

Alicja Płóćniczka, Joanna Goździk-Spychalska, Halina Batura-Gabryel

Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Szpital Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

Śródmiąższowe zapalenie płuc z cechami reakcji autoimmunologicznej (IPAF) oraz obrazem radiologicznym sugerującym limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP)

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie artykułu, należy cytować wersję oryginalną: Płóćniczka A, Goździk-Spychalska J, Batura-Gabryel H. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) and radiological findings suggestive of lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) — case report. *Adv Respir Med* 2017; 85: 46–50. doi: 10.5603/ARM.2017.0009.

Streszczenie

Śródmiąższowe zapalenie płuc z cechami reakcji autoimmunologicznej (IPAF) to termin opisujący przypadki śródmiąższowych chorób płuc i współtowarzyszących im zmian klinicznych, serologicznych i/lub morfologicznych o podłożu autoimmunologicznym, które nie spełniają reumatologicznych kryteriów rozpoznania konkretnej choroby tkanki łącznej (CTD). Najczęściej śródmiąższowe zapalenie płuc pojawia się wtórnie do choroby tkanki łącznej, zdarza się jednak, że jest jej pierwszą i jedyną manifestacją. Limfocytowe zapalenie płuc (LIP) to rzadka choroba, która charakteryzuje się naciekiem śródmiąższu oraz przestrzeni międzypęcherzykowych przez limfocyty, plazmocyty oraz inne komórki linii limfopoetycznej. Przyczyna LIP jest wciąż nieznana, ale może być ono jedną z manifestacji choroby tkanki łącznej. Kliniczny przebieg bywa bardzo zróżnicowany — od samoistnej remisji po przyspieszoną progresję prowadzącą do niewydolności oddechowej i zgonu pomimo zastosowania systemowej glikokortykosteroidoterapii (sGKS). Ponieważ obecnie brakuje standardów terapeutycznych, LIP leczy się empirycznie.

W pracy zaprezentowano przypadek 54-letniej, HIV-negatywnej kobiety, u której na podstawie obrazu klinicznego oraz zmian radiologicznych wysunięto podejrzenie LIP. Wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na podłoże autoimmunologiczne, odchylenia nie były jednak charakterystyczne dla żadnej konkretnej układowej choroby tkanki łącznej. Z uwagi na ciężki stan kliniczny chorej, wdrożono leczenie immunosupresyjne bez wykonywania biopsji płuca. W pracy opisano okres dwuletniej obserwacji chorej oraz wszelkie wątpliwości diagnostyczno-terapeutyczne.

Słowa kluczowe: limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc, terapia immunosupresyjna, kliniczne podejrzenie, śródmiąższowe zapalenie płuc z cechami reakcji autoimmunologicznej

Wstęp

Limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc z cechami reakcji autoimmunologicznej (IPAF, *interstitial pneumonia with autoimmune features*) jest określeniem, które ma zastosowanie dla nie-

jednorodnej grupy chorych prezentujących radiologiczne wykładniki idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc z towarzyszącymi cechami choroby tkanki łącznej (CTD, *connective tissue disease*) niespełniających obecnych kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego.

Adres do korespondencji: Alicja Płóćniczka, Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM im. K. Marcinkowskiego, ul. Szamarzewskiego 82, 60–569 Poznań, e-mail: petit_rayon@tlen.pl
Wpłynęło do Redakcji: 14.12.2016 r.
Copyright © 2017 PTChP

Warunkiem postawienia rozpoznania IPAF jest spełnienie warunków z trzech domen: klinicznej — obejmującej objawy pozapłucne, serologicznej — charakteryzującej się obecnością specyficznych autoprzeciwciał oraz morfologicznej, na którą składają się charakterystyczne obrazy radiologiczne lub histopatologiczne. Śródmiąższowe zapalenie płuc jest jedną z najczęstszych klinicznych manifestacji CTD. Może ono przybierać różne postaci, między innymi limfocytowego zapalenia płuc (LIP, *lymphocytic interstitial pneumonia*) — rzadkiej choroby charakteryzującej się histopatologicznie nacieczeniem miąższu oraz pęcherzyków płucnych limfocytami, komórkami plazmatycznymi i histiocytami [1]. Najczęściej opisuje się je w przebiegu chorób autoimmunologicznych, takich jak zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów oraz anemia złośliwa [2]. Zmiany charakterystyczne dla tej jednostki opisywano również w przebiegu chorób wywołanych przez HIV (*human immunodeficiency virus*) czy EBV (*Ebstein-Barr virus*). W części przypadków nie udaje się ustalić przyczyny pierwotnej i wówczas choroba określana jest mianem idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc (IIP, *idiopathic interstitial pneumonia*) [4].

Dane dotyczące zachorowalności i umieralności z powodu LIP są niedoszacowane ze względu na brak rejestru chorych wynikający z rzadkiego występowania tej choroby. Postawienie ostatecznego rozpoznania LIP wymaga wykonania biopsji płuca, gdyż zarówno objawy (tj. nieproduktywny kaszel, duszność, trzeszczenia przy osłuchiwaniu) [3], jak i zmiany radiologiczne (zaciemnienia typu „matowej szyby”, zagęszczenia przypodstawne, objaw plastra miodu, rozwój zwłóknienia, rozstrzenia, pęcherze rozedmowe oraz zmiany cystyczne) obserwowane w przebiegu choroby są nieswoiste. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować: rozrost rzekomochłoniakowy, ziarninowatość limfomatoidalną, grudkowe zapalenie oskrzelików, pierwotny chłoniak płuc, ziarniniakowatość bronchocentryczną, chorobę IgG4 zależną, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (np. niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc) oraz zapalenia płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, cytomegalowirus i mykobakterie u pacjentów HIV-pozytywnych [5].

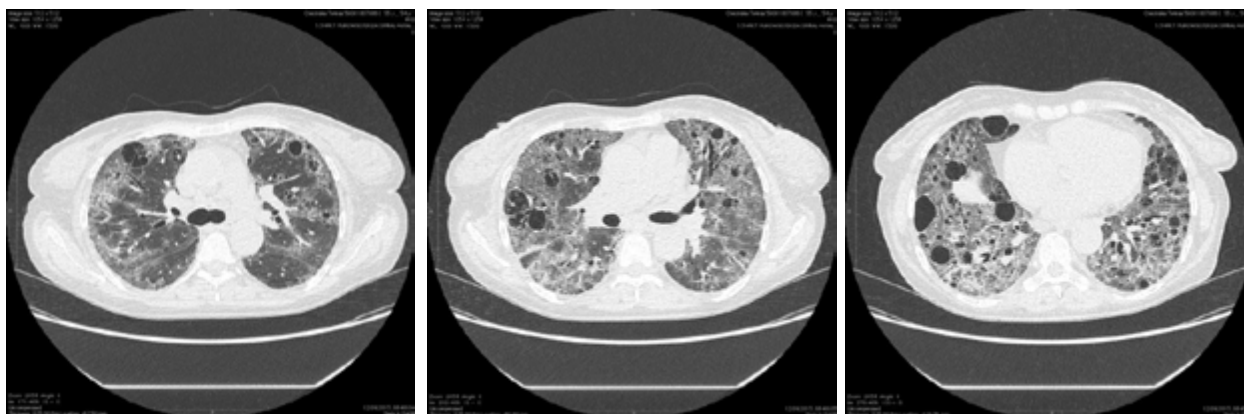
W związku z rzadkim występowaniem choroby i dużym zróżnicowaniem jej przyczyn, dane traktujące o LIP pochodzą zazwyczaj z serii opisów przypadków i stąd są niepełne. Jak dotąd nie powstały żadne standardy leczenia tej choroby.

Poniższy opis przypadku dotyczy 54-letniej kobiety, u której na podstawie obrazu klinicznego oraz nieprawidłowości w wynikach badań radiologicznych i laboratoryjnych wysunięto podejrzenie IPAF.

Opis przypadku

Pacjentka, 54 lata, została przyjęta na oddział pulmonologii we wrześniu 2013 roku w związku z narastającą dusznością spoczynkową i suchym kaszlem. Pierwsze objawy niewydolności oddechowej przy wysiłku pojawiły się w styczniu 2013. W tym czasie u chorej zdiagnozowano zmiany śródmiąższowe o nieznannej etiologii i wtórną niewydolność oddechową. Z powodu infekcyjnych zaostrzeń w przebiegu choroby podstawowej chora otrzymała w przeciągu 9 miesięcy kilka kursów antybiotykoterapii. Ponadto u chorej potwierdzono narażenie na dym tytoniowy — w wywiadzie 30 paczkolet. W badaniu podmiotowym dotyczącym przeszłości medycznej chora zgłaszała epizod obustronnego bólu stawów biodrowych w 1996 roku. Z tego powodu otrzymała niesteroidowe leki przeciwzapalne od lekarza pierwszego kontaktu bez konsultacji reumatologicznej. W 2000 roku przeprowadzono zabieg endoprotezoplastyki stawu biodrowego prawego. Bez objawów od tego czasu. Ponadto, 11 lat temu pacjentka poddana była zabiegowi tyroidektomii w związku z chorobą Hashimoto. Poza wyżej wymienionymi, chora nie zgłaszała żadnych innych istotnych dolegliwości, negowała również narażenie na czynniki drażniące. Wywiad rodzinny i socjoekonomiczny pozostawał bez znaczenia klinicznego. W chwili przyjęcia na oddział pulmonologii pacjentka była w ciężkim stanie ogólnym, bez gorączki, z *tachypnoe* 30/min, tętnem 91/min, ciśnieniem krwi 90/60 mm Hg i saturacją 71,6%. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wykładniki *ortopnoe*, sinicy centralnej, palce pałeczkowate oraz suchy język. W badaniu osłuchowym nad polami płucnymi obustronne trzeszczenia u podstawy płuc, rytm serca miarowy, tony serca czyste, akcentowane prawidłowo. W badaniu brak wyczuwalnych, powiększonych węzłów chłonnych. Jama brzuszna oraz kończyny bez odchyłań.

Wyniki następujących badań laboratoryjnych: morfologii krwi, enzymów wątrobowych i parametrów funkcji nerek, BNP, TSH, elektrolity oraz badanie ogólne moczu mieściły się w granicach norm. W gazometrii krwi tętnicznej stwierdzono wykładniki niewydolności oddechowej typu 1: pH 7,503; pCO₂: 36,4 mm Hg; pO₂: 34,1 mm Hg;



Rycina 1. Zmiany radiologiczne w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości we wrześniu 2013 (dzięki uprzejmości Oddziału Radiologii SKPP UM w Poznaniu)



Rycina 2. Zmiany radiologiczne w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości w badaniu kontrolnym z lipca 2014 (dzięki uprzejmości Oddziału Radiologii SKPP UM w Poznaniu)

HCO₃: 27,4 mmol/L; sat: 71,6%. W badaniach koagulologicznych stwierdzono podwyższone stężenie D-dimerów do 1932 ng/ml. Wartość CRP (*C-reactive protein*) była podwyższona do 42,50 mg/l. Stężenie białka całkowitego mieściło się w granicach normy (74,5 g/l), podczas gdy stężenie albumin było obniżone do 26,6 g/l, a gamma-globulin podwyższone do 25,0 g/l. Przeciwciała HIV były ujemne. Czynniki reumatoidalne były dodatni, natomiast wynik przeciwciał anty-CCP ujemny. Miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *anti-nuclear antibodies*) było powyżej 1:10.000 bez obecności przeciwciał anty-SSA, anty-SSB, anty-n-RNP, anty-Sm, anty-Jo1. Wykazano jednak obecność przeciwciał anty-PM-Scl, anty-dsDNA, przeciwciał przeciw nukleosomom i przeciw histonom. W badaniach laboratoryjnych nie oznaczono antykoagulantu toczeniowego, przeciwciał antykardiolipinowych oraz komórek LE (*lupus erythematosus*).

Wynik badania bodypletyzmo graficznego wykazał zmniejszenie całkowitej pojemności płuc

(TLC [*total lung capacity*] 65,9%). Pacjentka z powodu ciężkiej duszności spoczynkowej nie była w stanie wykonać pozostałych badań czynnościowych układu oddechowego (spirometria, badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla [DLCO, *diffusing capacity for carbon monoxide*]).

W badaniu echokardiograficznym stwierdzono upośledzenie relaksacji lewej komory oraz nadciśnienie płucne z ciśnieniem skurczowym prawej komory (RVSP, *right ventricular systolic pressure*) o wartości 60 mm Hg. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high-resolution computer tomography*) uwidoczniła masywne zmiany śródmiąższowe w obu płucach, rozsiane zaciemnienia typu „matowej szyby”, torbiele o średnicy do 3 cm umiejscowione symetrycznie przede wszystkim w dolnych polach płucnych. Wszystkie opisane zmiany radiologiczne sugerowały LIP.

Po konsultacji reumatologicznej wykonano kapilaroskopię oraz test Schrimera, w których nie wykazano nieprawidłowości.

Z powodu złego stanu ogólnego, znaczących nieprawidłowości w badaniach czynnościowych układu oddechowego oraz współistnienia niewydolności oddechowej i nadciśnienia płucnego chorą zdyskwalifikowano z dalszej diagnostyki inwazyjnej tj. bronchoskopii z BAL (*bronchoalveolar lavage*), VAT (*video-assisted thoracoscopy*), przezoskrzelowej biopsji płuca. Na podstawie objawów i typowych zmian radiologicznych w płucach u chorej wysunięto podejrzenie LIP. W opinii reumatologów obraz kliniczny oraz obecność dodatnich wyników autoprzeciwciał nie były wystarczające do ustalenia rozpoznania konkretnej choroby tkanki łącznej. W trakcie hospitalizacji wdrożono leczenie przeciwzapalne w postaci systemowej kortykoterapii (500 mg metylprednizolonu w pulsach przez 3 dni, następnie kontynuacja 40 mg prednizonu na dobę ze stopniową redukcją dawki w warunkach ambulatoryjnych). W związku z przewlekłą niewydolnością oddechową, chorą zakwalifikowano do domowego leczenia tlenem (1,5 l/min w razie potrzeby).

Po 10 miesiącach terapii glikokortykosteroidami (sGKS), przy dawce 25 mg prednizonu na dobę, doszło u chorej do powikłania w postaci patologicznego złamania kręgosłupa, co stało się przyczyną ponownej hospitalizacji. W trakcie pobytu na oddziale pulmonologii u chorej wykonano badania monitorujące przebieg choroby. W badaniach kontrolnych stwierdzono znaczącą poprawę z redukcją zmian śródmiąższowych w HRCT oraz zmniejszenie wartości RVSP (do 33 mm Hg). Ponadto stan kliniczny pacjentki na tyle się poprawił, że udało się wykonać badania czynnościowe, włączając w to spirometrię, bodypletyzmoграфиę, pomiar DLCO. Wartość natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) i TLC mieściły się w granicach normy, wartość DLCO sugerowała jednak ciężkie zaburzenia dyfuzji (21,6% wartości predykcyjnej). Oprócz korzyści, leczenie immunosupresyjne spowodowało działania niepożądane, takie jak wyżej wspomniane złamanie kręgosłupa, jak również zaburzenia widzenia, znaczną otyłość brzuszną i kruchość naczyń. Wszystkie one znacząco obniżyły jakość życia pacjentki. Chorej w tym czasie włączono dodatkowo azatioprynę w dawce 100 mg na dobę, co pozwoliło na redukcję dawki sGKS do 4 mg metylprednizolonu na dobę.

Dyskusja

W opublikowanych w 2015 roku wytycznych *European Respiratory Society/American Thora-*

cic Society (ERS/ATS) podkreślono konieczność wprowadzenia nowego pojęcia IPAF. Stosowanie tego terminu zostało zalecone w tych sytuacjach klinicznych, w których stwierdza się zmiany śródmiąższowe w płucach przy dodatnich wynikach oznaczeń miana przeciwciał, niespełniających jednak kryteriów rozpoznania konkretnej choroby tkanki łącznej. Ciągłe jednak pojawiają się wątpliwości dotyczące zaproponowanej nomenklatury. Kilka miesięcy temu opublikowano artykuł, który rozpoczął dyskusję na ten temat. Autorzy zgodzili się z Fischer i wsp. [2], że wprowadzenia pojęcia IPAF było niezbędne, podkreślili jednak, że nazewnictwu brakuje walidacji oraz w dalszym ciągu pozostaje duża grupa chorych niespełniająca wszystkich kryteriów ani dla konkretnych chorób tkanki łącznej, ani dla IPAF [3]. Aby kryteria odnoszące się do IPAF były spełnione, chory musi mieć cechy zajęcia śródmiąższu w badaniach obrazowych i/lub w badaniu histopatologicznym z biopsji płuca. Jeśli nie spełnia warunków rozpoznania określonej choroby tkanki łącznej i IIP zostanie wykluczona, pacjent musi mieć odchylenia w co najmniej dwóch z trzech domen: klinicznej, morfologicznej i/lub serologicznej.

Zgodnie z klasyfikacją ERS/ATS, LIP rozwija się głównie wtórnie do infekcji wirusowych [6], może powstać na podłożu choroby tkanki łącznej, ale mimo to pojawiają się prace sugerujące możliwość występowania idiopatycznych przypadków LIP [4, 6]. Ten fakt potwierdza ostatnia Międzynarodowa Multidyscyplinarna Klasyfikacja Idiopatycznych Śródmiąższowych Zapaleń Płuc (IIPs), w której idiopatyczne LIP zostało sklasyfikowane w grupie rzadkich IIPs [7].

W prezentowanym przypadku wykluczono infekcję wirusem HIV, nie obserwowano objawów sugerujących zakażenie wirusem EBV ani niedoborów odporności. U chorej stwierdzono zmiany śródmiąższowe sugerujące LIP w badaniu HRCT, w surowicy krwi zaś obecność autoprzeciwciał, których układ nie spełniał kryteriów konkretnej choroby tkanki łącznej, pozwolił jednak na postawienie rozpoznania IPAF.

Zgodnie z klasyfikacją ATS/ERS dotyczącą IIPs z 2002 roku do zdiagnozowania LIP wymaga się współistnienia obrazu klinicznego, radiologicznego i histopatologicznego, do czego niezbędne jest wykonanie torakoskopowej lub otwartej biopsji płuca. Nasuwają się zatem pytania — dlaczego u dzieci HIV-pozytywnych objawy wraz z charakterystycznym obrazem radiologicznym uznano za wystarczające do zdiagnozowania LIP, bez konieczności wykonywania procedur inwazyjnych [9] i jak w takim kontek-

ście sklasyfikować dorosłych chorych, którzy spełniają większość kryteriów z wyjątkiem typowego obrazu histopatologicznego? W jaki sposób ustalić ostateczne rozpoznanie u chorych, którzy zostali zdyskwalifikowani z dalszych procedur inwazyjnych z powodu złego stanu ogólnego? Podobne wątpliwości były przedmiotem rozważań, których wynik można odnaleźć w najnowszych wytycznych dotyczących klasyfikacji IIPs z 2013 roku. Poprzedni „złoty standard” w ustaleniu rozpoznania śródmiąższowego zapalenia płuc, jakim był wynik badania histopatologicznego, został zastąpiony przez „dynamiczne zintegrowane podejście” rozumiane jako multidyscyplinarną decyzję. Podejście wielodyscyplinarne nie umniejszyło wagi i znaczenia biopsji płuca w diagnostyce IIPs, pozwoliło jednak wyodrębnić takie sytuacje, w których biopsja zdecydowanie przewyższa wartość diagnostyczną HRCT i takie, w których biopsja nie jest wymagana [7]. W powyższej publikacji, LIP nie znalazło się na liście chorób, w których nie jest wymagana inwazyjna diagnostyka, jednocześnie dokument nie daje odpowiedzi, co zrobić w sytuacji podejrzenia choroby i braku możliwości jej potwierdzenia wynikającej ze złej kondycji chorego. Odnosząc się do powyższych wytycznych, w prezentowanym przypadku, typowy obraz kliniczny oraz radiologiczny bez potwierdzenia badaniem histopatologicznym umożliwił jedynie postawienie podejrzenia LIP bez możliwości ustalenia rozpoznania ostatecznego.

W związku z rzadkim występowaniem choroby, dane związane z zachorowalnością, umieralnością i leczeniem są niepełne. Nie ma wyników randomizowanych badań klinicznych dla LIP. Dane dotyczące opcji terapeutycznych wynikają jedynie z opisów przypadków. Leczenie dorosłych pacjentów zależy od nasilenia objawów, nieprawidłowości w badaniach czynnościowych płuc, a także obecności lub braku współwystępowania innych chorób. Dotychczas nie zostały ustalone żadne szczegółowe wytyczne. Większość danych dotyczy pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, u których zastosowano systemową glikokortykosteroidoterapię. Nieznana jest również optymalna dawka i czas trwania takiej terapii. Najważniejszym celem jest uzyskanie maksymalnego efektu przy minimalnej dawce.

Sugeruje się, by dawka początkowa wynosiła od 0,75 do 1 mg/kg w przeliczeniu na prednizon (maks. 100 mg). Faza wstępna powinna trwać 8–12 tygodni, po czym stopniowo należy redukcję dawki ustalając wartość dawki minimalnej. Monitorowanie leczenia polega na obserwacji

stanu klinicznego chorego, kontrolowaniu obrazu radiologicznego w HRCT oraz wykonywaniu badań czynnościowych płuc (FVC, TLC, DLCO). Jeśli systemowa glikokortykosteroidoterapia nie przynosi zadowalających efektów, należy rozważyć dołączenie kolejnego leku immunosupresyjnego, na przykład azatiopryny czy cyklosporyny A. Wydaje się, że jest to najskuteczniejsza opcja terapeutyczna [6, 10, 11], ukazało się jednak doniesienie, w którym opisywano dobrą odpowiedź na cyklosporynę A stosowaną w monoterapii. Ponadto obserwowano poprawę stanu klinicznego u chorych z LIP w przebiegu pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID, *common variable immunodeficiency syndrome*), u których zastosowano suplementację preparatami immunoglobulin, bez stosowania sGKS i leków immunosupresyjnych [12]. W 2013 roku pojawiły się doniesienia dotyczące dobrej odpowiedzi na leczenie mykofenolanem mofetylu zarówno w przypadkach LIP, idiopatycznego, jak i wtórnego do chorób tkanki łącznej [13, 14]. W Polsce mykofenolan mofetylu nie jest zarejestrowany do leczenia LIP. W przytaczanym przypadku długotrwale stosowana glikokortykosteroidoterapia najprawdopodobniej uniemożliwiła rozpoznanie konkretnej choroby tkanki łącznej. Ponadto powyższe leczenie było powodem licznych działań niepożądanych, takich jak: osteoporoza, otyłość, kruchość naczyń, zaćma. Próba redukcji dawki sGKS destabilizowała jednak przebieg choroby, powodując nasilenie objawów i pogorszenie stanu ogólnego. Decyzję o dołączeniu azatiopryny do terapii podjęto w celu zmniejszenia dawki sGKS i zminimalizowaniu tym samym prawdopodobieństwa wystąpienia kolejnych działań niepożądanych. Dwuletnia obserwacja chorej, w której stwierdza się stabilizację w przebiegu choroby, pozwala potwierdzać wstępne założenia.

Wnioski

W związku z rzadkim występowaniem choroby, niejasnościami dotyczącymi zarówno patogeny, niespecyficznych cech klinicznych, zmian w badaniach obrazowych, jak i standardów terapeutycznych, LIP jest nadal niedodiagnozowaną jednostką chorobową.

Ponieważ istnieje wiele wątpliwości i niepewności, pojawia się pytanie, czy przypadki zdiagnozowane wcześniej jako idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc z dodatnimi wynikami testów miana autoprzeciwciał powinny być leczone jako IPAF? Aktualizacja Międzynarodowej Multidyscyplinarnej Klasyfikacji Idiopatycznych

Śródmiąższowych Zapaleń Płuc z 2013 i inne najnowsze publikacje dotyczące IIP mogą być przydatne dla lekarzy zajmujących się tą grupą pacjentów w przypadku wątpliwości diagnostycznych. Natomiast nadal aktualnym i budzącym wiele wątpliwości jest pytanie dotyczące optymalizacji leczenia. Jakie prowadzenie terapii pozwoli wydłużyć oczekiwaną długość ich życia i, a może — przede wszystkim — poprawić jego jakość? Ponieważ nie zostały ustalone żadne standardy leczenia, każda informacja dotycząca tej kwestii jest cenna. Potrzebne są dalsze badania kliniczne i prace w tym kierunku. Obecnie najistotniejsze jest oszacowanie ryzyka działań niepożądanych nad potencjalnymi korzyściami i zapewnienie pacjentom jak najlepszej jakości życia.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology*. 1987; 19(2): 178–185, doi: [10.3109/00313028709077131](https://doi.org/10.3109/00313028709077131), indexed in Pubmed: [3453998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3453998/).
2. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. "ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD". An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015; 46(4): 976–987, doi: [10.1183/13993003.00150-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2015), indexed in Pubmed: [26160873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160873/).
3. Collins B, Raghu G. Interstitial pneumonia with autoimmune features: the new consensus-based definition for this cohort of patients should be broadened. *Eur Respir J*. 2016; 47(4): 1293–1295, doi: [10.1183/13993003.02084-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.02084-2015), indexed in Pubmed: [27037322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037322/).
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(2): 277–304, doi: [10.1164/ajrccm.165.2.ats01](https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01).
5. www.uptodate.com/contests/lymphoid-interstitial-pneumonia; 28.07.2016.
6. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest*. 2002; 122(6): 2150–2164, doi: [10.1378/chest.122.6.2150](https://doi.org/10.1378/chest.122.6.2150), indexed in Pubmed: [12475860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475860/).
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(6): 733–748, doi: [10.1164/rccm.201308-1483ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST), indexed in Pubmed: [24032382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24032382/).
8. Vath RR, Alexander CB, Fulmer JD. The lymphocytic infiltrative lung diseases. *Clin Chest Med*. 1982; 3(3): 619–634, indexed in Pubmed: [6751673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6751673/).
9. Rubinstein A, Morecki R, Goldman H. Pulmonary disease in infants and children. *Clin Chest Med*. 1988; 9(3): 507–517, doi: [10.1002/9780470692042.ch12](https://doi.org/10.1002/9780470692042.ch12), indexed in Pubmed: [3044686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3044686/).
10. Kim JY, Park SH, Kim SK, et al. Lymphocytic Interstitial Pneumonia in Primary Sjögren's Syndrome: A Case Report. *Korean J Intern Med*. 2011; 26(1): 108, doi: [10.3904/kjim.2011.26.1.108](https://doi.org/10.3904/kjim.2011.26.1.108).
11. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006; 28(2): 364–369, doi: [10.1183/09031936.06.00076705](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00076705), indexed in Pubmed: [16571614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16571614/).
12. Arish N, Eldor R, Fellig Y, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax*. 2006; 61(12): 1096–1097, doi: [10.1136/thx.2004.029819](https://doi.org/10.1136/thx.2004.029819), indexed in Pubmed: [17114373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17114373/).
13. Abdarbashi P, Abrudescu A. Rare case of idiopathic lymphocytic interstitial pneumonia exhibits good response to Mycophenolate Mofetil. *Respir Med Case Rep*. 2013; 9: 27–29, doi: [10.1016/j.rmcr.2013.04.004](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2013.04.004), indexed in Pubmed: [26029625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029625/).
14. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013; 40(5): 640–646, doi: [10.3899/jrheum.121043](https://doi.org/10.3899/jrheum.121043), indexed in Pubmed: [23457378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23457378/).