysięku następuje samoistnie [5].

Jeżeli u pacjenta z MIZS w badaniach czynnościowych układu oddechowego stwierdza się obniżenie przepływu wydychanego powietrza w połowie natężonego wydechu (MEF_{50}), obniżenie objętości oddechowej płuc i dyfuzji gazów oraz zaburzenie perfuzji w czasie wysiłku, oprócz choroby śródmiąższowej płuc należy brać pod uwagę rozsiane zapalenie naczyń. Wiele czynników towarzyszących MIZS może być jednocześnie czynnikiem

ryzyka wystąpienia zmian naczyniowych. Należą do nich obecność krioglobulin i wysokie miano czynnika reumatoidalnego, przyczyniające się do aktywacji reakcji kaskadowej dopełniacza oraz tworzenia kompleksów immunologicznych. Dalszymi czynnikami uszkadzającymi naczynia są przeciwciała przeciw komórkom śródbłonna oraz występujące w niskich mianach ANA i pANCA. Stwierdzono uszkadzające działanie zapalnych protein, np. w postaci wysokiego stężenia białka C-reaktywnego. Pewne znaczenie przypisuje się również złogom IgG i IgM oraz dopełniacza w ścianie naczyń. Obserwuje się również zwiększoną ekspresję niektórych molekuł adhezyjnych (ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1) [2].

Zatorowość płuc u dzieci jako powikłanie występujące w przebiegu MIZS jest wyjątkowo rzadką [9]. Może przebiegać bezobjawowo, gdy zatory nie zajmują nawet segmentu płuca, lub z ostrymi objawami ze strony płuc i układu krążenia przy masywnych zatorach. Rozpoznanie zatorowości może nastrożać wiele trudności diagnostycznych. Do klinicznych objawów należą opłucnowe bóle w klatce piersiowej, bóle dławicowe, krwioplucie, duszność, uczucie kołatania serca, sapanie, kaszel, obfite pocenie, gorączka. Badaniem podmiotowym stwierdza się przyspieszony i świszczący oddech, tarcie opłucnowe, trzeci ton nad sercem, ewentualnie sinicę. Na podstawie powyższych objawów można z dużym prawdopodobieństwem podejrzewać zatorowość, ale musi być ona potwierdzona dalszymi badaniami. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej mogą być widoczne zagęszczenia u podstawy płuc. Spirometrycznie stwierdza się zmniejszenie pojemności płuc. O rozpoznaniu powinna rozstrzygać scyntygrafia płuc oraz spiralna tomografia komputerowa. Przydatny w diagnostyce zatorowości jest również rezonans magnetyczny. Ze względu na inwazyjność badania arteriografię wykonuje się wyjątkowo rzadko. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia antykoagulacyjnego może zadecydować o życiu chorego [7].

Zdjęcie z tomografii spiralnej przedstawia płuca 16-letniego pacjenta naszej kliniki po 8 latach choroby o początku układowym (ryc. 1.). Przebieg choroby u chłopca jest ciężki, skomplikowany, z licznymi zaostreniami i powikłaniami, mimo intensywnej terapii. Zatorowość wystąpiła w okresie zaostrenia się choroby w trakcie leczenia kortykosteroidami, enbalem i metotreksatem.

Nadciśnienie płucne u dzieci z MIZS występuje niezwykle rzadko. Częściej opisywano je u pacjentów z różnymi chorobami tkanki łącznej, dla których charakterystyczna była obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). ANA stwierdza się u 25–29% dzieci z nadciśnieniem płucnym, nawet bez klinicznych objawów chorób tkanki łącznej, sugeruje to autoimmunologiczny mechanizm w patogenezie pierwotnego nadciśnienia płucne-



Ryc. 1. Zdjęcie z tomografii spiralnej 16-letniego pacjenta po 8 latach choroby o początku układowym.

go u dzieci. Po wykluczeniu zatorowości jako przyczyny nadciśnienia płucnego należy brać pod uwagę zapalenie naczyń płucnych oraz chorobę śródmiąższową.

W grupie pacjentów z nadciśnieniem płucnym stwierdzono wysoki poziom czynnika von Willebranda, który jest uwalniany przez komórki śródbłonna. Jest to dowód, że dochodzi do aktywacji śródbłonna. Do charakterystycznych objawów należy duszność (89%), zmęczenie (19%), obrzęki (18%), zawroty głowy albo omdlenia (13%) i krwiotłucie albo kołatanie serca (5%)

[13]. Diagnostyka powinna opierać się na HRCT oraz scyntygrafii łącznie. Pozostałe badania są bardziej inwazyjne [13]. Nadciśnienie płucne jest odwracalne we wczesnej fazie, gdy zależy od skurczu naczyń, a nie ma jeszcze zgrubienia i zwłóknienia śródbłonna naczyń.

Zupełnie odmienną grupę stanowią pacjenci z pozapłucną przyczyną zaburzeń oddychania. Bardzo niewiele wiadomo na temat zaburzenia funkcji mięśni u pacjentów z MIZS [4, 8]. Knook i wsp. [8] przebadali grupę 31 pacjentów z MIZS o początku wielostawowym

i uogólnionym pod kątem funkcji mięśni oddechowych oraz ruchomości klatki piersiowej i kręgosłupa i porównali z odpowiednią grupą zdrowych dzieci. Stwierdzili znamienne statystycznie zmniejszenie szczytowego przepływu wydechowego (PEF) i natężonej pojemności życiowej (FVC) u pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną. Również maksymalny przepływ podczas natężonego wydechu (MEF) i podczas maksymalnego wdechu (MIF) były statystycznie znamienne obniżone w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono zmian radiologicznych w klatce piersiowej, klinicznie zaś nie było objawów obturacji. Po wykonaniu dalszych badań stwierdzono, że jedyną przyczyną zaburzeń w oddychaniu była słabość mięśni oddechowych.

Przez wiele lat dzieci z MIZS były leczone preparatami złota oraz D-penicylaminą, opisywane były przypadki obturacyjnego zapalenia oskrzelików w trakcie stosowania preparatów złota [14], leki te w większości ustąpiły miejsce metotreksatowi. Obecnie większość pacjentów z MIZS o początku układowym i wielostawowym jest długotrwale leczona metotreksatem w połączeniu z innymi lekami. Według różnych autorów [11, 15, 19] u 0,5–14% pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu występują powikłania płucne, mogą to być mięsiste zapalenia płuc, wysiękowe zapalenie opłucnej, nadreaktywność dróg oddechowych z pułapką powietrzną [19]. Częściej niż w grupie osób nieleczonych może również rozwinąć się choroba nowotworowa (chłoniak). Wbrew powszechnemu pogładowi na temat sprzyjającej rozwojowi włóknienia roli metotreksatu, zdaniem Provenzano [15] nie ma takiej korelacji.

Przyjęte zostały następujące kryteria służące do rozpoznawania zapalenia płuc w przebiegu kuracji metotreksatem: przyjmowanie metotreksatu przed wystąpieniem objawów zapalenia płuc, wykluczenie zakażeń i innych chorób płuc, stwierdzenie zmian toksycznych wywołanych lekiem w badaniu patomorfologicznym płuc, świeże lub ewoluujące nacieki w płucach w badaniu radiologicznym, kliniczna albo radiologiczna poprawa po odstawieniu leków albo po terapii kortykosteroidowej. Obecność wszystkich powyższych objawów umożliwia pewne rozpoznanie, przy 4 jest ono prawdopodobne, a przy 3 możliwe [19].

W Klinice Chorób Płuc i Reumatologii AM w Lublinie przeprowadzono badanie scyntygraficzne płuc u 7 dzieci (5 dziewcząt, 2 chłopców) w wieku 15–18 lat z rozpoznaniem młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (4 dzieci MIZS o początku wielostawowym, seronegatywnym oraz 3 o początku nielicznostawowym przetrwałym), chorujących od 4–8 lat, leczonych w okresie ostatnich 2 lat metotreksatem w dawce od 10 do 15 mg/m² pc. U żadnego z badanych pacjentów

nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu podmiotowym układu oddechowego, gazometrii, badaniu czynnościowym układu oddechowego, zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej. U wszystkich chorych wykonano scyntyografię inhalacyjną (DTPA ^{99m}Tc) i perfuzyjną (MAA ^{99m}Tc) płuc. W badaniu scyntygraficznym u wszystkich badanych pacjentów stwierdzono upośledzenie perfuzji płuc różnego stopnia, u 2 pacjentek zaburzenia wentylacji o charakterze obturacyjnym. Zbyt mała grupa pacjentów nie pozwala na uogólnienia, ale fakt, że u wszystkich pacjentów stwierdzono upośledzenie perfuzji przy braku innych objawów ze strony układu oddechowego, musi budzić podejrzenie, że jest ono związane z leczeniem i wymaga to kontynuacji badań u tych pacjentów oraz badań na znacznie większej grupie chorych. Leczenie metotreksatem stało się w ostatnich latach standardem i trudno byłoby znaleźć grupę pacjentów leczonych innymi lekami bez metotreksatu przy podobnych objawach MIZS.

Częste zakażenia układu oddechowego u chorych w przebiegu MIZS mogą wynikać z obniżonej odporności spowodowanej leczeniem glikokortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi lub terapią biologiczną.

W przebiegu amyloidozy możliwe jest również zajęcie układu oddechowego. Intensywne leczenie chroni jednak przynajmniej część chorych przed tym powikłaniem.

Podsumowując, należy zwrócić uwagę na fakt, że brak zmian radiologicznych u pacjenta z MIZS nie wyklucza procesu chorobowego toczącego się w układzie oddechowym [9]. Wobec tego u wszystkich chorych, a zwłaszcza leczonych metotreksatem powinno się wykonywać badanie czynnościowe oprócz okresowego badania radiologicznego. W wielu przypadkach istnieje konieczność rozszerzenia badań obrazowych o wykonanie HRCT. Demir [2] przebadał 34 dorosłych pacjentów z RZS (niepalących) i u 23 (68%) stwierdził zmiany w HRCT, podczas gdy nieprawidłowe badanie czynnościowe obserwował u 8 osób (23,5%).

W terapii zaś należy większą uwagę zwrócić na ćwiczenia mięśni oddechowych, które powinny być stałym elementem rehabilitacji pacjentów z MIZS.

Piśmiennictwo

1. Blakeslee E, Noyes, et al. Early onset of pulmonary perenchymal disease associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 444-6.
2. Demir R, Bodur H, Tokoglu F, et al. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999, 19, 19-22.
3. Drent M, et al. Najnowsze osiągnięcia w rozpoznawaniu i leczeniu nieswoistego śródmiąższowego zapalenia płuc. *Curr Opin Pulmonary Medicine* 2004; 4, 2: 14-20.
4. Eid NS, Buchino JJ, Schickler KN. Pulmonary manifestations of rheumatic disease. *Pediatr Pulmonol* 1999 (suppl.); 18: 91-2.

5. Franquet T. High-resolution CT of lung disease related to collagen vascular disease. *Radiol Clin North Am* 2001; 39: 1171-87.
6. Garwolińska H, et al. Zmiany w płucach w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Terapia* 2003; 10: 43-4.
7. Johnson MS. Current strategies for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 13-23.
8. Knook LM, de Kleer IM, van der Ent CK, et al. Lung function abnormalities and respiratory muscle weakness in children with juvenile chronic arthritis. *Eur Respir J* 1999; 14: 529-33.
9. Korzeniewska-Koseła M. Zmiany w układzie oddechowym w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej. *Przew Lek* 2003; 6, 10: 57-65.
10. Laloux L, Chevalier X, Maitre B, et al. Unusual onset of rheumatoid arthritis with diffuse pulmonary nodulosis: a diagnostic problem. *J Rheumatol* 1999; 26: 920-2.
11. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy – is there an association? *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 185-8.
12. Lovell D, Lindsley C, Langston C. Lymphoid interstitial pneumonia in juvenile rheumatoid arthritis. *Clinical and Laboratory observations* 1984; 105: 947-50.
13. Padeh S, Laxer RM, Silver MM, et al. Primary pulmonary hypertension in a patient with systemic-onset juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1575-9.
14. Pegg SJ, Lang BA, Mikhail EL, et al. Fatal bronchiolitis obliterans in a patient with juvenile rheumatoid arthritis receiving chrysotherapy. *J Rheumatol* 1994; 21: 549-51.
15. Provenzano G. Chronic pulmonary toxicity of methotrexate and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 802-3.
16. Rockall AG, Rickards D, Shaw PJ. Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease. *Postgrad Med J* 2001; 77: 621-38.
17. Rohayem J, Leupold W, Paul KD, et al. Pulmonary fibrosis and other clinical manifestations of small vessel vasculitis in a family with seropositive juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33: 65-70.
18. Uziel Y, Hen B, Cordoba M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonitis preceding polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 617-9.
19. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, et al. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 243-52.