

CASE REPORT
OPIS PRZYPADKU**MANIFESTACJE PŁUCNE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA
CZY POWIKŁANIA PRZEWLEKŁEJ FARMAKOTERAPII?
– OPIS PRZYPADKU****PULMONARY MANIFESTATIONS OF CROHN'S DISEASE
OR CHRONIC PHARMACOTHERAPY COMPLICATIONS?
– CASE REPORT**

DOI: 10.36740/WLek202001137

Igor Rakoczy^{1,2}, Maciej Liczek², Iga Panek², Michał Panek², Ewa Małecka-Panas¹, Renata Talar-Wojnarowska¹¹KLINIKA CHORÓB PRZEWODU POKARMOWEGO, UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA²KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH, ASTMY I ALERGII, UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA**STRESZCZENIE**

Manifestacje pozajelitowe choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), poza najczęstszymi manifestacjami skórными i stawowymi, obejmują także powikłania ze strony układu oddechowego. Również przewlekła farmakoterapia ChLC, zwłaszcza pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego czy lekami anty-TNF- α wiąże się z możliwymi pulmonologicznymi działaniami niepożądanymi, czasem o trudnym do zróznicowania obrazie klinicznym. W prezentowanej pracy opisujemy chorą na ChLC, z wywiadem pneumocystozowego zapalenia płuc, u której zdiagnozowano zżuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc w wyniku przewlekłego stosowania mesalazyny. Choroba ta charakteryzuje się akumulacją pęcherzykowych makrofagów w światłach pęcherzyków płucnych i w przegrodach międzypęcherzykowych, a najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest narażenie na dym tytoniowy. U naszej chorej, niepalącej, ostateczne rozpoznanie postawiono po biopsji płuca i ocenie histopatologicznej. Stopniowa poprawa kliniczna po odstawieniu mesalazyny była dodatkowym czynnikiem potwierdzającym etiologię choroby. Opisane powikłanie nie jest częstym działaniem niepożądanym po mesalazynie, ale należy o nim pamiętać u wszystkich chorych leczonych preparatami kwasu 5-aminosalicylowego.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Leśniowskiego-Crohna, mesalazyna, działania niepożądane, śródmiąższowe zapalenie płuc, manifestacje płucne**ABSTRACT**

Paraneural manifestations of Crohn's disease (ChLC), apart from the most common skin and joint symptoms include also complications from the respiratory system. In addition chronic pharmacotherapy of ChLC, especially 5-aminosalicylic acid or anti-TNF- α drugs, is associated with possible pulmonologic side effects, sometimes difficult to differentiate. In this study, we describe a patient with ChLC, with a history of pneumocystic pneumonia, who was diagnosed with exfoliative interstitial pneumonitis as a result of chronic use of mesalazine. This disease is characterized by accumulation of alveolar macrophages in the lumen of the alveoli and intraseptal septum. The most common etiologic factor is exposure to tobacco smoke. Our patient, non-smoker, was finally diagnosed after lung biopsy and histopathological evaluation. The gradual clinical improvement after mesalazine was an additional factor confirming the etiology of the disease. This side effect of mesalazine is not common but it should be considered in all patient treated with 5-aminosalicylic acid.

KEY WORDS: Crohn's disease, mesalazine, side effects, pneumocystitis pneumonia, pulmonary manifestations

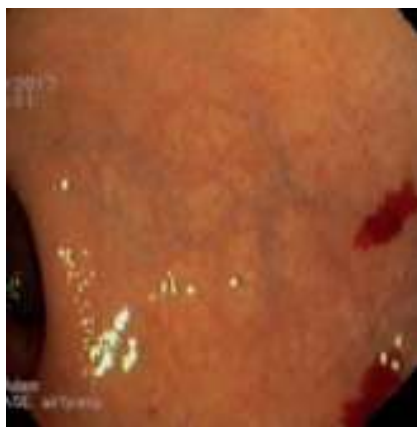
Wiad Lek. 2020;73(1):196-200

WSTĘP

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest pełnościennym, nieswoistym procesem zapalnym mogącym obejmować każdy odcinek przewodu pokarmowego. Częstość jej występowania stale rośnie we wszystkich regionach świata i jest wyższa w krajach rozwiniętych aniżeli rozwijających się, oraz na terenach zurbanizowanych w porównaniu z terenami wiejskimi [1]. We wszystkich regionach słabo rozwiniętych wraz z ich rozwojem socjoekonomicznym zauważa się stały wzrost częstości występowania i rocznej zapadalności na ChLC [2, 3].

Dla nieswoistych chorób zapalnych jelit charakterystyczne są manifestacje pozajelitowe, najczęściej skórne,

oczne i stawowe. Rzadziej obserwowane, ale o poważnych konsekwencjach klinicznych są powikłania ze strony układu oddechowego. Przykłady takich manifestacji stanowią choroby miąższu płuc, takie jak: ostre śródmiąższowe zapalenie płuc i samoorganizujące się zapalenie płuc, a także choroba zakrzepowo-zatorowa, choroby opłucnej oraz ostre zapalenie i nadreaktywność oskrzeli [13]. Również przewlekła farmakoterapia ChLC, zwłaszcza pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) czy anty-TNF- α wiąże się z możliwymi powikłaniami ze strony układu oddechowego, czasem o trudnym do zróznicowania obrazie klinicznym. Najpowszechniej stosowaną pochodną kwasu



Ryc. 1. Kolonoskopia wykonana 14 lutego 2017 roku. Błona śluzowa zstępnicy z zatartym rysunkiem naczyniowym i z krwawieniem kontaktowym
Zdjęcia: Pracownia Endoskopowa, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego USK nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi



Ryc. 2. Kolonoskopia wykonana 14 lutego 2017 roku. Błona śluzowa esicy z zatartym rysunkiem naczyniowym, obrzęknięta, pokryta włóknikiem.
Zdjęcia: Pracownia Endoskopowa, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego USK nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi.



Ryc. 3. Kolonoskopia wykonana 14 lutego 2017 roku. Błona śluzowa odbytnicy o zachowanym rysunku naczyniowym, gładka, w rektoskopii widoczne guzki krwawnicze odbytu.
Zdjęcia: Pracownia Endoskopowa, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego USK nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi.

5-aminosalicylowego jest mesalazyna, stosowana zarówno w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit, jak i jako chemoprewencja raka jelita grubego. Najczęściej jest ona lekiem dobrze tolerowanym, ale możliwe są rzadko obserwowane poważne powikłania płucne takie jak eozynofilowe zapalenie płuc, samoorganizujące się zapalenie płuc, czy niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc [4, 5].

OPIS PRZYPADKU

Obecnie 28-letnia chora, z wywiadem choroby Hashimoto, atopowego zapalenia skóry i wieloważnej alergii powietrzno-pochodnej zgłosiła się do szpitala w 2016 roku z powodu bólów brzucha i biegunek do 5 razy na dobę, bez domieszek patologicznych. W wykonanej kolonoskopii uwidoczniło się zwężenie poprzecznic, nieprzepuszczające aparatu, o zaczerwienionych brzegach i ze zlewającymi się owrzodzeniami, które widoczne były również w zstępnicy i esicy. W wykonanej tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej opisano dodatkowo zwężony początkowy odcinek dwunastnicy i wąskie światło pogrubiałej pętli jelita czczego. Wysunięto podejrzenie ChLC, chora otrzymała steroidoterapię, leczenie żywieniowe oraz preparaty 5-ASA – mesalazynę.

Po krótkiej poprawie w styczniu 2017 roku wystąpiło kolejne zaostrzenie choroby i pogorszenie ogólnego stanu pacjentki, z niedokrwistością (HGB 9,2 g/Dl), gorączką i stanem zapalnym (CRP 129,7 mg/l). Chora została hospitalizowana w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego (UM) w Łodzi. W wykonanej pełnej kolonoskopii błona śluzowa jelita grubego obrzęknięta, pokryta włóknikiem, z zatartym rysunkiem naczyniowym, licznymi wybroczynami i krwawieniem kontaktowym na całym obejrzanym odcinku jelita za wyjątkiem odbytnicy (Ryc. 1–3). W dodatkowo przeprowadzonej enteroskopii dwubalonowej uwidoczniło się wydłużone fałdy okrężne w początkowym odcinku jelita cienkiego, bez zwężeń i innych patologii. Zdecydowano o dodatkowym włączeniu azatiopryny, utrzymując mesalazynę i steroidoterapię w zmniejszanych dawkach. Trzy miesiące później, w kwietniu 2017 roku, u pacjentki pojawiły się: gorączka, suchy kaszel i duszność, a dodatkowo w badaniach laboratoryjnych obserwowano istotną leukopenię do $1,4 \text{ tys/mm}^3$. Zdjęcie radiologiczne oraz TK klatki piersiowej wykazały masywne zagęszczenia miąższowe obu płuc. Odstawiono azatioprynę, a z posiewu krwi wyhodowano bakterie *Klebsiella pneumoniae* ESBL – zastosowano celowaną antybiotykoterapię, bez poprawy klinicznej. Chora została przeniesiona do Instytutu Gruźlicy w Warszawie, gdzie w wykonanej bronchoskopii z biopsją potwierdzono pneumocystozowe zapalenie płuc z towarzyszącym zapaleniem gronkowcem złocistym opornym na metycylinę (MRSA). Gruźlicę ostatecznie wykluczono, a po zastosowaniu kotrimoksazolu nastąpiła poprawa stanu klinicznego chorej. Wyleczono pneumocystozowe zapalenie płuc oraz zalecono przedłużone profilaktyczne leczenie kotrimoksazolem podczas leczenia immunosupresyjnego.

W czerwcu 2017 roku, przy próbie zmniejszenia dawki sterydów doszło do ponownego nasilenia objawów ze strony



Ryc. 4, 5. Badanie HRCT klatki piersiowej wykonane 14 sierpnia 2018 roku w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. N. Barlickiego w Łodzi - widoczne zmiany o charakterze mlecznej szyby w obu polach płuc.

układu pokarmowego, ze względu na steroidozależność zdecydowano o włączeniu terapii biologicznej. Pacjentka była leczona adalimumabem, z dobrą odpowiedzią kliniczną i z uzyskaniem remisji po 3 miesiącach terapii. Kontynuowano leczenie podtrzymujące adalimumabem w skojarzeniu z mesalazyną do 12 miesięcy zgodnie z programem terapeutycznym NFZ.

Po zakończeniu terapii biologicznej, w lipcu 2018 roku, pacjentka zgłosiła zaburzenia równowagi, zawroty głowy i była hospitalizowana w Klinice Neurologii UM w Łodzi. Dodatkowo zgłaszała duszność, suchy kaszel, męczliwość i osłabienie. W wykonanych badaniach obrazowych głowy nie wykryto organicznej przyczyny zaburzeń równowagi. Chora została przeniesiona do Kliniki Pulmonologii i Alergologii UM, gdzie w TK klatki piersiowej uwidoczniono liczne rozsiane śródrazikowe guzki z towarzyszącym obrazem mlecznej szyby w prawym i lewym płucu (Ryc. 4-5). Pacjentce zaproponowano odstawienie mesalazyny oraz leczenie sterydami, jednak nie wyraziła zgody na stosowanie sterydów ze względu na występujące wcześniej powikłania po sterydoterapii. Wykonano spirometrię, dokumentując obturację w stopniu umiarkowanym z FEV1 – 48%, bez zaburzeń w badaniu zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO) oraz bronchoskopię, w której nie uwidoczniono nieprawidłowości. Wykonano badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, w analizowanym materiale limfocyty stanowiły 60,0%, a eozynofile 3,0% komórek. Wysunięto podejrzenie śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu leczenia mesalazyną, która została odstawiona.

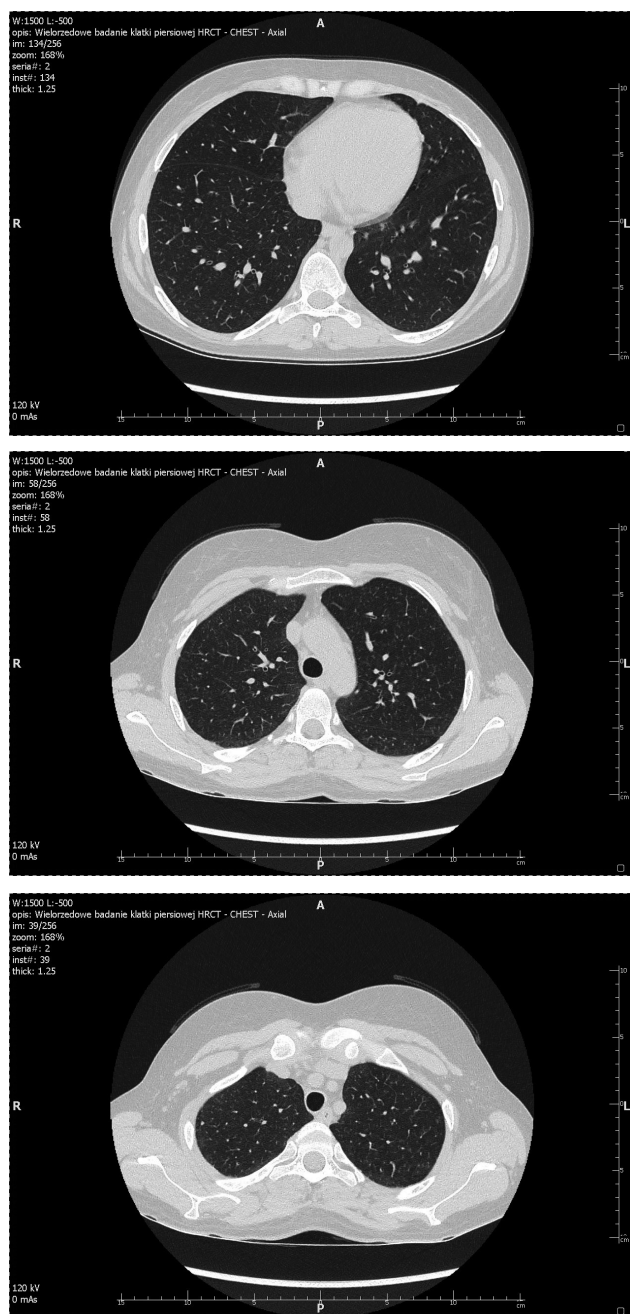
Ze względu na wątpliwości diagnostyczne wykonano biopsję płuca w Klinice Torakochirurgii UM w Łodzi. W badaniu histopatologicznym opisano fragment mięszu płuca o ogniskowo zaburzonej architektonice, a w licznych pęcherzykach i oskrzelikach płucnych nacieki zapalne z limfocytów i komórek histiocytarnych. Dodatkowo uwagę zwracało wyraźne pogrubienie ścian naczyń krwionośnych, a w świetle oskrzelików obecne bezpostaciowe kwasochłonne masy. Postawiono podejrzenie złuszczonego śródmiąższowego zapalenia płuc. Podtrzymano decyzję o odstawieniu mesalazyny, stan kliniczny chorej poprawiał

się, a w kontrolnej spirometrii we wrześniu 2018 roku nastąpiła także normalizacja parametrów oddechowych (Ryc. 6–8). Aktualnie pacjentka nie przyjmuje mesalazyny, a chora jest w remisji klinicznej.

DYSKUSJA

Częstość występowania manifestacji płucnych w przebiegu NChZJ wynosi od 20 do nawet 40% [7, 12, 14]. Rzadziej dochodzi do powikłań płucnych po stosowanej farmakoterapii, najczęściej o charakterze infekcyjnym, ale także z powodu nadwrażliwości na stosowane leki. Najczęstsze opisywane działania niepożądane i powikłania ze strony układu oddechowego po mesalazynie to: suchy kaszel, duszność, ostra niewydolność oddechowa, hypoksemia, a także ból w klatce piersiowej pochodzenia opłucnowego [10].

U naszej chorej obserwowaliśmy bardzo rzadkie płucne działania niepożądane prawdopodobnie po zastosowaniu mesalazyny pod postacią złuszczonego śródmiąższowego zapalenia płuc. Niewiele jest podobnych przypadków chorych opisywanych w piśmiennictwie, w tym wywołane farmakoterapią zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc i włóknieniem płuc [8, 10, 15]. Złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc zaliczane jest do tzw. grupy chorób wywoływanych przez palenie (SR-ILD – *Smoking-Related Interstitial Lung Disease*). Palenie papierosów jest przyczyną choroby w 58–91%, dużo rzadziej może być ona konsekwencją przewlekłego stosowania preparatów kwasu 5-ASA, w tym sulfasalazyny lub mesalazyny [11]. Złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc charakteryzuje się akumulacją pęcherzykowych makrofagów w światłach pęcherzyków i przegrodach. Choroba najczęściej rozwija się u osób w wieku 40–50 lat, wtórnie do aktywnej lub biernej ekspozycji na dym tytoniowy, nasza pacjentka jednak nigdy nie paliła papierosów, ani nie potwierdza biernego narażenia na dym tytoniowy [16]. W leczeniu stosuje się farmakoterapię złożoną z doustnych glikokortykosteroidów, ale wykorzystywana jest również azatiopryna. Dziesięcioletni czas przeżycia chorych na złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc oceniany jest



Ryc. 6, 7, 8. Zdjęcie wykonane 28 listopada 2018 roku. W porównaniu do poprzedniego badania HRCT z dnia 14 sierpnia 2018 roku stwierdza się niemal całkowitą regresję zmian śródmiąższowych – obecnie słabo separują się mniej liczne, drobne guzki śródmiąższowe o obrazie matowej szyby głównie w segmentach 1, 2, 1+2 i 3 płatów górnych obu płuc. Niecharakterystyczne guzki w segmentach 1P, 2Pi i 2P wielkości około 3 mm, w segmentach 6 obustronnie wielkości do 5 mm. Struktury śródpiersia w zakresie dostępnym ocenie w badaniu HRCT bez zmian ogniskowych, wnęki obustronnie poszerzone jak w badaniu poprzednim, raczej węzłowo, poza tym śródpiersie bez cech adenopatii.

na 70–88%, a jej śmiertelność waha się od 6 do 28% [11]. Złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc jako powikłanie nieswoistych chorób zapalnych jelit, w tym ChLC, opisywane jest niezwykle rzadko, właśnie jako powikłanie

stosowania leków z grupy 5-ASA [17]. Potwierdzeniem rozpoznania jest wynik badania histopatologicznego po biopsji płuca, a dodatkowo ustala je poprawa kliniczna po odstawieniu prawdopodobnego czynnika etiologicznego.

U opisywanej chorej dodatkowym czynnikiem obciążającym była 12-miesięczna terapia adalimumabem, przeciwciałem przeciwko TNF- α , po którym także opisywano występowanie śródmiąższowych zmian zapalnych w płucach [18]. Patogeneza chorób płuc indukowanych stosowaniem leczenia anty-TNF- α pozostaje niewyjaśniona. Jedną z możliwych hipotez jest fibrogenne działanie na tkankę płucną poprzez stymulowanie wytwarzania kolagenu przez fibroblasty i miofibroblasty. Ponadto zwiększa się intensywność odpowiedzi limfocytów Th2 i wzrasta aktywność INF-gamma, co ma wpływ na prozapalne zmiany w tkance płucnej [19]. Dodatkowo u naszej chorej w przeszłości wystąpiło zapalenie płuc o charakterze grzybiczym, wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Przed okresem wczesnego wykrywania zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), *Pneumocystis jiroveci* było wczesnym wskaźnikiem występowania zakażenia HIV. Częstość występowania *Pneumocystis jiroveci* u chorych zakażonych wirusem HIV zaczęła spadać po wprowadzeniu skutecznych leków antyretrowirusowych. Aktualnie zapadalność na *Pneumocystis jiroveci* wzrasta u chorych onkologicznych, po przeszczepach narządów czy przyjmujących immunosupresję z innych wskazań medycznych. Objawy choroby są zazwyczaj niespecyficzne, obejmują gorączkę, suchy kaszel, trudności w oddychaniu czy ból w klatce piersiowej [20]. U opisywanej chorej czynnikiem ryzyka zakażenia *Pneumocystis jiroveci* były antybiotykoterapia, przewlekła steroidoterapia i leczenie immunosupresyjne w wywiadzie. W wywiadzie pacjentki występowała także choroba Hashimoto, która może objawiać się uczuciem zmęczenia, objawami ze strony układu pokarmowego, takimi jak: zaparcia, problemy trawienne, hipotonia pęcherzyka żółciowego, a także niedokrwistość [21]. Opisywana pacjentka pozostawała jednak w stanie eutyreozy – przewlekła farmakoterapia lewotyroksyną przynosiła oczekiwane efekty. W badaniach występowały prawidłowe wyniki TSH oraz prawidłowe wyniki poziomu hormonów tarczycy. W opinii pracowników Kliniki oraz konsultującego endokrynologa, prezentowane objawy takie jak zmęczenie nie wynikały z choroby tarczycy. Obraz manifestacji płucnych w przebiegu NChZJ może być bardzo zróżnicowany, a ustalenie czy są to manifestacje pozajelitowe ChLC, czy powikłania po stosowanej farmakoterapii bywa dużym wyzwaniem klinicznym [9]. NChZJ wymagają przewlekłego leczenia, w tym terapii immunosupresyjnej i biologicznej, które mogą dawać poważne działania niepożądane. Jednak opisywana przez nas chora rozwinęła ciężkie działania niepożądane po mesalazynie, czyli szeroko stosowanemu preparatowi 5-ASA, mającego opinię leku bezpiecznego i dobrze tolerowanego, zalecanego także jako chemoprewencja raka jelita grubego u chorych na NChZJ. Opisywane powikłanie nie jest częste, ale należy o nim pamiętać u wszystkich chorych leczonych preparatami kwasu 5-aminosalicylowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Molodecky NA, Soon INGS, Rabi DM, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
2. Ng SC, Tang W, Ching J, et al. *Gastroenterology*. 2013 J;145(1):158–165. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.0073.
3. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, et al. Inflammatory Bowel Disease in Immigrants to Canada And Their Children : A Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):553–63. doi: 10.1038/ajg.2015.52.
4. Huang P, Kuo C, Lin C, et al. Mesalazine-related lung disease in a patient with ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov; 97(48). doi: 10.1097/MD.00000000000013242
5. The ETO. Mesalazine-induced Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP) in a Patient with Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):E137–8. doi: 10.1002/ibd.21819
6. Valletta E, Bertini M, Sette L, et al. *BMC Gastroenterol*. 2001;1:13. doi: 10.1186/1471-230X-1-13.
7. Rodriguez-Roisin R, Bartolome SD, Huchon G, et al. Inflammatory bowel diseases, chronic liver diseases and the lung. *Eur Respir J*. 2016;47(2):638–50.
8. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585–95. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117
9. Carratù P, Dragonieri S, Nocerino MC, Maria S, Trabucco R. CASE REPORT A case of cryptogenic organizing pneumonia occurring in Crohn ' s disease. *Can Respir J*. 2005;12(8):437–439
10. Moeser A, Pletz MW, Hagel S. Lung disease and ulcerative colitis — mesalazine-induced bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia or pulmonary manifestation of inflammatory bowel disease? *Z Gastroenterol*. 2015;53(9):1091–8. doi: 10.1055/s-0041-10337;
11. Chakraborty RK, Sharma S. Desquamative Interstitial Pneumonia. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2019 .
12. Lamsiah T, Moudden K, Baaj M, et al. Pneumopathie interstitielle induite par la mésalazine Interstitial pneumonia related to mesalamine. *Gastroenterol Clin Biol*. 210;34(3):224–226.
13. Lu DG, Ji XQ, Liu X, et al. Pulmonary manifestations of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):133–41. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.133.
14. Majewski S, Piotrowski W. State of the art paper Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Archives of Medical Science* 2015;11(6):1179–1188. doi: 10.5114/aoms.2015.56343
15. Alskaf E, Aljoudeh A, Edenborough F. Mesalazine-induced lung fibrosis. 2013;1–3. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. 10.1136/bcr-2013-008724.
16. Diken ÖE, Şengül A, Beyan AC. Desquamative interstitial pneumonia: Risk factors , laboratory and bronchoalveolar lavage findings , radiological and histopathological examination , clinical features , treatment and prognosis. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):587–595. doi: 10.3892/etm.2018.7030
17. Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease *Chest*. 2007;131(2):524–32.
18. Casanova MJ, Chaparro M, Valenzuela C, et al. Adalimumab-induced interstitial pneumonia in a patient with Crohn ' s disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(7):2260–2262. doi: 10.3748/wjg.v21.i7.2260
19. Dias OM, Antunes D, Pereira S, et al. Case Report. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):77–81. doi: 10.1590/S1806-37132014000100012
20. White PL, Backx M, Barnes RA, White PL, Backx M. Expert Review of Anti-infective Therapy Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(5):435–447. doi: 10.1080/14787210.2017.1305887
21. Caturegli P, De Ramigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostics criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.

ORCID i wkład autorów

Igor Rakoczy - 0000-0001-7748-8890 ^{A,B,D}

Maciej Liczek – 0000- 0003-0583-0815 ^B

Iga Panek – 0000 – 0003-1348-887X ^B

Michał Panek – 0000-0002-3718-4793 ^E

Ewa Małeczka-Panas – 0000-0002-1825-1807 ^E

Renata Talar-Wojnarowska – 0000-0003-3887-2712 ^{A,D,F}

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Igor Rakoczy

ul. Wierzbowa 42/19, 90-133 Łódź

tel: 790 860 060

e-mail: igor_rakoczy@o2.pl

Nadesłano: 05.09.2019

Zaakceptowano: 13.01.2019

A — Work concept and design, B — Data collection and analysis, C — Responsibility for statistical analysis,

D — Writing the article, E — Critical review, F — Final approval of the article