

Primer iz klinične prakse

Case report

Klinični center Ljubljana, Klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Pljučna limfangiokarcinomatosa

Pulmonary lymphangitic carcinomatosis

Matjaž Turel*, Ema Mušič**, Stanislav Benedik***, Marjeta Zorman****,
Tomaž Rott*****, Milivoj Mermolja*****

Deskriptorji: pljučne novotvorbe, limfangitis

Izvleček. Difuzne intersticijske pljučne bolezni so v ožjem smislu imunološko pogojena vnetja. Predstavljajo do 5 % pljučnih bolezni. V širšem smislu (okužbe, okvare zaradi strupenih snovi, posledice žarčenja, bolezni srca in ožilja ter presnovne bolezni) je njihov delež do 20 %. V srednjem in poznem življenjskem obdobju moramo diferencialno diagnostično vedno misliti na pljučno limfangiokarcinomatozo. Značilnosti pljučne limfangiokarcinomatose ima 6–8 % vseh rakavih zasevkov v pljuča. Ker so te bolezni sorazmerno redke, prikazujemo primer bolnika, pri katerem so bili navzoči klinični znaki difuzne intersticijske pljučne bolezni. Ugotovili smo pljučno limfangiokarcinomatozo. Primarni žlezni rak smo našli v maligno spremenjenem polipu pri polipozi želodca, ki smo jo ugotovili pred osmimi leti. S primerom želimo opozoriti na nekatere značilnosti pljučne limfangiokarcinomatose, ki lahko usmerjajo v pravilno diagnozo, čeprav velja, da difuzne intersticijske pljučne bolezni med seboj težko ločimo.

Descriptors: lung neoplasms, lymphangitis

Abstract. Diffuse interstitial lung diseases, in the strict sense, are immunologically mediated inflammations accounting for up to 5 % of all pulmonary diseases, while diffuse interstitial lung diseases in the broader sense (infections, toxic damage, radiation injury, cardiovascular and metabolic diseases) account for up to 20 % of lung diseases. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis should always be considered in the differential diagnosis of middle-aged and elderly patients. Six to eight percent of all metastases to the lungs show characteristic features of pulmonary lymphangitic carcinomatosis. A rare case of pulmonary lymphangitic carcinomatosis with clinical signs of diffuse interstitial lung disease is reported. In this patient with multiple ventricular polyposis diagnosed 8 years previously, primary adenocarcinoma was found in a malignant polyp. By presenting this case, the author wishes to draw attention to some characteristics of pulmonary lymphangitic carcinomatosis which may help the clinician to make a correct diagnosis, although in most cases it is hard to distinguish between different forms of diffuse interstitial lung diseases.

Uvod

Poznamo nad 100 različnih difuznih intersticijskih pljučnih bolezni (DIPB). Delimo jih na bolezni znane etiologije vključno s pljučno limfangiokarcinomatozo (PLK) in bolezni neznanne etiologije. Značilnosti PLK ima 6–8 % vseh rakavih zasevkov v pljuča (1). Pogost-

*Asist. Matjaž Turel, dr. med., Klinika za pljučne bolezni in alergijo, 64204 Golnik.

**Prof. dr. Ema Mušič, dr. med., Klinika za pljučne bolezni in alergijo, 64204 Golnik.

***Stanislav Benedik, dr. med., Diagnostični center Bled, Pod skalo 4, 64260 Bled.

****mag. Marjeta Zorman, dr. med., Klinika za pljučne bolezni in alergijo, 64204 Golnik.

*****Prof. dr. Tomaž Rott, dr. med., Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, Korytkova 2, 61105 Ljubljana.

*****Prof. dr. Milivoj Mermolja, dipl. biol., Klinika za pljučne bolezni in alergijo, 64204 Golnik.

nost intersticijskih pljučnih bolezni znane etiologije zaradi velikega števila vzrokov ni znana. DIPB so po ožji definiciji imunološko pogojena vnetja. Predstavljajo do 5 % vseh pljučnih bolezni. V širšem smislu (okužbe, okvare zaradi strupenih snovi, posledice žarčenja, bolezni srca in ožilja ter presnovne bolezni) je njihov delež do 20 %. Naši podatki se bistveno ne razlikujejo od podatkov, objavljenih v literaturi. Če je le mogoče, skušamo DIPB etiološko opredeliti in oceniti njeno vnetno aktivnost. Predvsem od etiologije bolezni je odvisno, ali bomo bolezen zdravili vzročno ali zgolj simptomatsko.

Značilnosti in odkrivanje difuznih intersticijskih pljučnih bolezni

Bolnik z DIPB ima neznatne anamnestične podatke in simptome. Vodeča simptoma sta suh kašelj in dispneja. Pri kliničnem pregledu ugotovimo, da bolnik v mirovanju hitreje diha, pri perkusiji ugotavljamo višji, slabše pomični spodnji pljučni meji in pri avskultaciji slišimo drobno pokanje med vdihom (sklerofonija). Za rentgenogram prsnih organov je značilen obojestranski, simetrični t. i. »intersticijski vzorec«. V izraz »intersticijski vzorec« je vključenih več sprememb, ki se lahko med seboj prekrivajo. Ločimo spremembe, ki so podobne motnemu steklu, mrežaste, vozličaste, mrežasto-vozličaste spremembe in spremembe, podobne satju. Opazimo lahko Kerleyeve B črte in težnjo po krčenju pljučnega parenhima (2).

Rentgenske spremembe bolje prikaže računalniška tomografija (posebno novejša naprave z visoko ločljivostjo) (3); praviloma ne prispeva bistveno h končni diagnozi oziroma etiološki opredelitvi. Pri PLK je na posnetkih značilna zadebelitev bronhovaskularnih snopov, izoliranih intersticijskih črt in prisotnost poligonalnih polj (4, 5). S preiskavo pljučne funkcije pri bolnikih z DIPB ugotovimo zmanjšan pljučni volumen v mirovanju in zmanjšano difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid. V arterijski krvi ponavadi izmerimo zmanjšan parcialni tlak kisika in ogljikovega dioksida. Pogosto je prisotna (največkrat kompenzirana) respiratorna alkalozna.

Etiologija DIPB je različna. Povzročijo jo lahko strupene snovi, alergijske reakcije, avtoimunski procesi, okužbe, žarčenje, rak, bolezni srca in ožilja ter presnovne bolezni. Natančna anamneza s poudarkom na prejšnjih boleznih, delovni anamnezi, anamnezi okolja in epidemiološki sliki je ključnega pomena. Če so vzroki zunanji, bolnik velikokrat sam ugotovi in pove, kaj je povzročilo ali poslabšalo njegovo bolezen. Možne vzroke skušamo potrditi z imunološkimi in serološkimi metodami, preiskavami kužnin, provokacijskimi testi in biopsijo pljučnega parenhima. Najbolj pomembna diagnostična metoda za potrditev redkih vzrokov DIPB (idiopatske pljučne fibroze, amiloidoze in še nekaterih redkih bolezni) je biopsija pljučnega parenhima. Pri alveolarni proteinozi, histiocitozi X in hemosiderozi je diagnostično pomembnejša bronhoalveolarna lavaža (BAL). Pri iskanju primarnega rakavega obolenja so pomembni anamnestični podatki o ozdravljenih rakavih boleznih in boleznih, ki večajo pogostost raka, usmerjena anamneza o simptomih posameznih organskih sistemov in skrben klinični pregled. Računalniška tomografija z visoko ločljivostjo je med rentgenskimi metodami za PLK precej občutljiva. V pomoč so nam lahko tumorski označevalci v serumu.

Diagnozo PLK lahko postavimo le z biopsijo pljuč. V kolikor z BAL najdemo rakave celice, lahko s pomočjo ostalih podatkov sklepamo o PLK (6). Rakave celice lahko naj-

demo tudi v vzorcu krvi iz pljučne arterije (7). Tehnika je po mnenju nekaterih avtorjev (8) preveč invazivna, citolog pa lahko nepravilno oceni jedra megakariocitov kot rakave celice.

Predstavitve bolnika

Bolnik, star 72 let, upokojeni gozdar, nekadilec, se je do zadnjega bivanja v bolnišnici zaradi obstruktivne pljučne bolezni že petkrat (prvič leta 1981) zdravil na Kliniki za pljučne bolezni in alergologijo Golnik. Že dvajset let pred prvim zdravljenjem so mu ugotovili makrocitno anemijo in jo redno zdravili z vitaminom B₁₂.

Med četrtem zdravljenjem v bolnišnici, leta 1982, so ga gastrokopirali zaradi bolečin v žlički. Ugotovili so atrofično sluznico korpusa želodca, želodčne polipe v antrumu in predelu neposredno pred pilorusom. Eden izmed polipov na spodnji tretjini velike krivine je izgledal maligno spremenjen. Histološko je šlo za razjeden in intenzivno vnetno infiltriran vilozni polip brez znakov maligne rasti.



Slika 1. Rentgenogram prsnih organov (postero-anteriorni posnetek). V obeh pljučnih krilih je videti razsejane, nodulo-retikularne zgostitve različnih velikosti.



Slika 2. Rentgenogram prsnih organov (stranski posnetek). V obeh pljučnih krilih je videti razsejane, nodulo-retikularne zgostitve različnih velikosti.

Bolnik je bil aprila 1990 šestič sprejet na Kliniko za pljučne bolezni in alergijo Golnik zaradi nekaj mesecev trajajočega suhega kašlja, ki se je okrepil zadnji mesec pred sprejemom, tako da ni mogel več spati. Z dihanjem ni imel večjih težav. Zaradi pogostega pekočega uriniranja se je zdravil pri urologu, ki je ugotovil povečano prostato in bolniku predpisal Trianol (zeliščni lipidosterolni kompleks). Težav s prebavili ni imel.

Ob sprejemu je bil bolnik neprizadet, slabše prehranjen, imel je rožnato kožo in sluznice. Z dihanjem ni imel težav in ni imel povišane telesne temperature, frekvenca srčnega utripa je bila 98/min. Sistolični krvni tlak je znašal 140 mm Hg, diastolični 80 mm Hg. Periferne bezgavke niso bile povečane.

Nad pljuči je bil poklep primerno zvočen in dihanje obojestransko nekoliko slabše slišno. Slišali smo le posamezne, neenakomerno razvrščene poke med vdihom (neznačilen izvid za DIPB). Srčni toni so bili normalni. Jetra smo tipali 1 cm pod desnim rebrnim lokom. Bila so nekoliko trša, ne popolnoma ravna in neboleča.



Slika 3. Rentgenogram prsnih organov (postero-anteriorni posnetek). Pred osmimi leti ni bilo sprememb, vidnih na slikah 1 in 2.

Osnovni laboratorijski izvidi: sedimentacija 36 mm/h, število levkocitov $9,4 \times 10^9/l$ (88 % nevtrofilnih segmentiranih levkocitov, 9 % limfocitov, 3 % monocitov), število eritrocitov $4,83 \times 10^{12}/l$, koncentracijo hemoglobina 148 g/l, hematokrit 0,485, MCV 100, 4 fl, število trombocitov $386 \times 10^9/l$, protrombinski čas 0,71. Koncentracije elektrolitov, krvnega sladkorja, dušičnih retentov, bilirubina, AST, ALT in alkalne fosfataze v serumu so bile v območju predvidenih norm. V sedimentu urina je bilo le nekaj epitelnih celic. Plinska analiza arterijske krvi: pH 7,45, pO_2 9,08 kPa, pCO_2 4,54 kPa in 97 % nasičenost hemoglobina z O_2 .

Preiskava pljučne funkcije: VC 3900 ml (8 % večje od normne vrednosti), FEV_1 2450 ml (v mejah normalnih vrednosti), difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid 75 % norme, nekoliko povečan celotni upor v dihalnih poteh.

Na rentgenogramu prsnih organov smo obojestransko v obeh pljučnih krilih videli razsejane nodulo-retikularne zgostitve različnih velikosti. Na rentgenogramih s prejšnjih zdravljenj ni bilo opisanih sprememb (slika 1, slika 2, slika 3).

Usmerjena diagnostika difuzne intersticijske pljučne bolezni s sumom na pljučno limfangiokarcinomatozo

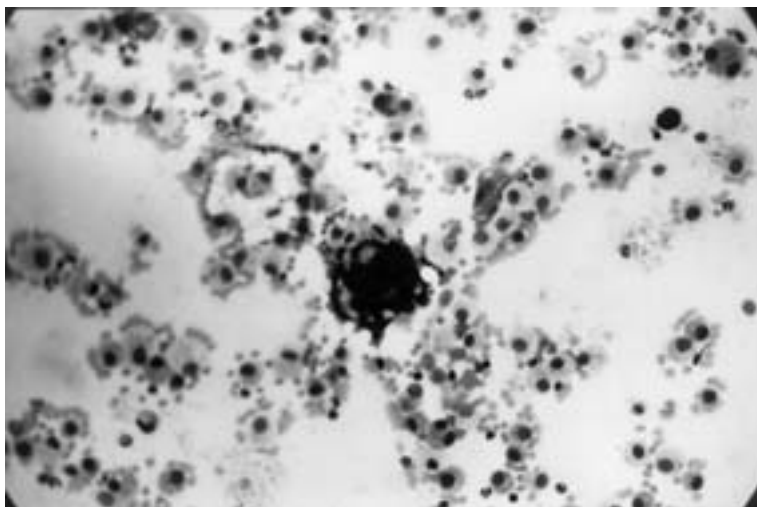
Postavili smo delovno diagnozo intersticijske pljučne bolezni. Na osnovi podatkov o bolezni prostate izpred enega leta in želodčni polipozi izpred desetih let smo diferencialno diagnostično postavili PLK na prvo mesto. Še vedno je obstajala možnost druge intersticijske pljučne bolezni žariščnega značaja. Rezultati preiskav pljučne funkcije so bili tipični za DIPB.

Odločili smo se za bronhoskopijo s transbronhialno biopsijo pljučnega parenhima in BAL, ponoven pregled pri urologu, določitev serumske aktivnosti kisle fosfataze, gastroskopijo in UZ pregled jeter.

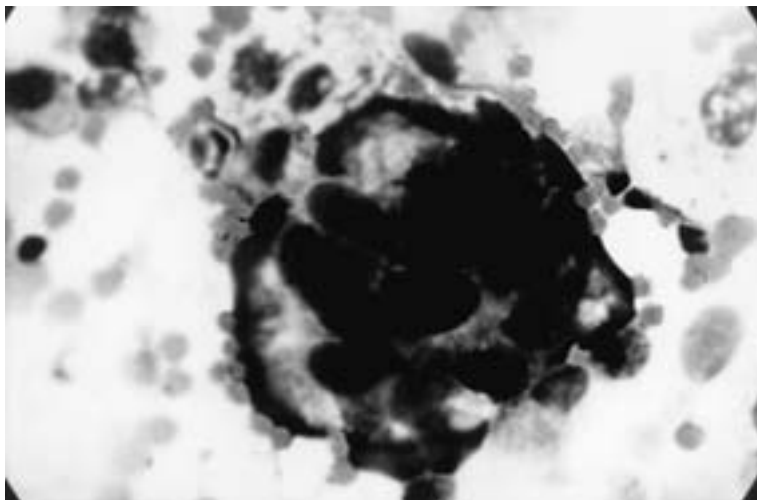
Pri bronhoskopiji smo videli spremembe sluznice, ki ustrezajo kroničnemu bronhitisu. Nismo videli direktnih ali indirektnih znakov za tujerodno tkivo. Opravili smo BAL v srednjem pljučnem režnju in transbronhialno biopsijo v desnem spodnjem pljučnem režnju.

Pri citološkem pregledu brisa biopsijskega vzorca smo odkrili rakave celice. V BAL-u smo našli 73 % alveolarnih makrofagov, 8 % limfocitov in 19 % nevtrofilnih granulocitov. Alveolarni makrofagi so bili deloma zaprašeni, številni so bili večjedrni. Našli smo tudi nekaj skupin rakavih celic z vakuolizirano citoplazmo. Citopatolog je menil, da pripadajo žleznemu raku (slika 4, slika 5).

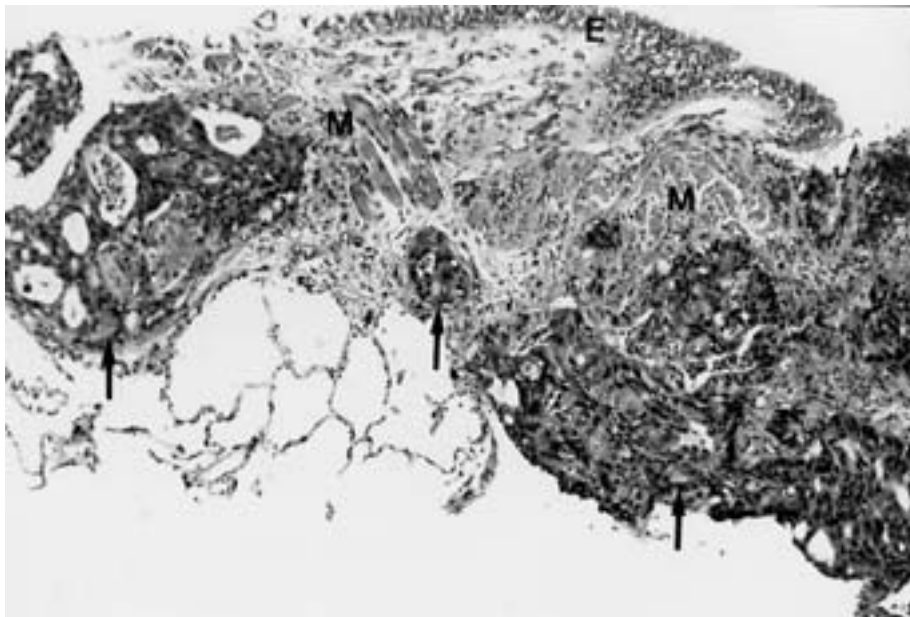
Patolog je iz biopsijskih vzorcev postavil diagnozo karcinomske limfangioze slabše diferenciranega žleznega raka (slika 6).



Slika 4. Bronhoalveolarna lavaža. Poleg alveolarnih makrofagov, limfocitov in nevtrofilnih granulocitov vidimo skupino rakavih celic z vakuolizirano citoplazmo. Po mnenju citopatologa pripadajo žleznemu raku (povečano 250-krat).



Slika 5. Bronhoalveolarna lavaža. Poleg alveolarnih makrofagov, limfocitov in nevtrofilnih granulocitov vidimo skupino rakavih celic z vakuolizirano citoplazmo. Po mnenju citopatologa pripadajo žleznemu raku (povečano 1000-krat).



Slika 6. Transbronhialna pljučna biopsija. Pod respiratornim epitelijem (E) in snopi gladkega mišičja (M) so v razširjenih limfnih poteh otočki rakastega tkiva (puščice).



Slika 7. Gastroskopija. Viden je eden od številnih širokobaznih polipov iz korpusa želodca. Eno od mest, od koder smo odvzeli biopsijski vzorec.

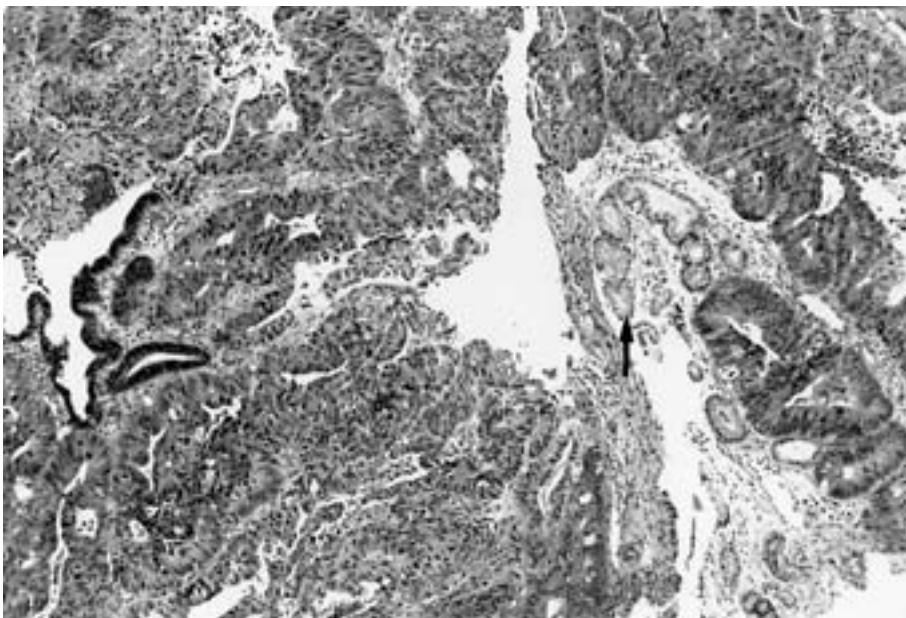
Urolog je menil, da prostata ni spremenjena v smislu tujerodnega tkiva in ne more biti vzrok za spremembe na pljučih. Aktivnost kisle fosfataze v serumu je bila v normalnem območju.

Pri gastroskopiji smo videli korpus želodca posut s številnimi širokobaznimi belkastimi in pecljatiimi hiperemičnimi polipi različnih velikosti. Na več mestih smo odvzeli biopsijske vzorce (slika 7). Pri histološki preiskavi omenjenih vzorcev smo ugotovili invazivni žlezni želodčni rak (slika 8).

Postavili smo diagnozo želodčnega žleznega raka v verjetno maligno spremenjenem polipu s PLK.

Zdravljenje

Konziliarni onkolog je menil, da ni indicirano zdravljenje raka. Bolnika smo zdravili simptomatsko s kodeinom in metilprednizolonom. Slednjega smo dajali zaradi vnetne reakcije intersticija na tujerodno tkivo. Bolnik je prejemal tudi teofilinske pripravke, prokinetike in Trianol. Isto zdravljenje smo bolniku svetovali tudi ob odpustu iz bolnišnice.



Slika 8. Želodčna biopsija. Skoraj celotni odvzemek predstavlja razrast invazivnega slabše diferencirane-ga žleznega raka, vmes je le nekaj ortotopnih žlez želodčne sluznice (puščica).

Razprava

Na prvem mestu na poti k pravilni diagnozi sta vedno skrbna anamneza in klinični pregled. Pravilno usmerjena stopenjska diagnostika je rezultat podatkov, ki jih je preiskovalec sposoben ugotoviti ob bolniku, preiskovalčevega znanja in izkušenj.

PLK mora biti vselej v diferencialni diagnozi DIPB (9). Bolezen ima nekaj svojih značilnosti, ki se razlikujejo predvsem od imunološko pogojenih DIPB. Zgodnje odkritje PLK ima klinični pomen, saj s kemoterapijo pri nekaterih žleznih tipih raka v kombinaciji z drugimi metodami zdravljenja (kirurška odstranitev primarnega raka) lahko dosežemo celo nazadovanje sprememb na pljučih (10).

Pri DIPB ugotavljamo prizadetost skoraj vsega pljučnega intersticija, tako okoli pljučnih mešičkov kot ob dihalnih poteh. Pri žariščnih intersticijskih procesih, katerim je deloma podobna tudi PLK, se normalen pljučni intersticij izmenjuje z otočki bolnega intersticija (1). Tako je PLK po klinični sliki, funkcijskih in rentgenoloških značilnostih bolj podobna procesom, ki zajamejo periferijo acinusov in lobulov (npr. sarkoidozi). Rakavi otočki rastejo v limfnih poteh. Čeprav se celice neenakomerno razraščajo, so v pljučih običajno prizadete vse limfne poti. Anatomsko se limfne poti začnejo v perilobularnem intersticiju. Pljučnih mešičkov proces ne zajame, vse dokler jih posredno ne prizadene ok-

varjeno delovanje limfnih poti (4). Patogeneza bolezni in histološki izvid sta pomembna zaradi pravilne razlage ugotovitev diagnostičnih preiskav.

V anamnezi bolniki navajajo predvsem suh, dražeč kašelj in manj dispnejo. Pri imunoloških DIPB je dispneja osrednji simptom. Na splošno so simptomi pri bolnikih s PLK manj izraziti kot pri pravih, imunološko pogojenih DIPB. Še najbolj so podobni sarkoidozi, ki je primer žariščne intersticijske pljučne bolezni.

Kot pri ostalih DIPB, rentgenogram pri PLK ni patognomoničen. Mrežasto-vozličasti vzorec je posledica razraščanja rakavih celic v limfnih poteh in superpozicije sprememb. Zaradi večje količine pljučnega parenhima v spodnjih predelih pljuč in vpliva zemeljske težnosti na razporeditev tekočin v pljučih so spremembe na rentgenogramu v spodnjih pljučnih poljih najizrazitejše. Posrednih znakov za krčenje pljučnega parenhima navadno ni, saj ni fibrozirajočega vnetja. Zaradi motenega limfnega odtoka so velikokrat prisotne Kerleyeve B črte (3). S HRCT lahko ugotovimo zadebeljen periferni in pretežno aksialni (bronhovaskularni) intersticiij (5).

Preiskave pljučne funkcije so bolj pomembne pri imunološko pogojenih DIPB, saj so najboljši pokazatelj bolezenske aktivnosti med zdravljenjem. Zaradi krčenja pljučnega parenhima (fibrozirajoč proces) izmerimo enakomerno zmanjšane statične in dinamične pljučne volumne (restriktivna okvara ventilacije). Praviloma je zmanjšana tudi difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid, ki se skupaj s plinsko analizo arterijske krvi najhitreje odziva na bolezenske spremembe aktivnosti.

Bolniki s PLK imajo velikokrat, kot prikazani bolnik, normalno pljučno funkcijo. Statični pljučni volumni so normalni, ker ni prisotnega krčenja pljučnega parenhima. Dihalne poti niso zožene, zaradi česar ni odstopanj od normalnih vrednosti dinamičnih pljučnih volumnov. Difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid in plinska analiza arterijske krvi sta lahko normalni, ker je izmenjava plinov neokrnjena (velja za zgodnji potek bolezni), saj pljučni mešički niso difuzno prizadeti. Vzrokov za neujemanje ventilacije s perfuzijo pljučnega parenhima ni. Glavni simptom opisanega bolnika je bil suh kašelj in ne dispneja, ki bi kazala na imunološko DIPB.

Število celic (alveolarni makrofagi, nevtrofilni granulociti in limfociti) v BAL-u v primerjavi z zdravimi pljuči ni značilno spremenjeno. Obstaja možnost, da v BAL-u najdemo (kot pri prikazanem bolniku) rakave celice. V tem primeru je rezultat BAL diagnostičen (6) v smislu maligne bolezni, vendar ne potrjuje ne PLK ne izvora rakave bolezni. BAL ima večjo vrednost pri razlikovanju imunološko pogojenih DIPB od ostalih. Pri teh so pomembne celice limfociti, ki se številčno pomnožijo. Z nadaljnjo diferenciacijo limfocitov in določevanjem razmerja med celicami pomagalkami in zaviralkami (T_4/T_8), lahko ločimo nekatere imunološko pogojene DIPB (11, 12). BAL je uporaben tudi pri določevanju DIPB z infekcijskim poreklom, saj s pomočjo BAL lahko neposredno dokažemo povzročitelja (npr. *Pneumocystis carinii*) ali ga izoliramo iz izpirka z bakteriološkimi postopki.

Pri PLK najdemo primarni rak v 44 % v želodcu. Prognoza bolezni je slaba. Pol bolnikov umre v treh, 90 % v šestih mesecih (1). Zdravljenje je največkrat simptomatsko. Če je rak občutljiv na zdravljenje s kemoterapevtiki, lahko spremembe na pljučih izginejo (10).

Zaključek

S prikazom primera smo želeli opozoriti predvsem na nekatere značilnosti PLK, ki je predvsem pri starejših bolnikih vselej v diferencialni diagnozi DIPB. Znano je, da se DIPB med seboj težko ločijo, vendar se PLK klinično in funkcijsko razlikuje od njih. Želeli smo opozoriti tudi na redno spremljanje in zdravljenje pri bolnikih z želodčno polipozo, saj le tako lahko pravočasno odkrijemo oziroma preprečimo maligne spremembe. Pri našem bolniku je na te spremembe opozorila šele PLK.

Literatura

1. Entzian P, Barth J, Kreipe H, Kirch W, Schmidt D. Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge mit dem Bild einer interstitiellen Entzündung wie bei pulmonaler Sarkoidose. *Med Klin* 1990; 85: 166–8.
2. Gerometta R, Ukmar R. Traditional radiology in the study of interstitial lung diseases. In: *Pneumologia '92. Interstitial lung diseases. International postgraduate course*. Trieste: Associazione Santorio per la Pneumologia, 1992: 63–8.
3. Maffessanti M, de Morpurgo P. Diagnosis by imaging techniques in interstitial lung diseases: the role of computed tomography. In: *Pneumologia '92. Interstitial lung diseases. International postgraduate course*. Trieste: Associazione Santorio per la Pneumologia, 1992: 69–78.
4. Johkoh T, Ikezoe J, Tomiyama N, Kohno N, Takeuchi N. CT findings in lymphangitic carcinomatosis of the lung: correlation with histologic findings and pulmonary function tests. *American Journal of Radiology* 1992; 158: 1217–22.
5. Munk PL, Müller NL, Miller RR, Ostrow DN. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: CT and pathological findings. *Radiology* 1988; 166: 705–9.
6. Levy H, Horak DA, Lewis MI. The value of bronchial washings and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Chest* 1988; 94: 1028–30.
7. Masson RG, Krikorian J, Lukl P, Evans GL, McGrath J. Pulmonary microvascular cytology in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *N Engl J Med* 1989; 321: 71–6.
8. Levy H, Horak AD. Pulmonary microvascular cytology in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 59.
9. Meier-Sydow J. Recognition and differential diagnosis of cryptogenic interstitial lung diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: Suppl 126: 67–76.
10. Miseria S, Torresi U, Menichetti ET et al. Lymphangitic carcinomas of the lung as presentation of prostatic cancer. A case report. *Tumori* 1991; 77: 86–9.
11. Costabel U, Zaiss A, Wagner DJ, Baur R, Rühle KH, Matthys H. Value of bronchoalveolar lavage lymphocyte subpopulations for the diagnosis of sarcoidosis. In: Grassi C, Rizzato G, Pozzi, eds. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Amsterdam: Elsevier, 1988: 429–32.
12. Mušič E. Interstitial lung diseases in systemic connective tissue disease (collagenosis). In: *Pneumologia '92. Interstitial lung diseases*. Trieste: Associazione Santorio per la Pneumologia, 1992: 137–61.

Prispelo 31.12.1994

