

**Małgorzata Bartosiewicz<sup>1</sup>, Izabela Siemion-Szcześniak<sup>1</sup>, Małgorzata Jędrych<sup>1</sup>,  
Piotr Radwan-Röhrenscheff<sup>1</sup>, Katarzyna Lewandowska<sup>1</sup>, Renata Langfort<sup>2</sup>, Karina Oniszh<sup>3</sup>,  
Monika Franczuk<sup>4</sup>, Jan Kuś<sup>1</sup>**

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

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

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

<sup>4</sup>Zakład Fizjopatologii Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Kierownik: dr hab. n. med. S. Wesołowski

## Zmiany śródmiąższowe w płucach u chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby

### Interstitial lung disease in patients with primary biliary cirrhosis

Autorzy nie otrzymali żadnego dofinansowania na przygotowanie niniejszej publikacji.

#### Abstract

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic autoimmune disorder of unknown etiology. The disease affects middle-aged women and is characterized by the destruction of the intralobular bile ducts that causes consequent cholestasis. AMA is a hallmark of PBC, composed mostly of IgG and IgM class. The M2 antibody is the most specific one, with sensitivity range of 54–98% depending on type of test used. PBC is often accompanied by other autoimmune diseases, such as Sjögrens syndrome, thyroiditis, rheumatoid arthritis, dermatomyositis, polymyositis. Interstitial lung disease (ILD) has been reported in patients with primary biliary cirrhosis but its frequency and nature are poorly understood. We report pulmonary involvement in the course of PBC in 4 middle-aged women. Histopathological examination of lung specimens was available in three patients: two presented with sarcoid — like granulomas, one with lymphocytic interstitial pneumonia (LIP). In one patient the diagnosis of pulmonary fibrosis was based on clinical and radiological features. Because of abnormal pulmonary function tests (PFT) results all the patients were treated with prednisone, one, additionally with azathioprine. The treatment was successful in all of the patients.

**Key words:** primary biliary cirrhosis, liver, interstitial lung disease, connective tissue disease

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 5: 471–481**

#### Streszczenie

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC) jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym i niejasnej etiologii. Choroba dotyczy przede wszystkim kobiet w średnim wieku i charakteryzuje się postępującym uszkodzeniem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, co w konsekwencji doprowadza do zastojów żółci. Przeciwciała przeciwmityochondrialne (AMA), w większości złożone z immunoglobulin klasy G i M, są serologicznym wykładnikiem choroby. Wysoce specyficzne dla PBC są AMA M2, ich czułość wynosi 54–98% w zależności od zastosowanej metody diagnostycznej. PBC często towarzyszą inne choroby o podłożu autoimmunologicznym tj. zespół Sjögrena, zapalenia tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno- i wielomięśniowe. Choroba śródmiąższowa płuc (ILD) może również towarzyszyć PBC, ale częstość jej występowania i charakter zmian płucnych nie są dobrze poznane. W pracy przedstawiono 4 kobiety w średnim wieku chore na PBC z towarzyszącymi zmianami śródmiąższowymi w płucach. U trzech pacjentek charakter zmian płucnych potwierdzono badaniem histologicznym. W dwóch przypadkach rozpoznano zmiany o charakterze odczynu sarkoidalnego, w jednym — limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc. U jednej chorej rozpoznano śródmiąższowe włóknienie płuc na podstawie danych

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Jan Kuś, I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (22) 431 21 43, faks: (22) 431 24 43, e-mail: [j.kus@igichp.edu.pl](mailto:j.kus@igichp.edu.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.12.2011 r.  
Copyright © 2012 Via Medica  
ISSN 0867–7077

klinicznych i typowego obrazu radiologicznego. Z powodu zaburzeń w badaniach czynnościowych płuc wszystkie pacjentki były leczone prednizonem, u jednej dodatkowo wdrożono leczenie azatiopryną. Uzyskano dobry efekt leczenia we wszystkich przypadkach.

**Słowa kluczowe:** pierwotna marskość żółciowa, wątroba, choroba śródmiąższowa płuc, choroba układowa tkanki łącznej  
**Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 5: 471–481**

## Wstęp

Zmiany w płucach wtórne do chorób innych narządów mogą mieć różną postać i stwarzać wiele trudności diagnostycznych. Często bywa tak, że podstawowa choroba innego układu, na przykład pokarmowego, chłonnego, czy układowa choroba tkanki łącznej, nie daje jeszcze objawów klinicznych, a dolegliwości i zmiany płucne powodują, że chory zgłasza się do pulmonologa, który powinien brać pod uwagę w różnicowaniu wtórny charakter zmian płucnych. Jedną z chorób, która może powodować zmiany w płucach o cechach choroby śródmiąższowej, jest pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC, *primary biliary cirrhosis*). Jest to przewlekła cholestazyjna choroba wątroby o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzująca się postępującym nieodwracalnym niszczeniem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Mogą jej towarzyszyć inne choroby o podłożu immunologicznym, czyli zespół Sjögrena (SS, *Sjögren's syndrome*), reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe, nieodróżniona choroba tkanki łącznej, pospolity zmienny niedobór odporności, zapalenia tarczycy typu Hashimoto, infekcja HIV — zwłaszcza u dzieci [1–9].

Do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie przynajmniej 2 z 3 następujących kryteriów: 1) cechy przewlekłej cholestazy ze wzrostem fosfatazy alkalicznej (FA) i/lub gamma-glutamyl-

transferazy (GGT) trwające powyżej 6 miesięcy, 2) obecność przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA, *antimitochondrial antibodies*) i 3) wynik badania histopatologicznego biopsji wątroby wskazujący na PBC [10]. W przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby może dochodzić do rozwoju różnorodnych zmian w płucach o typie choroby śródmiąższowej (ILD, *interstitial lung disease*). Może ona mieć postać włóknienia śródmiąższowego, organizującego się zapalenia płuc, limfocytarnego śródmiąższowego zapalenia płuc (LIP, *lymphoid interstitial pneumonia*), odczynu sarkoidalnego. Rzadziej współistnieje krwawienie pęcherzykowe, zmiany obturacyjne oskrzeli i ciężkie nadciśnienie płucne [1–4, 11–17].

Poniżej przedstawiono 4 przypadki zmian śródmiąższowych w płucach u pacjentek spełniających kryteria rozpoznania PBC według wytycznych europejskich, każdy o innym przebiegu klinicznym i obrazie zmian radiologicznych. Rozpoznanie PBC, w każdym przypadku, było potwierdzone w specjalistycznych ośrodkach gastroenterologicznych zajmujących się chorobami wątroby.

W tabeli 1 zestawiono nieprawidłowości w badaniach dodatkowych sugerujące rozpoznanie PBC.

## Opisy przypadków

### Przypadek 1

Kobieta (50 lat) bez nałogów, została przyjęta do I Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiCHP) we wrześniu 2005 roku w celu

**Tabela 1. Wyniki badań biochemicznych, serologicznych i histologicznych u pacjentek z PBC**

**Table 1. Biochemical, immunological and histological data in PBC patients**

Przypadek Case	FA (35–104) U/l	GGT (12–43) U/l	IgM (40–230) mg/dl	ANA	AMA	AMA M2	RF	Biopsja wątroby Liver biopsy
1	257	344	1741	1:5120	1:640	1:640	+	Nie/no
2	53	77	1023	1:1280	1:640	1:640	–	Nie/no
3	257	269	Brak danych Not defined	1:640	Nieobecne Not detected	Nieobecne Not detected	–	Tak/yes
4	154	259	416	1:320	1:1280	1:1280	–	Tak/yes

FA (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna; GGT ( $\gamma$ -*glutamyltransferase*) — gammaglutamylotransferaza; IgM (*immunoglobulin M*) — immunoglobulina M; ANA (*antinuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; AMA (*antimitochondrial antibodies*) — przeciwciała przeciwmitochondrialne, AMA M2 (*antimitochondrial antibodies subtype M2*) — przeciwciała przeciwmitochondrialne podtyp M2; RF (*rheumatoid factor*) — czynnik reumatoidalny; w nawiasach podano przedział normy/in parentheses reference values

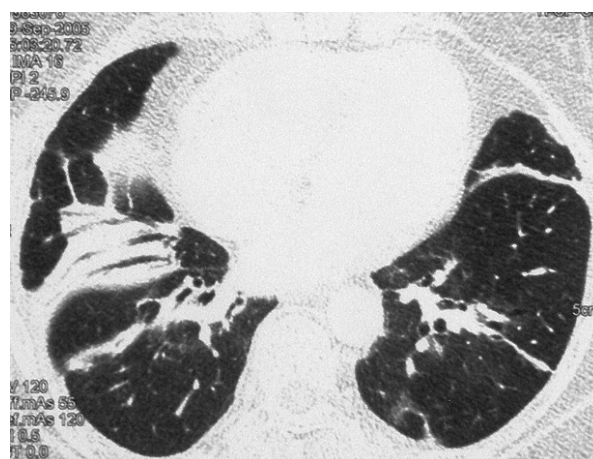
ukończenia diagnostyki zmian w płucach obserwowanych w radiogramach klatki piersiowej od lutego 2005 roku w postaci poszerzenia górnego bieguna wnęki lewej oraz obecności drobnego cienia okrągłego w polu dolnym płuca prawego.

W tomografii komputerowej klatki piersiowej (TK) wykonanej w lutym 2005 roku uwidoczniło zmianę naciekową w segmencie 3 płata górnego płuca lewego oraz pojedyncze drobne ogniska miąższowe w płacie dolnym płuca prawego. Węzły chłonne śródpiersia i wnęk nie były powiększone. Na podstawie zmian w badaniach obrazowych wysunięto podejrzenie guza płuca lewego z rozsiewem nowotworowym w obu płucach. W marcu 2005 roku wykonano wideoskopię prawostronną. Na podstawie badania histologicznego materiału biopsyjnego wykluczono zmiany o charakterze nowotworowym w prawym płucu. W kwietniu 2005 roku wykonano torakotomię lewostronną z resekcją klinową nacieku w segmencie 3 płuca lewego. W badaniu histopatologicznym wycinków płuca stwierdzono przewlekły stan zapalny z obfitymi naciekami limfo- i histiocytarnymi zacierającymi całkowicie strukturę miąższu płuca. Rozpoznano limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc i w celu ustalenia dalszego postępowania chorą skierowano do IGiCHP. W chwili przyjęcia do Instytutu pacjentka była w dobrym stanie ogólnym. W wywiadzie zgłaszała duszność i ograniczenie tolerancji wysiłku, stany podgorączkowe do 38°C, świąd skóry, osłabienie i utratę wagi ciała. W radiogramie klatki piersiowej wykonanym we wrześniu 2005 roku uwidoczniło wysokie ustawienie obu kopuł przepony, w dolnych polach obu płuc pasmowate zagęszczenia miąższowe oraz zmiany opłucnowe po stronie prawej (ryc. 1). Na podstawie badania ultrasonograficznego wykluczono obecność płynu w prawej jamie opłucnowej, a w TK klatki piersiowej potwierdzono obecność pasmowatych zagęszczeń miąższowych z bronchogramem powietrznym w obu płucach, najbardziej nasilonych w polu dolnym płuca prawego (ryc. 2). W badaniach czynnościowych płuc wykazano ograniczenie rezerw wentylacyjnych typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*) do 65% wartości należnej (2,76 l) i znacznym ograniczeniem zdolności dyfuzyjnej płuc (DLCO, *diffusing capacity for carbon monoxide*) do 45% wartości należnej (3,29 mmol/min/Kpa). W teście 6-minutowego chodu stwierdzono desaturację z 96 do 89% przy dystansie 448 metrów. W badaniu bronchoskopowym nie uwidoczniło nieprawidłowości, a w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL, *bronchoalveolar lavage*) limfocyty stanowiły 26,5%, ze



**Rycina 1.** Zdj. klatki piersiowej PA (2005) — w dole obu płuc, nadwyżką ustawioną przeponą, pasmowate zagęszczenia miąższowe, a po stronie prawej zmiany opłucnowe

**Figure 1.** Posteroanterior chest X-ray (2005) — bilateral linear opacities above elevated diaphragm corresponding to parenchymal consolidations and right sided pleural lesions



**Rycina 2.** Tomografia komputerowa klatki piersiowej: (2005) — pasmowate zagęszczenia miąższowe z powietrznym bronchogramem zlokalizowane w polach dolnych obu płuc, większe po stronie prawej

**Figure 2.** Chest CT scan (2005) — shows linear parenchymal consolidations with air bronchogram involving lower zones, the right lung predominantly

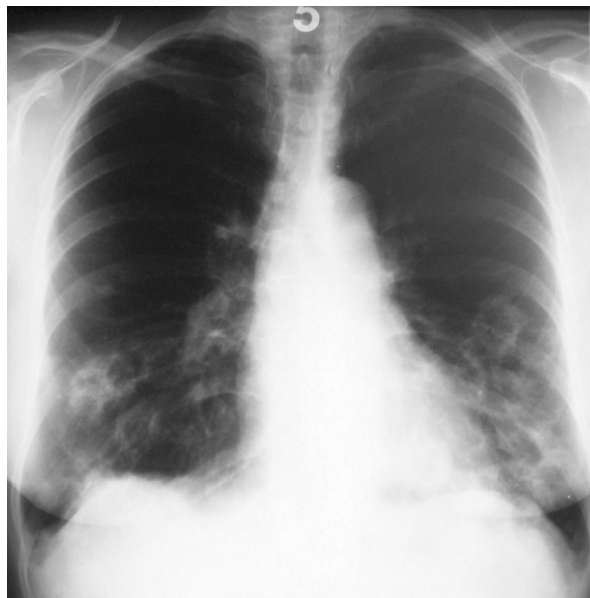
wskaznikiem CD4/CD8 wynoszącym 0,64. Wyniki badań dodatkowych wskazujące na PBC zamieszczono w tabeli 1. W badaniu ultrasonograficznym (USG) i TK jamy brzusznej uwidoczniło cechy sugerujące marskość wątroby. Analizując dokumentację medyczną pacjentki z poprzednich lat, można podejrzewać, że proces chorobowy w wątrobie toczył się od końca lat 90. XX wieku, kiedy to w badaniach dodatkowych wielokrotnie stwier-

dzano przyspieszone OB oraz nieprawidłowe parametry czynności wątroby. Wstępne rozpoznanie PBC wysunięte na podstawie obecności cech cholestazy oraz wysokiego miana przeciwciał AMA i AMA M2, zostało potwierdzone przez gastroenterologa. Na podstawie przebiegu klinicznego, wyników badań obrazowych, biochemicznych i immunologicznych oraz analizy dostępnej dokumentacji medycznej z lat poprzednich, przede wszystkim badania mikroskopowego wycinka płuca z 2005 roku, rozpoznano limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby i rozpoczęto leczenie prednizonem w dawce 40 mg/dobę. W badaniach kontrolnych wykonanych po 3 i 6 miesiącach leczenia prednizonem w dawce stopniowo zredukowanej do 20 mg/dobę obserwowano początkowo częściową, a następnie prawie całkowitą regresję zagęszczeń miąższowych w dolnych polach obu płuc oraz poprawę parametrów badań czynnościowych płuc — wzrost w zakresie pojemności życiowej (VC, *vital capacity*), TLC, DLCO. Po 20 miesiącach od rozpoczęcia leczenia prednizonem, w czasie stosowania dawki podtrzymującej 20 mg/dobę, zaobserwowano progresję zmian. Zdecydowano o zintensyfikowaniu leczenia immunosupresyjnego. Włączono azatioprynę i utrzymano leczenie prednizonem w dawce 20 mg/dobę. Stabilny obraz zmian w badaniach obrazowych oraz dość dobre, porównywalne z poprzednimi, parametry badań czynnościowych płuc w ciągu 12 miesięcy, skłoniły nas do zakończenia leczenia azatiopryną i stopniowej redukcji dawki prednizonu do 10 mg/d. Pacjentka pozostaje pod opieką gastroenterologów — przyjmuje od momentu rozpoznania choroby kwas ursodeoksycholowy (UDCA, *ursodeoxycholic acid*).

## Przypadek 2

Kobieta (53 lata), bez nałogów, została przyjęta do I Kliniki Chorób Płuc w marcu 2006 roku w celu ukończenia diagnostyki zmian w płucach w postaci licznych zacięnięć plamistych różnej wielkości z przejaśnieniami, obserwowanych w radiogramach i TK klatki piersiowej od sierpnia 2005 roku (ryc. 3, 4).

W wywiadzie zgłaszała przewlekły kaszel, postępującą duszność wysiłkową, ropne wykrztuszanie, osłabienie, poty, gorączkę, zmniejszenie łaknienia i nawracające bóle stawów, dotyczące głównie drobnych stawów rąk. W poprzednich miejscach hospitalizacji rozpoznawano toksokarozę i gruźlicę. Stosowano albendazol, leki przeciwprątkowe oraz glikokortykosteroidy z przejściową poprawą, przede wszystkim po leczeniu glikokor-



**Rycina 3.** Zdj. klatki piersiowej PA (2005) — liczne, okrągławe zacięnięcia z centralnymi przejaśnieniami, zlewające się w dole obu płuc

**Figure 3.** Posteroanterior chest X-ray (2005) — multiple, round opacities with central lucency, confluent in lower lung zones



**Rycina 4.** TK klatki piersiowej (2005) — obustronnie liczne, duże, obrączkowate ogniska zagęszczeń różnej wielkości, największe w płacie dolnym płuca prawego

**Figure 4.** Chest CT scan (2005) — shows bilateral, multiple, big, ring shaped foci of various size; the biggest one in the right lower lobe

tykosteroidami. We wrześniu 2005 roku wykonano biopsję płuca metodą wideotorakoskopii. W badaniu histopatologicznym wycinków płuca uwi doczniono liczne rozsiane ziarniniaki gruźliczopodobne bez cech serowacenia oraz obszary śródmiąższowego odczynu zapalnego z zajęciem pęcherzyków płucnych. W styczniu 2006 roku pacjentkę po raz pierwszy konsultowano w IGiCHP, gdzie na podstawie analizy przebiegu klinicznego oraz

dostępnych wówczas wyników badań wysunięto podejrzenie PBC i zalecono dalszą diagnostykę w tym kierunku. Wyniki badań dodatkowych sugerujące rozpoznanie PBC zamieszczono w tabeli 1. Po zaprzestaniu podawania glikokortykosteroidów w lutym 2006 roku w badaniu radiologicznym klatki piersiowej zaobserwowano progresję zmian w płucach. W płatach dolnych obustronnie i w płacie środkowym płuca prawego pojawiły się ponownie plamiste, częściowo zlewające się zagęszczenia miąższowe. W badaniu gazometrycznym stwierdzono umiarkowaną hipoksemię —  $pO_2$  58 mm Hg, w spirometrii — obniżenie VC do 67% wartości należnej i  $FEV_1$  (*forced expiratory volume in 1 second*, natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) do 76% wartości należnej. W analizie komórek z BAL limfocyty stanowiły 60%. Bez ustalenia konkretnego rozpoznania, chorą w marcu 2006 roku skierowano do IGiCHP. W badaniach czynnościowych wykonanych w Instytucie stwierdzono umiarkowane upośledzenie zdolności dyfuzyjnej płuc (DLCO 4,84 mmol/min/Kpa — 60% wartości należnej), w teście 6-minutowego chodu przy dystansie 415 m nie obserwowano istotnej desaturacji. Na podstawie analizy przebiegu klinicznego oraz wykonanych badań dodatkowych, w tym immunologicznych, radiologicznych oraz histopatologicznych, wysunięto podejrzenie PBC (które następnie zostało zweryfikowane oraz potwierdzone przez gastroenterologa) i w jej przebiegu zmian śródmiąższowych w płucach o charakterze odczynu sarkoidalnego. Zastosowano leczenie prednizonem w dawkach stopniowo redukowanych do 20 mg/dobę. W badaniach kontrolnych wykonanych po 3 miesiącach zaobserwowano prawie całkowitą regresję zmian radiologicznych w płucach i istotną poprawę w badaniach czynnościowych płuc. Leczenie prednizonem kontynuowano do czerwca 2008 roku. Sześć miesięcy po jego zakończeniu zaobserwowano ponownie progresję zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej oraz pogorszenie wyników badań czynnościowych płuc. Wdrożono po raz kolejny leczenie prednizonem z dobrym efektem klinicznym i regresją zmian w badaniach obrazowych. Pacjentka, zgodnie z zaleceniami gastroenterologa, przyjmuje od momentu rozpoznania choroby UDCA.

### Przypadek 3

Kobieta (64 lata), bez nałogów, po przebytym w 1968 roku leczeniu gruźlicy płuc nie potwierdzonej bakteriologicznie, z rozpoznaniem w 1996 roku na podstawie obecności cech cholestazy oraz wyniku badania histologicznego biopsji wątroby, pierwotną żółciową marskością wątroby (diagno-

stykę przeprowadzono w klinice gastroenterologicznej), leczona od tego czasu kwasem ursodeoksycholowym, została przyjęta do I Kliniki Chorób Płuc w kwietniu 1998 roku w celu diagnostyki zmian rozsianych w płucach uwidocznionych w badaniu radiologicznym klatki piersiowej.

Wyniki badań dodatkowych sugerujące PBC zamieszczono w tabeli 1.

W wywiadzie zgłaszała występujący od miesiąca suchy kaszel, narastającą duszność wysiłkową, osłabienie. W wykonanym ambulatoryjnie radiogramie klatki piersiowej obecne były zagęszczenia linijne oraz zmiany drobnoguzkowe ze zwapnieniami w szczycie płuca lewego oraz pasmowate zagęszczenia nad lewą kopułą przepony. W badaniu TK wysokiej rozdzielczości uwidoczniiono w lewym szczycie zmiany o charakterze włóknienia odpowiadające przebytej gruźlicy płuc oraz zaciemnienia typu matowej szyby i plastra miodu w płatach dolnych, jęczyczku i w płacie środkowym wskazujące na śródmiąższowe włóknienie płuc. Nie wykazano powiększonych węzłów chłonnych wnęk i śródpiersia. W badaniach czynnościowych płuc stwierdzono umiarkowane upośledzenie zdolności dyfuzyjnej płuc DLCO (4,31 mmol/min/kPa — 55% wartości należnej), pozostałe parametry były prawidłowe. W teście 6-minutowego chodu nie stwierdzono istotnej desaturacji. W badaniu bronchoskopowym uwidoczniiono przewlekłe zmiany zapalne, a wśród komórek z BAL limfocyty stanowiły 47% z niskim wskaźnikiem CD4/CD8 (0,11). Na podstawie analizy przebiegu klinicznego oraz wykonanych badań dodatkowych rozpoznano śródmiąższowe włóknienie płuc w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Nie podjęto leczenia, zalecono dalszą obserwację. W lipcu 1998 roku z powodu stanów gorączkowych do 39°C, nasilonego suchego kaszlu oraz bólów stawów, ambulatoryjnie rozpoczęto leczenie, początkowo prednizonem w dawce 20 mg/dobę, a następnie metylprednizolonem w dawce 12 mg/dobę.

W styczniu 2002 roku chorą ponownie hospitalizowano w I Klinice Chorób Płuc. W radiogramie klatki piersiowej nie stwierdzono istotnej dynamiki zmian w płucach, natomiast w badaniu TKWR, w porównaniu do badania z kwietnia 1998 roku, uwidoczniiono bardziej rozległe obszary mlecznej szyby i plastra miodu w okolicach nadprzeponowych oraz częściową regresję zmian śródmiąższowych w wyższych partiach płuc. W 6-minutowym teście chodu pacjentka przebyła dystans 437 m z desaturacją z 97% do 91%. W badaniach czynnościowych płuc stwierdzono utrzymanie się upośledzenia zdolności dyfuzyjnej płuc (DLCO

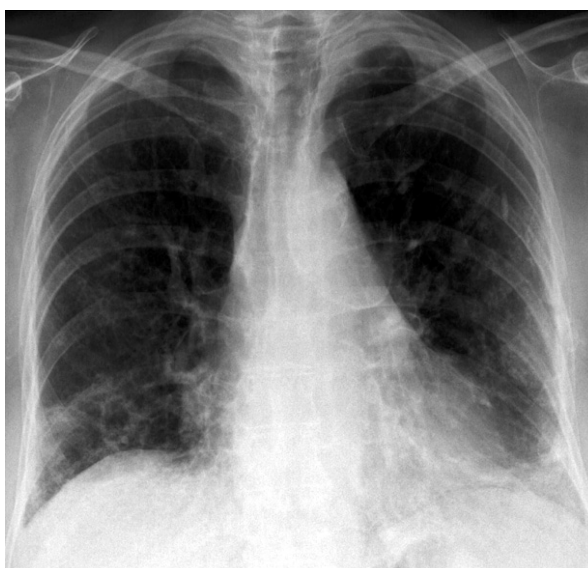
3,94 mmol/min/kPa — 52% wartości należnej), pozostałe parametry nadal były prawidłowe. Zalecono kontynuację leczenia metylprednizolonem w dotychczasowej dawce.

We wrześniu 2003 roku chora została przyjęta do Instytutu Reumatologii z powodu utrzymujących się od kilku miesięcy bólów i obrzęków stawów rąk, bólów mięśniowych oraz postępującego osłabienia. Na podstawie wielu wykonanych badań rozpoznano zapalenie skórno-mięśniowe i wtórny zespół Sjögrena. Zalecono zwiększenie dawki metylprednizolonu do 16 mg/dobę.

W lutym 2006 roku chora była po raz kolejny hospitalizowana w I Klinice Chorób Płuc. W radiogramie klatki piersiowej oraz TK wysokiej rozdzielczości (ryc. 5, 6) nie stwierdzono istotnej dynamiki zmian w płucach w porównaniu z badaniami z 2002 roku. W badaniach czynnościowych płuc stwierdzono dalsze obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc (DLCO 2,59 mmol/min/kPa — 37% wartości należnej). W 6-minutowym teście chodu pacjentka przeszła dłuższy dystans (517 m), ale z większą desaturacją (do 87%) niż w czasie poprzedniej hospitalizacji. Wobec stabilizacji radiologicznej oraz braku dolegliwości ze strony układu oddechowego utrzymano dotychczasowe leczenie.

#### Przypadek 4

Kobieta (53 lata), była palaczka tytoniu, została przyjęta do I Kliniki Chorób Płuc IGIChP w październiku 2008 roku z podejrzeniem neurosarkoidozy. W wywiadzie obwodowe porażenie nerwu VII prawego i lewego oraz zapalenie błony naczyniowej oka prawego, okresowo występujące bóle stawów skokowych i kolanowych, bez gorączki, kaszlu i duszności. Z powodu podejrzenia boreliozy, w marcu 2008 roku pacjentka była hospitalizowana w rejonowym oddziale neurologicznym, gdzie na podstawie wykonanych badań diagnostycznych wykluczono boreliozę i kleszczowe zapalenie mózgu. Zastosowano krótkotrwałe leczenie prednizonem z poprawą w zakresie czynności nerwów twarzowych. W sierpniu 2008 roku w radiogramie klatki piersiowej uwidoczniono niewielkie poszerzenie zarysu wnęk płucnych i śródpiersia oraz dyskretne zmiany rozsiane w polach środkowych obu płuc. TK wykazała powiększenie węzłów chłonnych wnęk płucnych i węzłów chłonnych wszystkich grup śródpiersia oraz rozsiane zmiany drobnoguzkowe w płucach. Na podstawie przebiegu klinicznego oraz zmian w badaniach obrazowych wysunięto podejrzenie sarkoidozy z zajęciem układu nerwowego i w celu dalszej diagnostyki pacjentkę skierowano do IGIChP. W wycinkach węzła chłonnego śródpiersia pobranego pod-



**Rycina 5.** Zdj. klatki piersiowej PA (2006) — linijne i siateczkowate zagęszczenia w polach dolnych płuc, w lewym szczycie zmiany drobnoguzkowe i zgrubienia opłucnej

**Figure 5.** Chest X-ray (2006) — linear and reticular opacities within both lower lung zones, small nodules within right apex under thickened pleura



**Rycina 6.** TKWR płuc (2006) — pogrubiłe przegrody międzyzrakowe z rozstrzeniami oskrzeli z pociągania i nieliczne, drobne ogniska plastra miodu wskazujące na śródmiąższowe włóknienie płuc

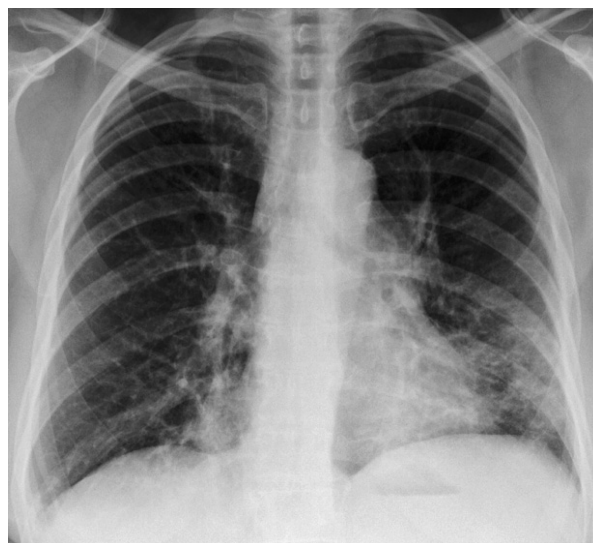
**Figure 6.** HRCT of the lungs (2006) — shows thickened interlobular septa with traction bronchiectasis and small foci of honeycombing corresponding to interstitial pulmonary fibrosis

czas endobronchosonografii, stwierdzono ziarninaki nabłonkatokomórkowe bez cech martwicy, co potwierdziło rozpoznanie sarkoidozy. Wyniki badań czynnościowych płuc były prawidłowe, w teście 6-minutowego chodu przy dystansie 527 m nie stwierdzono desaturacji. Wyniki badań dodatkowych wskazujące na PBC zamieszczono w tabeli 1. W kwietniu 2009 roku w klinice gastro-

enterologicznej wykonano biopsję wątroby i na podstawie badania histologicznego wycinków wątroby potwierdzono rozpoznanie PBC. Uwzględniając całość obrazu klinicznego, zmiany w badaniach obrazowych, wyniki badań biochemicznych, immunologicznych oraz histologicznych, rozpoznano zmiany o charakterze odczynu sarkoidalnego w przebiegu PBC i z uwagi na dobre parametry badań czynnościowych układu oddechowego chorą pozostawiono w obserwacji, bez wdrażania leczenia. W styczniu 2010 roku w radiogramie i tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdzono wyraźną progresję zmian rozsianych (ryc. 7, 8). W badaniach czynnościowych płuc wykazano obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc do 66% wartości należnej. Pozostałe parametry były prawidłowe. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych obwodowych: szyjnych, podżuchwowych i nadobojczykowych oraz węzłów chłonnych zlokalizowanych w jamie brzusznej w okolicy głowy trzustki oraz wątroby. W badaniu histologicznym materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej węzła chłonnego nadobojczykowego prawego oraz podżuchwowego lewego uwidoczniono ziarniniaki nabłonkowatokomórkowe. Z powodu progresji zmian rozsianych w obrazie radiologicznym płuc oraz pogorszenia wyników badań czynnościowych płuc, zdecydowano o wdrożeniu leczenia prednizonem w dawce początkowej 40 mg/dobę. W czasie badań kontrolnych po 3 i 6 i 12 miesiącach leczenia prednizonem w dawce stopniowo redukowanej do 5 mg/dobę obserwowano wyraźną regresję zmian rozsianych w radiogramie klatki piersiowej oraz poprawę parametrów badań czynnościowych — wzrost DLCO do 87% wartości należnej. Pacjentka pozostaje pod stałą opieką gastroenterologów — przyjmuje UDCA od momentu rozpoznania PBC.

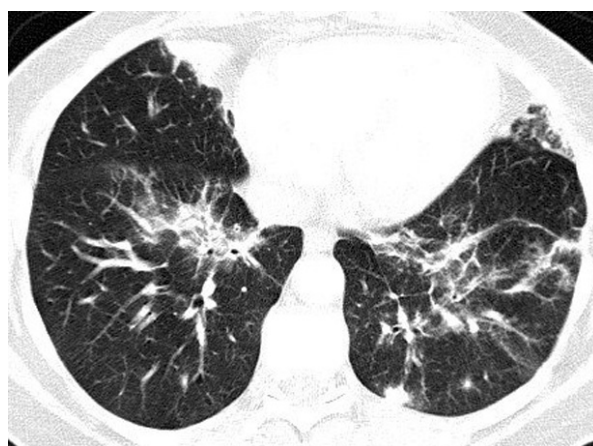
### Omówienie

Pierwotna żółciowa marskość wątroby jest chorobą przewlekłą, układową, dotyczącą głównie kobiet w średnim wieku. Kryteria rozpoznania choroby przedstawiono we wstępie. Wszystkie opisane chore spełniały kryteria enzymatyczne rozpoznania PBC, u 3 pacjentek stwierdzono podwyższone miano AMA i AMA M2, w 2 przypadkach wykonano biopsję wątroby, która potwierdziła rozpoznanie. Pierwotnej żółciowej marskości wątroby zwykle towarzyszą inne choroby o podłożu immunologicznym — najczęściej wtórny zespół Sjögrena, który rozpoznaje się u 21–80% chorych na PBC [18] oraz immunologiczne zapalenie



**Rycina 7.** Zdj. klatki piersiowej PA (2010) — poszerzona lewa wnęka, w dole płuc pasmowate i guzkowe zagęszczenia

**Figure 7.** Chest X-ray (2010) — enlarged left hilum; bilateral linear and nodular opacities within lower-lung zones



**Rycina 8.** TK klatki piersiowej (2010) — w polach dolnych płuc pasma nieprawidłowych zagęszczeń wskazujących na włóknienie i obwodowe guzki

**Figure 8.** Chest CT scan (2010) — linear opacities corresponding to fibrosis and nodular air-space consolidation in lower lung zones

tarczycy (6–17% chorych) [19], 41% chorych z PBC prezentuje więcej niż jedną chorobę autoimmunologiczną [1].

Wśród naszych chorych, u pierwszej pacjentki rozpoznano zespół suchego oka (wyniki badań immunologicznych nie pozwoliły na rozpoznanie wtórnego zespołu Sjögrena). U drugiej obserwowano podwyższone miano przeciwciał przeciwsercowych i przeciw-tarczycowych, dotychczas bez rozpoznania konkretnej choroby o podłożu autoimmunologicznym. U trzeciej pacjentki ostatecznie roz-

poznano zapalenie skórno-mięśniowe i zespół Sjögrena.

Na koincydencję przewlekłych chorób wątroby i śródmiąższowego włóknienia płuc pierwsza zwróciła uwagę Turner-Warwick w 1968 roku [20]. W 1970 roku Mason i wsp. pierwsi opublikowali przypadek występowania choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu PBC [21]. Szacuje się, że częstość występowania chorób śródmiąższowych płuc wśród pacjentów z PBC wynosi ponad 15%. 54% chorych zgłasza objawy kliniczne choroby układu oddechowego, około 40% pozostaje bezobjawowych [22]. Liu i wsp. w grupie 109 chorych na PBC stwierdzili radiologiczne cechy choroby śródmiąższowej płuc w badaniu TK wysokiej rozdzielczości u 10% pacjentów [23]. Jak wspomniano, ponad połowa chorych naILD w przebiegu PBC ma objawy kliniczne ze strony układu oddechowego — najczęściej chorzy zgłaszają duszność (> 50% chorych) i kaszel (35% chorych). W badaniu przedmiotowym u ponad 35% chorych stwierdza się obustronnie trzeszczenia w polach dolnych płuc [22]. Pierwsze trzy prezentowane przez autorów niniejszej pracy chore zgłaszały dolegliwości ze strony układu oddechowego (duszność, kaszel, ograniczenie wydolności wysiłkowej). W 2 i 3 przypadku osłuchiwaniem płuc stwierdzono trzeszczenia w polach dolnych, natomiast u pierwszej chorej obecne było stłumienie odgłosu opukowego i wyraźne ściszenie szmeru oddechowego w polu dolnym płuca prawego. Czwarta pacjentka nie zgłaszała początkowo dolegliwości z zakresu układu oddechowego, a zmiany osłuchowe w postaci drobnych trzeszczeń zlokalizowanych w polach dolnych pojawiły się po około 1,5-roczej obserwacji jednocześnie z progresją radiologiczną zmian. Badaniem, które pozwala na wczesne wykrycie choroby śródmiąższowej płuc i pomaga określić stopień jej zaawansowania, jest TK wysokiej rozdzielczości. U chorych zILD w przebiegu PBC najczęściej stwierdza się zmiany siateczkowate (u 39% chorych), zacinienia plamiste (25%), zmiany guzkowe (25%), obszary matowej szyby (18%), pogrubienie przegród międzyzrazikowych (18%), obszary plastra miodu (11%). Ponad 60% pacjentów wykazuje zmiany już w klasycznym radiogramie klatki piersiowej [23]. We wszystkich 4 przedstawianych powyżej przypadkach stwierdzano zmiany w radiogramach i TK klatki piersiowej. W przypadku pierwszym obraz zmian początkowo wskazywał na proces rozrostowy toczący się w płucach i dopiero później pojawiły się zmiany wskazujące naILD. W pozostałych przypadkach obraz radiologiczny płuc od początku sugerował chorobę śródmiąższową. Charakter zmian radiologicznych w płucach okre-

ślany na podstawie badania TKWR koreluje ze stopniem włóknienia w badaniu histopatologicznym bioptatu płuc. U naszych pacjentek doszło do rozwoju limfocytarnego zapalenia płuc w pierwszym przypadku, odczynu sarkoidalnego w przypadku 2 i 4 oraz śródmiąższowego włóknienia płuc u 3 chorej. Rozpoznanie limfocytarnego śródmiąższowego zapalenia płuc u opisywanej pacjentki postawiono na podstawie badania histologicznego bioptatu płuca. Limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc — po raz pierwszy opisane przez Liebowa i Carringtona w 1969 roku, jest łagodną chorobą limfoproliferacyjną ograniczoną do płuc, która zwykle towarzyszy innym chorobom o podłożu autoimmunologicznym [24], tak jak to miało miejsce w prezentowanym przypadku. Dotychczas opublikowano wiele prac, z których wynika, że śródmiąższowe włóknienie płuc, LIP, organizujące się zapalenie płuc i ziarniniaki sarkoidalne są najczęściej występującymi powikłaniami płucnymi w przebiegu PBC [4, 13, 19, 22, 25]. Od lat trwa dyskusja, czy powikłania płucne u chorych na PBC są konsekwencją tylko i wyłącznie przewlekłego procesu zapalnego toczącego się w wątrobie, czy też są związane z obecnością innych chorób immunologicznych towarzyszących PBC. Rodriguez i wsp. w pracy opublikowanej w 1981 roku stwierdzili, że powikłania płucne zdarzają się wyłącznie u tych chorych, którzy mają również zespół Sjögrena [26]. W badaniu przeprowadzonym wiele lat później w grupie 109 chorych na PBC wykazano, że częstość choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów z PBC i SS wynosi 21,7%, podczas gdy u chorych bez SS — jedynie 1,6% [23]. W badaniu przeprowadzonym w grupie 178 chorych na PBC i opublikowanym w 2009 roku wykazano, że u ponad 40% chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby bez innej towarzyszącej choroby autoimmunologicznej, dochodzi do rozwoju powikłań płucnych. W badaniu histopatologicznym bioptatów płuc tych pacjentów zwykle stwierdzano naciek limfocytarne oraz LIP [14]. Autorzy sugerują, że PBC należy traktować jak klasyczną chorobę immunologiczną podobną do chorób układowych tkanki łącznej i zespołu Sjögrena, w przebiegu których często dochodzi do rozwoju powikłań płucnych, czasami o ciężkim przebiegu [16].

Współistnienie śródmiąższowego włóknienia płuc i PBC jest rzadko opisywane [17]. Często natomiast PBC towarzyszą inne choroby o podłożu immunologicznym. W trzecim prezentowanym przypadku po około 2 latach od rozpoznania PBC pojawiły się zmiany w płucach sugerująceILD, po następnych kilku latach rozpoznano układową chorobę tkanki łącznej. Trudno jest z całą pewno-



ścią stwierdzić, czy w tym przypadku zmiany w płucach były związane tylko i wyłącznie z przewlekłym procesem immunologicznym toczącym się w wątrobie, czy też zmiany płucne wyprzedziły rozpoznanie zapalenia skórno-mięśniowego, w przebiegu którego zmiany śródmiąższowe w płucach są opisywane znacznie częściej. Wydaje się, że w tym przypadku, ciężkie ogólnoustrojowe zaburzenia immunologiczne doprowadziły do wielonarządowej i układowej manifestacji choroby.

Rodriguez i wsp. jako pierwsi opisali zmiany w badaniach czynnościowych płuc u chorych z PBC i stwierdzili, że najbardziej typową dysfunkcją ze strony układu oddechowego u tych chorych jest upośledzenie zdolności dyfuzyjnej płuc [26]. Badania czynnościowe płuc u wszystkich opisywanych pacjentek wykazywały obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc, umiarkowane u dwóch chorych (przypadek 2 i 4) i znaczne u pozostałych dwóch (przypadek 1 i 3). Krowka i wsp. w grupie 47 chorych na PBC wykazali pozytywną korelację pomiędzy stopniem upośledzenia wymiany gazowej, a zaawansowaniem zmian w badaniu histologicznym biopłatów wątroby oraz współczynnikiem Mayo, za pomocą którego, na podstawie danych demograficznych i parametrów biochemicznych, określa się ryzyko zgonu chorego [27, 28]. U pierwszej chorej, u której w największym stopniu uszkodzona była czynność komórek wątroby, obserwowano znaczne zaburzenia w badaniach czynnościowych układu oddechowego — DLCO obniżone do 45% wartości należnej i cechy umiarkowanej restrykcji — TLC 65% wartości należnej. Druga i czwarta pacjentka prezentowały umiarkowane upośledzenie zdolności dyfuzyjnej płuc — DLCO 60% (przypadek 2) i 66% (przypadek 4) wartości należnej przy odpowiednio prawidłowych i nieco podwyższonych wskaźnikach czynności wątroby. U trzeciej chorej z wieloletnim przebiegiem choroby i cechami cholestazy w badaniach laboratoryjnych obserwowano istotne obniżenie DLCO. Rodriguez i wsp. stwierdzili obniżoną zdolność dyfuzyjną płuc jedynie u chorych na PBC z towarzyszącym zespołem Sjögrena lub zespołem suchości. Pacjenci z PBC bez innych towarzyszących chorób o podłożu autoimmunologicznym wykazywali DLCO takie jak kontrolna grupa zdrowych osobników. Autorzy wysunęli wniosek, że obniżone parametry badań czynnościowych wiążą się z aktywnością zespołu Sjögrena lub zespołu suchości, a nie z aktywnością przewlekłego procesu zapalnego wątroby [26]. Tezę tę potwierdzili w swoich badaniach w 2008 roku Liu i wsp. [23]. U drugiej i czwartej pacjentki stwierdzono umiarkowanie obniżoną DLCO, pomimo braku współist-

nienia SS lub zespołu suchości. W pierwszym i trzecim przypadku u chorych rozpoznawano zespół suchości i SS, co potwierdzałoby tezę sformułowaną przez Rodrigueza.

Umiarkowana hipoksemia ( $pO_2 < 70$  mm Hg) nie jest częsta u chorych z PBC. W zależności od ciężkości choroby wątroby występuje u 14–40% chorych [11]. U pierwszej z opisywanych pacjentek, pomimo ewidentnie nieprawidłowych parametrów czynności wątroby, zmian w obrazie radiologicznym płuc i nieprawidłowych wyników badań czynnościowych, nie doszło do hipoksemicznej niewydolności oddychania. U drugiej pacjentki obserwowano umiarkowaną hipoksemię, pomimo małego stopnia zaawansowania PBC. Ciężka hipoksemia z wartością  $pO_2 < 50$  mm Hg w przebiegu chorób wątroby występuje bardzo rzadko i dotyczy głównie pacjentów z zespołem wątrobowopłucnym. W grupie 178 chorych na PBC, umiarkowaną ( $pO_2$  60–80 mm Hg) i ciężką ( $pO_2 < 60$  mm Hg) hipoksemię obserwowano odpowiednio u 29 i 14% chorych [22].

U chorych na PBC i limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc charakterystyczny jest skład komórek BAL. Zwykle stwierdza się w nim znaczący wzrost odsetka limfocytów i zwiększenie proporcji CD4/CD8. Obecność limfocytozy w BAL nie zawsze wiąże się z obecnością uchwytynych zmian w obrazie radiologicznym płuc [29, 30]. Wszystkie chore miały zaawansowane zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej oraz prezentowały objawy kliniczne takie jak duszność, kaszel, upośledzenie wydolności wysiłkowej. U czwartej chorej objawy kliniczne pojawiły się wraz z progresją zmian w obrazie radiologicznym płuc. Wszystkie chore, u których wykonano płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, miały zwiększony odsetek limfocytów wśród komórek BAL. U pierwszej pacjentki (z rozpoznaniem LIP) limfocytoza w BAL wynosiła 26%, a wskaźnik CD4/CD8 0.64. U drugiej chorej, z odczynem sarkoidalnym w płucach, obserwowano limfocytozę 60%. W trzecim przypadku, odsetek limfocytów w BAL wynosił 47% — u tej chorej nie rozpoznano LIP, w obrazie radiologicznym stwierdzano cechy śródmiąższowego włóknienia płuc, a po kilku latach trwania choroby rozpoznano zapalenie skórno-mięśniowe z wtórnym zespołem Sjögrena. Spiteri i wsp. zbadali 10 chorych z PBC bez objawów ze strony układu oddechowego. U 6 stwierdzili znaczący wzrost limfocytów BAL ( $> 15\%$ ) i wzrost stosunku CD4/CD8 do 4:1, podobnie jak u chorych na sarkoidozę, a przeciwnie do zdrowej grupy kontrolnej [31]. Zdaniem autorów pracy dane z badania BAL sugerują, że mechanizmy immunologiczne tworzenia ziarniniaków

u chorych na PBC i sarkoidozę są podobne. Wśród tych chorych, u których stwierdzono wzrost odsetka limfocytów i wzrost stosunku CD4/CD8, u prawie wszystkich w badaniu TK klatki piersiowej stwierdzano nieprawidłowy obraz płuc, pomimo prawidłowego przeglądowego radiogramu klatki piersiowej i prawidłowych parametrów badań czynnościowych. Podobne wyniki uzyskali Waalaert i wsp. [32]. W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach potwierdzono, że nacieki limfocytarne i LIP są najczęściej występującymi zmianami patologicznymi w płucach u chorych na PBC [22].

Jastrzębski i wsp. analizowali skład komórek BAL u 13 kobiet z potwierdzoną histologicznie PBC, bez objawów klinicznych ze strony układu oddechowego. Stwierdzili wzrost odsetka limfocytów w porównaniu z grupą kontrolną u 38% chorych na PBC. Analizując stosunek CD4/CD8, stwierdzili znamienne niższy niż w grupie kontrolnej odsetek subpopulacji CD8 [29]. Chatte i wsp. w badaniu histologicznym wycinków z płuc wykazali obfite nacieki plazmocytarne i limfocytarne. U 2/3 chorych w biopsjach dominowały komórki CD8, u 1/3 chorych CD4 [33].

Niewiele jest danych dotyczących leczenia chorób płuc w przebiegu PBC. Najczęściej stosuje się GKS i inne leki immunosupresyjne, czyli azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat, cyklosporynę, kolchicynę. Zmiany w płucach, pomimo skłonności do nawrotów, zwykle dobrze odpowiadają na leczenie GKS, tak jak to miało miejsce u opisywanych pacjentek, GKS nie hamują jednak postępującego uszkodzenia komórek wątroby [1, 11].

### Podsumowanie

U pacjentów z chorobami wątroby stwierdza się wiele nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu oddechowego, których przyczyny do dzisiaj nie zawsze pozostają wyjaśnione. Spektrum uszkodzeń płuc w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby jest bardzo szerokie. Mamy tu do czynienia zarówno ze zmianami w obrazie radiologicznym płuc, zaburzeniami stwierdzanymi w badaniach czynnościowych, najczęściej pod postacią upośledzenia zdolności dyfuzyjnej płuc, jak i zmianą składu komórek w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (limfocytoza CD4). Część autorów uważa, że stopień uszkodzenia płuc pozostaje niezależny od stopnia zaawansowania PBC [26, 27, 29, 32]. Choroba śródmiąższowa płuc jest poważnym powikłaniem PBC, które zwykle ma łagodny przebieg, ale czasami doprowadza do zgonu chorego. U około 12% chorych na PBC dochodzi do rozwoju nadciśnienia płucnego [14] (czę-

ściej wśród chorych z cechami choroby śródmiąższowej płuc, z zespołem Raynauda, zespołem Sjögrena i pacjentów z nadciśnieniem wrotnym), które znacznie pogarsza rokowanie choroby. Jedy- nym skutecznym leczeniem PBC pozostaje przeszczepienie wątroby. Przeżycie 5-letnie uzyskuje się u ponad 90% chorych, ale zdarza się, że w przeszczepionej wątrobie dochodzi ponownie do rozwoju PBC [8, 34].

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo:

- Allan P., Powers Ch., Morris M. Pulmonary manifestations of primary autoimmune hepatobiliary disease. *Clin. Pulm. Med.* 2005; 12: 232–245.
- Madery W. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis. Associated disorders? *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 588–590.
- Davison A., Epstein O. Relapsing organizing pneumonitis in a man with primary biliary cirrhosis, CREST syndrome and chronic pancreatitis. *Thorax* 1983; 38: 316–317.
- Miyamoto H., Azuma A., Taniguchi Y. i wsp. Interstitial pneumonia complicated by Sjogrens syndrome, Hashimoto disease, rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Intern. Med.* 2000; 39: 970–975.
- Reynolds T., Denison E., Frankl H. i wsp. Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynauds phenomenon and teleangiectasia. *New Syndrome. Am. J. Med.* 1971; 50: 302.
- Brzezińska-Kolarz B., Undas A., Dyczek A., Musiał J. Pierwotna marskość żółciowa współistniejąca z twardziną układową (zespół Reynoldsa). Opis przypadku. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2001; CV, 3: 231–234.
- Honma F., Shio K., Monoe K. i wsp. Primary biliary cirrhosis complicated by polymyositis and pulmonary hypertension. *Intern. Med.* 2008; 47: 667–669.
- Kaplan M. Primary biliary cirrhosis: Past, present, and future. *Gastroenterology* 2002; 123: 1392–1394.
- Nakamura T., Higashi S., Tomoda K., Tsukano M., Sugi K. Primary biliary cirrhosis (PBC) — CREST overlap syndrome with coexistence of Sjögren's syndrome and thyroid dysfunction. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 596–600.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 51: 237–267.
- Krowka M. Pulmonary manifestations of chronic liver disease. *Clinical. Pulm. Med.* 2000; 7: 24–29.
- Krowka M. Recent pulmonary observations in alfa1-antitrypsin deficiency, primary biliary cirrhosis, chronic hepatitis C, and other hepatic problems. *Clin. Chest. Med.* 1996; 17: 67–81.
- Strobel E., Bonnet R., Werner P., Schaefer H., Peter H. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia and primary biliary cirrhosis-like lung involvement in a patient with primary biliary cirrhosis. *Clin. Rheumatol.* 1998; 17: 246–249.
- Shen M., Zhang F., Zhang X. Pulmonary hypertension in primary biliary cirrhosis: a prospective study in 178 patients. *Scan. J. Gastroenterol.* 2009; 44: 219–223.
- Harada M., Hashimoto O., Kumemura H. i wsp. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in a patient with primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis treated with prednisolon. *Hepatology Research* 2002; 23: 301–305.
- Hiraoka A., Kojima N., Yamauchi Y. i wsp. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. *Intern. Med.* 2001; 40: 1104–1108.
- Izdebska-Mąkosa Z. Przypadek współistnienia śródmiąższowego włóknienia płuc i pierwotnej żółciowej marskości wątroby. *Pneum. Pol.* 1986; LIV, 6: 255–259.
- Czaja A., Nishioka M., Morshed S., Hachiya T. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 200–207.
- Scully R., Mark E., McNeely W., Ebeling S., Philips L. Case 14–1998. Case records of the Massachusetts General Hospital.

- Weekly clinicopathological exercises. Case 14–1998. A 49-year-old woman with primary biliary cirrhosis, pulmonary opacities, and a pleural effusion. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1293–1301.
20. Turner-Warwick M. Fibrosing alveolitis and chronic liver disease. *Q. J. Med.* 1968; 37: 133–149.
  21. Mason A., McIlmurray M., Golding P., Huges D. Fibrosing alveolitis associated with renal tubular acidosis. *Br. Med. J.* 1970; 4: 596–599.
  22. Shen M., Zhang F., Zhang X. Primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43: 676–679.
  23. Liu B., Zhang F., Zhang Z., Zhang W., Gao X. Interstitial lung disease and Sjögrens syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *Clin. Rheumatol.* 2008; 27: 1299–1306
  24. Liebow A., Carrington C. The interstitial pneumonia. In Simon A., Potchen E., LeMay M., (red.). *Frontiers of Pulmonary Radiology.* 1<sup>st</sup>. Edn. New York, Grune&Stratton 1969: 102–141.
  25. Weissman E. Becker N. Interstitial lung disease in primary biliary cirrhosis *Am. J. Sci.* 1983; 85: 21–27.
  26. Rodriquez R., Pares A., Bruguera M. i wsp. Pulmonary involvement in primary biliary cirrhosis. *Thorax* 1981; 36: 208–212.
  27. Krowka M., Grambsch P., Edeli E., Cotrese D., Dickson E. Primary biliary cirrhosis: relation between hepatic function and pulmonary function in patients who never smoked. *Hepatology* 1991; 13: 1095–1100.
  28. Dickson E., Grambsch P., Fleming T., Fisher L., Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10: 1–7.
  29. Jastrzębski D., Musialik J., Ziara D. i wsp. Czynność układu oddechowego oraz skład popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) u chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby. *Wiad. Lek.* 2002; 9–10: 516–524.
  30. Petelenz M., Musialik J., Jastrzębski D. Powikłania płucne przewlekłych chorób wątroby. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1998; 66:113–119.
  31. Spiteri M., Johnson M., Epstein O. i wsp. Early alveolitis in primary biliary cirrhosis. *Thorax* 1988; 43: 228.
  32. Wallaert B., Bonniere P., Prin L. i wsp. Primary biliary cirrhosis: subclinical inflammatory alveolitis in patients with normal chest roentgenograms. *Chest* 1986; 90: 842–848.
  33. Chatte G., Streichenberger N., Boillot O. i wsp. Lymphocytic bronchitis/bronchiolitis in a patient with primary biliary cirrhosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 176–179.
  34. Bergasa N., Mason A., Floerani A. i wsp. Primary biliary cirrhosis: report of a focus study group. *Hepatology* 2004; 40: 1013–1020.