

Małgorzata E. Jędrych¹Monika Szturmowicz¹Iwona Bestry²Jan Kuś¹

ALERGICZNE ZAPALENIE PĘCHERZYKÓW PŁUCNYCH – KRYTERIA ROZPOZNANIA, LECZENIE, ROKOWANIE I ZAPOBIEGANIE

HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS: DIAGNOSTIC CRITERIA, TREATMENT, PROGNOSIS AND PREVENTION

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc / National Tuberculosis and Lung Diseases Research Institute, Warszawa, Poland

¹ I Klinika Chorób Płuc / 1st Department of Lung Diseases² Zakład Diagnostyki Obrazowej / Department of Radiology

STRESZCZENIE

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) jest chorobą wywołaną wdychaniem środowiskowych antygenów, najczęściej rozpoznawaną wśród rolników i hodowców ptaków. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu objawów klinicznych (kaszel i duszność) u osoby narażonej na kontakt z antygenem oraz na wykazaniu w tomografii komputerowej płuc o wysokiej rozdzielczości (TKWR) charakterystycznego obrazu – obustronnych mozaikowatych obszarów zacięnień typu matowej szyby z predylekcją do pól środkowych i dolnych, i/lub słabo odgraniczonych guzków środkowej części zrazika, a także cech pułapki powietrznej, lepiej widocznych w fazie wydechowowej badania. Taki obraz TKWR najczęściej stwierdzany jest w podostrej postaci AZPP. Pomocne w ustaleniu rozpoznania jest badanie płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (broncho-alveolar lavage fluid – BALF), w którym stwierdza się zwiększenie całkowitej liczby komórek z przewagą limfocytów T (> 50%), szczególnie jeśli towarzyszy mu wzrost liczby neutrofilów (> 3%) i mastocytów (> 1%). Prawidłowy wynik BALF na ogół wyklucza AZPP, chyba że jest to schyłkowe stadium włóknienia. W ustaleniu rozpoznania jest pomocne wykazanie obecności swoistych przeciwciał precypitujących w surowicy chorego. W przypadkach niepewnych rozstrzygający jest wynik badania histopatologicznego materiału z biopsji płuca. Za rozpoznaniem AZPP przemawia obecność małych, słabo uformowanych ziarniniaków, bez cech martwicy, po wykluczeniu innych chorób ziarniniakowych. W leczeniu AZPP najważniejsze jest przerwanie narażenia na antygen. Stosowanie glikokortykosteroidów przynosi szybką poprawę, zwłaszcza w leczeniu ostrych objawów, ale długofalowa skuteczność tych leków jest niepewna. Rokowanie jest na ogół dobre, jeśli zostanie przerwane narażenie na antygen. W niektórych przypadkach dochodzi jednak do postępującego włóknienia płuc, co może prowadzić do ciężkiej niewydolności oddechowej. Med. Pr. 2016;67(4):517–527

Słowa kluczowe: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, diagnostyka, leczenie, rokowanie, tomografia komputerowa płuc o wysokiej rozdzielczości, BALF

ABSTRACT

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is caused by inhalation of environmental antigens. Farmers and bird keepers are most frequently affected by this disease. The HP diagnosis is based on clinical symptoms (cough, dyspnea) in a person exposed to environmental antigens, and the presence of characteristic changes in high resolution chest computed tomography (HRCT) (bilateral, mosaic, ground glass opacities in the middle and lower lung zones, ill-defined centrilobular nodules and the sign of air-trapping on expiration). This type of HRCT pattern is most frequently found in the patients with subacute HP. Bronchioloalveolar lavage fluid (BALF) examination is helpful in establishing the HP diagnosis, when the increased total number of cells, with the predominance of T lymphocytes (> 50%), and the increased number of neutrophils (> 3%) and mastocytes (> 1%) are found. The presence of specific serum precipitins increases the likelihood of HP. In case of atypical clinical presentation, lung biopsy is recommended. The diagnostic criterion of HP is the presence of ill-defined non-necrotising granulomas, after excluding other granulomatous lung diseases. The prevention and treatment of HP is based on the elimination of the antigen from the environment. Corticosteroids may contribute to the improvement in the acute and sub-acute form of the disease but their long term effectiveness is uncertain. The prognosis of HP patients is generally perceived as good, especially in those patients in whom antigen avoidance is possible. Nevertheless, in some patients progressive pulmonary fibrosis and development of severe respiratory insufficiency is observed. Med Pr 2016;67(4):517–527

Key words: hypersensitivity pneumonitis, diagnosis, treatment, prognosis, high resolution chest computed tomography, BALF

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Monika Szturmowicz, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc,

I Klinika Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, e-mail: monika.szturmowicz@gmail.com

Nadesłano: 24 listopada 2015, zatwierdzono: 19 lutego 2016

WSTĘP

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) jest trzecią co do częstości (po samoistnym włóknieniu płuc i sarkoidozie) chorobą śródmiąższową płuc. Objawy rozwijają się na skutek inhalacji substancji organicznych obecnych w środowisku pracy lub domowym. Lista alergenów odpowiedzialnych za rozwój AZPP jest ciągle poszerzana. Podstawowe znaczenie w diagnostyce AZPP ma szczegółowy wywiad dotyczący pracy zawodowej pacjenta oraz jego zainteresowań pozazawodowych i środowiska domowego. Zidentyfikowanie antygeny i jego wyeliminowanie ze środowiska chorego istotnie poprawia rokowanie.

Polskie dane epidemiologiczne wskazują na możliwość niedostatecznego rozpoznawania AZPP [1,2]. Szczególny niepokój budzi rosnąca liczba przypadków AZPP rozpoznanych w fazie przewlekłej (włóknienia płuc), która wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem. Z tego powodu w niniejszej pracy postanowiono omówić aktualne kryteria rozpoznawania i zasady postępowania w tej śródmiąższowej chorobie płuc.

METODY PRZEGLĄDU

Publikacje w języku polskim i angielskim, które ukazały się do 2015 r., wyszukano w bazie Medline z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, bird fancier's lung, feather duvet lung, hot tub lung, diagnosis, prognosis i treatment.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Definicja AZPP i czynniki wywołujące

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest chorobą płuc wywołaną nawracającym narażeniem na wdychanie różnorodnych środowiskowych antygenów. Określenie zapalenie płuc z nadwrażliwości (hypersensitivity pneumonitis – HP) uważane jest za bardziej precyzyjne, ponieważ zmiany zapalne w płucach dotyczą nie tylko pęcherzyków płucnych, ale też końcowych oskrzelików i śródmiąższu płuc [3]. Antygenami wywołującymi AZPP mogą być m.in. grzyby (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Trichosporon*, *Aureobasidium*), bakterie (*Saccharopolyspora rectivirgula*, *Actinomyces*, *Bacillus subtilis*), mikobakterie (*M. avium*, *M. immunogenum*), ameby, białka zwierzęce (powszechne – ptasie, rzadkie – mięso ryb, mocz szczurów, larwy jedwabników) i związki chemiczne (np. izocyjaniany) [4,5].

Bakterie termofilne są czynnikiem etiologicznym AZPP u rolników („płuco rolnika”). Białka ptaków wywołują chorobę u ich hodowców, nazywaną „płucom hodowców ptaków”, (bird fancier lung – BFL), ale także u osób mających kontakt tylko z samym pierzem pochodzącym z poduszek, kołder i ubrań (feather duvet lung – FDL) [6].

Mikobakterie obecne w saunach, wannach z hydromasażem, płynach do chłodzenia maszyn wywołują „płuco użytkowników saun” (hot tub lung – HTL) czy „płuco pracowników przemysłu metalowego” (metal working fluids HP – MWF HP) [7–9].

Grzyby obecne w drewnie, torfie, nawilżaczach powietrza, przewodach wentylacyjnych czy w środowisku domowym mogą być przyczyną objawów AZPP u osób przebywających w pomieszczeniach ogrzewanych, nawilżanych lub klimatyzowanych (home-related HP), np. „letniego AZPP w Japonii” (summer-type HP) [10].

Związki chemiczne – np. izocyjaniany, które są szeroko rozpowszechnione w fabrykach pianki poliuretanowej, farb i plastiku – nie są antygenami, ale działając jako hapteny, w połączeniu z białkami gospodarza tworzą kompleksy zdolne wywoływać reakcję immunologiczną [11,12]. Z mniej powszechnych antygenów można wymienić np. kolistynę stosowaną w inhalacjach [13], katechinę (ekstrakt zielonej herbaty) [14] i enzym fitazę („płuco pracujących z żywnością”) [15,16].

Obraz kliniczny

Klasycznie AZPP jest dzielone na postaci ostrą, podostrą i przewlekłą [15].

Postać ostrą charakteryzuje się dusznością i kaszlem, które zaczynają się kilka godzin po intensywnej ekspozycji i stopniowo, w ciągu kilkunastu/kilkudziesięciu godzin ustępują, z możliwością nawrotu po ponownej ekspozycji [15]. Często towarzyszą im objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle głowy i mięśni). Osłuchowo można stwierdzić nad dolnymi polami płuc delikatne, symetryczne trzeszczenia, a czasem pojedyncze świsty mogące sugerować astmę.

Postać podostra AZPP rozwija się u chorych przewlekle narażonych na wdychanie antygeny [15]. W obrazie klinicznym dominują: suchy kaszel, postępująca duszność i ograniczenie wydolności wysiłkowej. Niekiedy stwierdza się upośledzenie łąknienia i spadek masy ciała. Osłuchowo występują obustronnie trzeszczenia u podstawy płuc, czasem nad całymi polami płucnymi.

Postać przewlekła dotyczy pacjentów z objawami trwającymi powyżej roku, u których początek choroby

był na ogół podstępny, niezauważony, a nawracające i postępujące dolegliwości nie były wcześniej diagnozowane [15]. Ta postać bywa częstsza przy ekspozycji na antygeny ptasie. U większości chorych osłuchowo nad płucami stwierdza się obustronnie stale utrzymujące się trzeszczenia, obecne są palce pałeczkowate.

Rozpoznanie AZPP

Diagnostyka AZPP musi być oparta na dokładnych wywiadach, badaniu przedmiotowym, wynikach badań radiologicznych i czynnościowych, badaniu płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (bronchoalveolar lavage fluid – BALF), rzadko konieczne jest wykonanie biopsji płuca.

Szczegółowy wywiad dotyczący pracy pacjenta, jego środowiska domowego i sposobu spędzania wolnego czasu jest niezbędny do wykrycia antygeny lub jego źródła. Zidentyfikować antygeny nie udaje się u ok. 20–30% chorych [3].

W surowicy i w BALF chorych na AZPP można stwierdzić przeciwciała precypitujące w klasie IgG, skierowane przeciwko podejrzanemu antygenowi. Wykrycie ich jest pomocne w diagnostyce, lecz sama ich obecność nie jest wystarczająco czułym ani swoistym parametrem do ustalenia rozpoznania [11,15]. U hodowców gołębi i rolników niechorujących na AZPP wykazano obecność precypityn we krwi i to w takim samym mianie jak u objawowych chorych na AZPP [15]. Takie wyniki sugerują, że precypityny są tylko dowodem na ekspozycję, ale ich rola w patogenezie choroby jest niepewna [15,17]. Wartość diagnostyczna dodatkowych wyników wzrasta, jeżeli stwierdza się obecność objawów klinicznych po ekspozycji na wykryty antygen [18]. Ujemne wyniki oznaczeń precypityn nie wykluczają rozpoznania AZPP, ponieważ taka sytuacja ma miejsce u części pacjentów z przewlekłą postacią choroby. W przypadkach, w których wywiad wskazuje na związek choroby z ekspozycją zawodową, przydatne mogłoby być wykonywanie oznaczeń specjalnie opracowanych paneli precypityn.

Badania czynnościowe płuc

U chorych z łagodną/średniozaawansowaną postacią AZPP gazometria w spoczynku może być prawidłowa, jednak wysiłek powoduje obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi i wysycenia krwi tętniczej tlenem. W miarę postępującego włóknienia płuc stwierdza się hipoksemię spoczynkową, nasilającą się przy wysiłku [11,15]. W diagnostyce i monitorowaniu przebiegu AZPP użyteczny jest 6-minutowy test chodu

(6-min walking test – 6MWT). To badanie powinno być zalecane wszystkim chorym bez przeciwwskazań do jego wykonania, takich jak niewydolność serca czy wady narządu ruchu.

W postaci ostrej AZPP tuż po ekspozycji można stwierdzić zmniejszenie pojemności życiowej płuc (vital capacity – VC) i natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (forced expiratory volume in 1 s – FEV₁), w miarę upływu czasu od ekspozycji badania czynnościowe mogą się normalizować. W postaci podostrej, a szczególnie przewlekłej, u większości chorych obserwuje się upośledzenie rezerw wentylacyjnych typu restrykcyjnego – zmniejszenie całkowitej pojemności płuc (total lung capacity – TLC) i natężonej pojemności życiowej płuc (forced VC – FVC). Na ogół stwierdza się obniżenie wskaźnika zdolności dyfuzji tlenu węgla (diffusion lung capacity for carbon monoxide – DLCO) [15].

U chorych na „płuco rolnika” często występują zmiany mieszane, obturacyjne i restrykcyjne, skutkujące rozdzieleniem płuc (podwyższony wskaźnik RV/TLC – residual volume / TLC) [11]. Wyniki badań czynnościowych nie różnicują AZPP od innych chorób śródmiąższowych płuc, zależą od postaci AZPP, służą ocenie rodzaju i stopnia nieprawidłowości w momencie rozpoznania [18], są także pomocne w podejmowaniu decyzji o włączeniu leczenia i monitorowaniu jego skuteczności [17]. Uważa się, że u chorych z większymi nieprawidłowościami w badaniach czynnościowych w chwili rozpoznania rokowanie jest gorsze.

Inhalacyjne testy prowokacyjne

Bezpieczeństwo wykonywania inhalacyjnych testów prowokacyjnych jest dyskusyjne. Wielu autorów uważa, że narażanie chorego na kontakt z antygenem w trakcie badania może wywołać zaostrzenie choroby. Nie ma dobrze zdefiniowanych metod wykonywania testów i ich standaryzacji (dawek antygeny, sposobu podania, kryteriów wyników dodatnich i ujemnych). Proponowane są 3 metody wykonywania testów:

- w naturalnym środowisku, pracy lub domu,
- odtworzenie tych warunków w specjalnych pomieszczeniach,
- użycie ekstraktów z podejrzanym antygenem w postaci aerozolu.

Munoz i wsp. podsumowując doświadczenia własne i innych ośrodków dotyczące stosowania testów prowokacyjnych z antygenami białek ptasich stwierdzili ich wysoką czułość (76–100%) i swoistość (82–100%) w diagnostyce AZPP [19]. Przeważa jednak opinia,

że testy powinny być wykonywane jedynie u wybranych pacjentów i tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach [11].

Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe

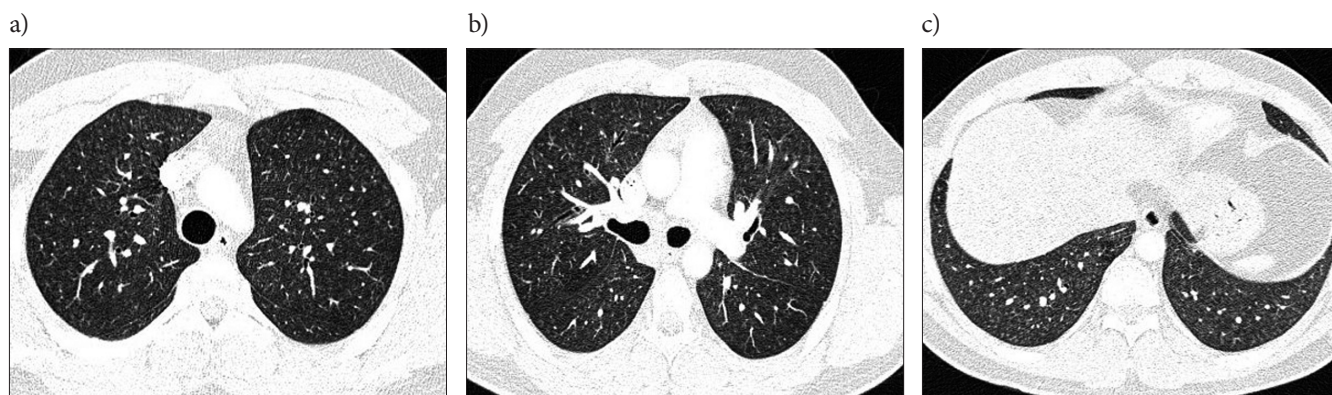
W postaci ostrej AZPP (do 24 godz. od ekspozycji) obserwuje się w BALF zwiększoną liczbę neutrofilów. Kilka dni po ekspozycji można stwierdzić w BALF limfocyty B, mastocyty, plazmocyty, wysokie stężenie immunoglobulin M, G i A oraz wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin [15,20]. Charakterystyczny dla AZPP wynik BALF to: wzrost całkowitej liczby komórek z przewagą limfocytów T (> 50%), szczególnie jeśli jednocześnie stwierdza się powyżej 3% neutrofilów i powyżej 1% mastocytów [21]. Odsetek limfocytów w BALF może pozostawać podwyższony u chorych z AZPP przez wiele lat, nawet po zaprzestaniu ekspozycji [20]. U osób ekspozowanych, ale bez objawów klinicznych także stwierdza się podwyższony odsetek limfocytów w BALF. U chorych palących tytoń i z przewlekłymi zmianami o typie włóknienia limfocytoza w BALF może być niższa.

Wysoki indeks CD4+/CD8+ uznawany był za charakterystyczny dla sarkoidozy, a niski (< 1) – dla AZPP. Caillaud i wsp. oceniając wyniki BALF u 139 chorych na AZPP w różnych okresach choroby, stwierdzili, że mediana wskaźnika CD4+/CD8+ wynosiła 2,1, a jego niskie wartości notowano zaledwie u 34% chorych [22]. Obecnie przeważa więc pogląd, że wskaźnik CD4+/CD8+ jest mniejszy w ostrej fazie choroby niż w fazie przewlekłej [23,24]. Prawidłowy wynik BALF na ogół wyklucza AZPP, chyba że jest oceniany w schyłkowym stadium włóknienia [17].

Badania obrazowe

W AZPP zmiany wykrywane w radiogramie klatki piersiowej nie są swoiste, zależą od postaci choroby, a u 20% chorych z postacią ostrą obraz jest prawidłowy. U niektórych chorych z ostrą i podostrą postacią AZPP można stwierdzić obecność obustronnych zagęszczeń drobnoplamistych, czasem guzkowych, zlewających się, z predylekcją do pól środkowych i dolnych [25]. Po zakończeniu ekspozycji zmiany szybko ustępują [25]. W postaci przewlekłej AZPP obserwuje się zmiany o typie włóknienia z obecnością siateczki, zniekształceniem architektoniki płuc, rozstrzeniami oskrzeli z pociągania i obrazem plastra miodu [15]. Włóknieniu płuc mogą towarzyszyć objawy serca płucnego i nadciśnienia płucnego [15]. Same zmiany w badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie mogą być podstawą rozpoznania AZPP, a prawidłowy obraz nie wyklucza choroby.

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) jest diagnostycznie bardzo użytecznym badaniem, które dobrze koreluje z obrazem klinicznym i histopatologicznym choroby. W postaci ostrej AZPP obraz TKWR może być prawidłowy nawet przy obecności objawów klinicznych, ale można też stwierdzić obecność rozsianych zacień typu matowej szyby z predylekcją do pól środkowych i dolnych i słabo wykształconych małych guzków [11,15,24]. W postaci podostrej AZPP najbardziej charakterystyczne zmiany to obustronne nierównomierne obszary zacień typu matowej szyby układające się w obraz mozaiki, słabo ograniczone guzki środkowej części zrazika i obraz pułapki powietrznej najlepiej widocznej w fazie wydechu, rzadko – cienkościenne torbiele (fot. 1–3) [11,15,26,27].



AZPP – alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych / HP – hypersensitivity pneumonitis, TKWR – tomografia komputerowa płuc o wysokiej rozdzielczości / HRCT – high resolution chest computed tomography.

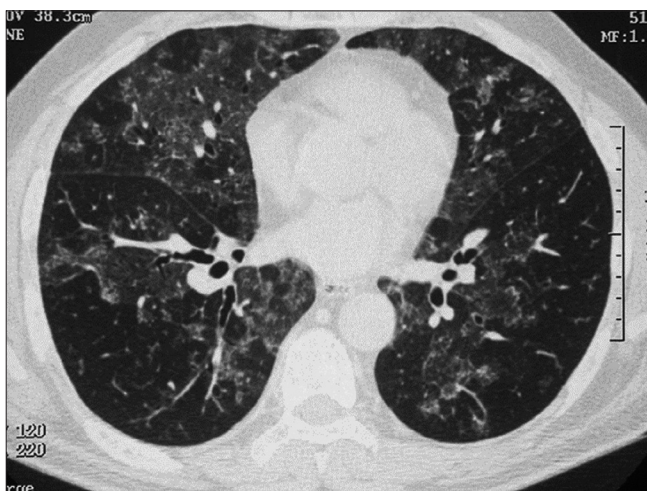
Fot. 1. a–c) Podostra postać AZPP: TKWR – obustronnie rozsiiane guzki centralnej części zrazika i cechy pułapki powietrznej
Photo 1. a–c) Subacute HP: HRCT – bilateral diffuse centrilobular nodules and areas of air trapping



Skróty jak w fot. 1 / Abbreviations as in Photo 1.

Fot. 2. Podostra postać AZPP: a) radiogram klatki piersiowej – obustronnie widoczne rozległe obszary matowej szyby o mozaikowej dystrybucji, b–e) TKWR – rozsiane słabo odgraniczone guzki środkowej części zrazika zlewające się w obszary matowej szyby, oddzielające się wyraźnie od prawidłowego miąższu płuc – obraz mozaiki, ogniska pułapki powietrznej

Photo 2. Subacute HP: a) chest radiograph – extensive bilateral areas of ground glass opacities in mosaic distribution are visible, b–e) HRCT – diffuse poorly defined centrilobular nodules in association with patchy areas of ground glass opacities well demarcated from the surrounding normal parenchyma giving mosaic appearance, focal areas of air trapping

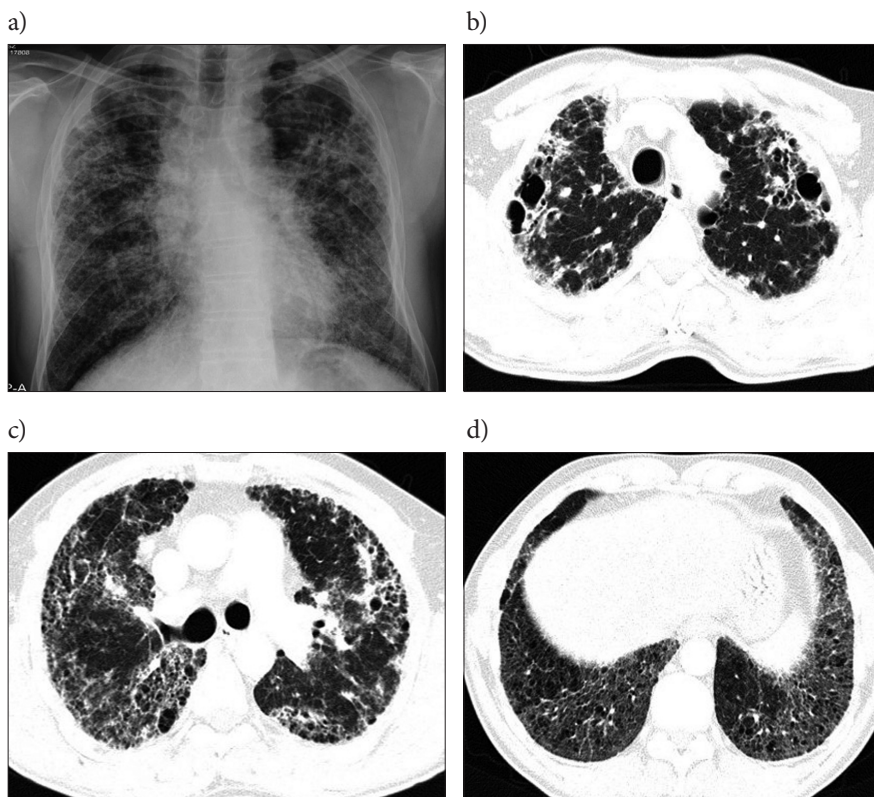


Skróty jak w fot. 1 / Abbreviations as in Photo 1.

Fot. 3. Podostra postać AZPP: TKWR – obustronne zmiany typu matowej szyby, kontrast między obszarami płuc o prawidłowej gęstości a polami matowej szyby dający obraz mozaiki

Photo 3. Subacute HP: HRCT – bilateral ground glass opacities, contrast between attenuation of the ground glass opacities and areas of normal parenchyma constitutes a mosaic pattern

Dominującą zmianą radiologiczną w przewlekłej postaci AZPP jest obecność cech włóknienia, które często współistnieje z radiologicznymi cechami postaci podostrej. Widoczne są nieregularne zmiany siateczkowe i linijne, pogrubienie przegród międzyzrazikowych, rozstrzenie oskrzeli z pociągania i obraz plastra miodu (fot. 4) [19]. Taki obraz w TKWR może przypominać zmiany obserwowane w zwykłym śródmiąższowym zapaleniu płuc (usual interstitial pneumonia – UIP) czy we włókniejącej postaci niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc (nonspecific interstitial pneumonia – NSIP). Za wyróżniające się w przewlekłej postaci AZPP uważa się: obecność obszarów zmian o typie matowej szyby układających się w obraz mozaiki, guzków środkowej części zrazika i brak predykcji do pól dolnych (choć bywa obserwowane także zajęcie pól dolnych) [27]. W około połowie przypadków cechy te pozwalają odróżnić chorych z postacią przewlekłą AZPP od chorych z samoistnym włóknieniem płuc (idiopathic pulmonary fibrosis – IPF) [17,26,28,29].



Skróty jak w fot. 1 / Abbreviations as in Photo 1.

Fot. 4. Przewlekła postać AZPP: a) radiogram klatki piersiowej – płuca o zmniejszonej objętości, rozsiane zmiany siateczkowe miejscami zlewające się, dominujące w środkowo-górnych partiach płuc, b–d) TKWR – płuca o zmniejszonej objętości, obustronne masywne zmiany siateczkowe, rozstrzenie oskrzeli z pociągania, a także pola matowej szyby, guzki środkowej części zrazika zlokalizowane w płatach górnych, ogniska pułapki powietrznej

Photo 4. Chronic HP: a) chest radiograph – diffuse reticular locally confluent opacities more marked in the middle and upper lung zones, b–d) HRCT – reduced lung volume, bilateral extensive reticular opacities, traction bronchiectasis, superimposed ground glass opacities, ill defined centrilobular nodules in the upper lobes, air trapping

U chorych z „płucem rolnika” częściej rozwija się rozedma niż włóknienie, a zespół włóknienie/rozedma, stwierdzany w przebiegu samoistnego włóknienia płuc (IPF), został też opisany w postaci przewlekłej AZPP [11,30]. Badanie TKWR jest pomocne w odróżnieniu przewlekłej postaci AZPP od zaawansowanego stadium sarkoidozy z włóknieniem [31]. Za rozpoznaniem sarkoidozy przemawia wykazanie pozapłucnej manifestacji choroby i obecność w TKWR zmian dominujących w polach górnych i środkowych. W przypadku włóknienia jest ono widoczne głównie w obszarach przywnękowych, wzdłuż pęczków oskrzelowo-naczyniowych [26].

Biopsja płuca

Jeżeli wywiad, obraz kliniczny i radiologiczny, obecność precypityn i wynik badania BALF wskazują na AZPP, to biopsja płuca nie jest potrzebna. W innych, niejasnych przypadkach, badanie histopatolo-

giczne materiału z biopsji płuca może odegrać istotną rolę w diagnostyce choroby.

Przezoskrzelowa biopsja płuca (transbronchial lung biopsy – TBLB) może być zalecana u chorych z dużym klinicznym prawdopodobieństwem AZPP, popartym typowym obrazem radiologicznym w badaniu TKWR, jednak jest mniej czuła niż chirurgiczna biopsja płuca [32].

Chirurgiczna biopsja płuca (surgical lung biopsy – SLB) pozostaje podstawą w diagnostyce AZPP w przypadku nieudowodnionej ekspozycji na antygen i obecności niecharakterystycznych zmian radiologicznych. Wykonanie SLB jest możliwe tylko u chorych, u których wyniki badań czynnościowych nie stanowią przeciwwskazania do tego rodzaju inwazyjnej diagnostyki. W podejmowaniu decyzji o jej wykonaniu należy uwzględnić, że wczesne ustalenie rozpoznania i zastosowanie terapii glikokortykosteroidami może zapobiec rozwojowi włóknienia płuc [32].

W postaci ostrej AZPP biopsja płuca wykonywana jest rzadko. Obok limfoplazmatycznych wewnątrzoskrzelikowych nacieków stwierdzić można depozycję fibryny i nacieki granulocytarne, śródmiąższowe, okołoskrzelikowe zapalenie z luźnymi skupiskami histiocytów oraz obecność złogów immunoglobulin i dopełniacza w naczyńkach [11,15].

W postaci podostrej AZPP w obrazie histopatologicznym – niezależnie od wywołującego ją antygeny – dominuje ziarniniakowe wewnątrzoskrzelikowe i śródmiąższowe zapalenie, z przewagą limfocytów, mniejszą liczbą plazmacytów, histiocytów i komórek olbrzymich, rzadko z naciekami eozynofilowymi czy neutrofilowymi. Typowe są małe, słabo uformowane ziarniniaki bez martwicy. Dobrze uformowane ziarniniaki mogą być obecne w „płucu użytkowników saun”, które jest formą AZPP związaną z uczuleniem na mikobakterie. Zmiany ziarniniakowe są jednak nieobecne u około 30% chorych na AZPP poddanych SLB [11,29].

Postać przewlekła AZPP histopatologicznie charakteryzuje się obrazem śródmiąższowego włóknienia płuc mogącym przypominać typ włókniejący NSIP, UIP lub kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (cryptogenic organising pneumonia – COP) [33]. Typowa jest triada histopatologiczna [11,32]:

- komórkowe zapalenie oskrzelików,
- obecność słabo uformowanych ziarniniaków,
- śródmiąższowe nacieki limfocytoplazmatyczne.

W badaniu retrospektywnym 40 chorych – poddanych SLB (33 osoby) i przeszczepieniu płuc (7 osób) – w Mayo Clinic (lata 1997–2011) tę klasyczną triadę stwierdzono u 29 badanych (73%), których większość miała biopsję płuca [34]. W różnicowaniu przewlekłej postaci AZPP z IPF/UIP za AZPP przemawiają: obecność śródzrakowego włóknienia, cechy zapalenia oskrzelików, występowanie ograniczonej postaci COP, limfocytarne zapalenie pęcherzyków płucnych, obecność ziarniniaków i komórek olbrzymich [35].

Kryteria diagnostyczne AZPP

Obowiązują poniżej wskazane kryteria rozpoznania [15].

Postać ostra

1. Obecność narażenia (na ogół znacznego) na podstawie wywiadów i obecności przeciwciał przeciwko podejrzanemu antygenowi.
2. Objawy grypopodobne.
3. Wzrost w BALF liczby neutrofilów i limfocytów.
4. Istotna poprawa po zaprzestaniu ekspozycji i pogorszenie po ponownym narażeniu.

Postać podostra

1. Obecność narażenia i stwierdzenie przeciwciał przeciwko podejrzanemu antygenowi.
2. Postępująca duszność.
3. Limfocytoza w BALF (zwykle > 40% u niepalących tytoniu).
4. Obraz matowej szyby, słabo odgraniczone guzki środkowej części zrazika, mozaikowate wysycenie na wdechu i pułapka powietrzna na wydechu w badaniu TKWR.
5. W badaniach czynnościowych cechy restrykcji, obniżenie DLCO i hipoksemia.
6. Częściowa poprawa po zaniechaniu ekspozycji i pogorszenie po ponownym narażeniu.

Postać przewlekła

1. Obecność narażenia i stwierdzenie przeciwciał przeciw podejrzanemu antygenowi (lub stymulowana antygenem proliferacja limfocytów).
2. Kliniczne cechy przewlekłej choroby śródmiąższowej.
3. Limfocytoza w BALF.
4. W tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości zmiany siateczkowate nałożone na zmiany typowe dla podostrej postaci AZPP.
5. W badaniach czynnościowych cechy restrykcji, obniżenie DLCO oraz hipoksemia.
6. Biopsja płuca przy niewystarczających dowodach choroby [15].

Zapobieganie i leczenie

Podstawą leczenia AZPP jest rozpoznanie antygeny i unikanie ekspozycji. Zidentyfikowanie antygeny często jest jednak trudne lub wręcz niemożliwe. Istotnie zmniejszyć narażenie na kontakt z antygenem może świadomość zagrożenia (także wśród personelu medycznego), poprawa warunków pracy w przemyśle i rolnictwie, stosowanie masek i ubrań ochronnych, wentylacja pomieszczeń, przestrzeganie zasad czystości i higieny w domach.

Uznanyim leczeniem są doustnie lub dożylnie podawane glikokortykosteroidy. Są one skuteczne w wygaszeniu objawów w ostrej i podostrej postaci AZPP, natomiast wątpliwe wydaje się ich działanie długofalowe. Dawki proponowane pacjentom, oparte jedynie na opinii ekspertów, wynoszą 20–50 mg prednizolonu na dobę przez ok. 2–4 do 6 tygodni. Niższe dawki mogą być proponowane w przypadkach, w których możliwe jest istotne ograniczenie ekspozycji na antygen wywołujący objawy choroby, natomiast przy jej całkowitym wyeliminowaniu leczenie nie zawsze jest konieczne [20].

W postaci podostrej AZPP, przy wyeliminowaniu ekspozycji, proponuje się leczenie glikokortykosteroidami przez ok. 3–6 miesięcy. W postaci podostrej postępującej i w postaci przewlekłej leczenie często musi być dłuższe. Początkowa dawka 0,5 mg/kg/dobę prednizolonu jest powoli zmniejszana do 10 mg/dobę. Odstawienie leczenia jest możliwe po ustąpieniu objawów klinicznych lub uzyskaniu poprawy w badaniach czynnościowych płuc. Brak poprawy po roku leczenia jest wskazaniem do jego przerwania [15].

Nie udowodniono skuteczności steroidów wziewnych w leczeniu AZPP, chociaż są pojedyncze doniesienia o ich korzystnym działaniu [17]. Dostępne są doniesienia o korzyściach z leczenia pentoksyfiliną, badana jest też skuteczność talidomidu [11,15,17]. Opisano przypadek chorego z ciężką postacią AZPP nieskutecznie leczonego prednizolonem i cyklofosfamidem, u którego po zastosowaniu metylprednizolonu i rytuksymabu uzyskano poprawę [36]. Skuteczność rytuksymabu sugerować może rolę limfocytów B w immunopatologicznym mechanizmie AZPP, ale konieczne są dalsze badania [36]. W przewlekłej postępującej postaci AZPP z włóknieniem konieczne może być przeszczepienie płuc [37]. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych u dzieci leczy się jak u dorosłych [11]. W badaniu duńskim w małej grupie dzieci z ciężką postacią AZPP obserwowano poprawę po dożylnym leczeniu metylprednizolonem i po terapii skojarzonej prednizolonem z azatiopryną lub cyklosporyną [38].

Rokowanie

Rokowanie w AZPP zależy od wielu czynników, z których najważniejsze to rodzaj antygeny, długość i intensywność ekspozycji, stwierdzone zmiany w płucach (włóknienie, rozedma) i predyspozycje genetyczne [17]. W postaci ostrej i podostrej, przy wczesnym rozpoznaniu i po wyeliminowaniu ekspozycji, rokowanie jest na ogół dobre. Jeśli ekspozycja nie zostanie przerwana, nawracające epizody choroby mogą doprowadzić do utrwalenia zaburzeń czynnościowych i radiologicznych. Starszy wiek, stwierdzone w wywiadzie palenie tytoniu, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych i obecność włóknienia płuc w chwili rozpoznania są niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi. Uważa się, że cechy włóknienia płuc stwierdzane w badaniu TKWR (rozstrzenie oskrzeli z pociągania, obraz plastra miodu) są negatywnym czynnikiem rokowniczym, istotniejszym niż odchylenia w badaniach czynnościowych płuc [33].

U chorych z przewlekłą postacią AZPP i obecnością włóknienia wskaźnik przeżywalności jest podobny do obserwowanego w IPF, a śmiertelność wzrasta u nich ponad 2-krotnie w porównaniu z chorymi bez włóknienia [5,11]. W porównaniu z chorymi na IPF z takim samym stopniem włóknienia płuc – określonym na podstawie badania TKWR – przeżycie pacjentów z AZPP jest jednak dłuższe [39]. Niezidentyfikowanie antygeny przyczynia się do wzrostu śmiertelności. U chorych z postacią przewlekłą AZPP i niezidentyfikowanym antygenem przeżycie wynosi średnio 4,88 lat (u chorych z wykrytym antygenem – do 8,75 roku) [40]. Nadciśnienie płucne występuje u ok. 20% chorych z przewlekłą postacią AZPP i zwiększa u nich ryzyko zgonu [41]. Nadciśnienie płucne jest częstsze u chorych z hipoksemią i z odchyleniami w badaniach czynnościowych układu oddechowego (pletyzmografia i 6MWT) [42].

U pacjentów z „płucem hodowców ptaków” choroba częściej prowadzi do nieodwracalnego włóknienia płuc i około 30% chorych umiera w ciągu kilku lat od ustalenia rozpoznania [15,17,43].

Raport Narodowego Centrum Statystyki Zdrowia (National Center for Health Statistics) z USA wykazał, że w latach 1980–2002 nastąpił wzrost związanego z wiekiem wskaźnika śmiertelności chorych na AZPP z 0,09 osoby na milion do 0,29 osoby na milion [15]. Proporcjonalne wskaźniki śmiertelności były znacząco wyższe wśród pracowników rolnych, hodowców zwierząt i plantatorów. Śmiertelność była wyższa w stanach rolniczych, gdzie „płuco rolnika” stanowiło przyczynę blisko 40% zgonów [15]. Rak płuca – przede wszystkim płaskonabłonkowy – jest obserwowany u pacjentów z włóknieniem w przebiegu AZPP i jest zlokalizowany głównie w obszarze zmian o typie plastra miodu [11].

WNIOSKI

1. W diagnostyce w kierunku AZPP należy brać pod uwagę narażenie środowiskowe i zawodowe chorych, ich zainteresowania pozazawodowe, tryb życia, wywiad rodzinny, objawy kliniczne, wyniki badań serologicznych, obraz tomografii komputerowej płuc i wyniki badania płynu z płukania oskrzelo-pęcherzykowego.
2. W przypadkach wątpliwych w postawieniu diagnozy pomocny jest wynik chirurgicznej biopsji płuca.
3. Nawrót dolegliwości u pacjenta po powrocie do środowiska zawierającego antygeny istotnie wspiera rozpoznanie.

4. Brak rozpoznania antygeny, starszy wiek pacjentów, stwierdzone w wywiadzie palenie tytoniu, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych i obecność włóknienia płuc w chwili rozpoznania, są niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi.
5. Wczesne rozpoznanie AZPP i unikanie przez chorego ekspozycji na antygen pozostaje podstawą leczenia tej choroby.
6. Leczenie AZPP glikokortykosteroidami jest często stosowane, ale jego długofalowa skuteczność jest wątpliwa. W postaci przewlekłej z postępującym włóknieniem i brakiem odpowiedzi na leczenie należy rozważyć przeszczepienie płuc.

PIŚMIENNICTWO

1. Meleniewska-Maciszewska A., Kuś J., Wesołowski S., Korzeniewska-Koseła M., Piasecki Z.: Częstość rozpoznawania alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych w Polsce, w latach 1990–1994. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997;65(3–4):205–210
2. Szafranski W.: Analiza grupy chorych na śródmiąższowe choroby płuc hospitalizowanych w latach 2000–2009 na oddziale płucnym wojewódzkiego szpitala w Radomiu. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012;80(6):523–532
3. Ohshimo S., Bonella F., Guzman J., Costabel U.: Hypersensitivity pneumonitis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2012;32(4):537–556, <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2012.08.008>
4. Fink J.N., Ortega H.G., Reynolds H.Y., Cormier Y.F., Fan L.L., Franks T.J. i wsp.: Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171(7):792–798, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200409-1205WS>
5. Glazer C.S.: Chronic hypersensitivity pneumonitis: Important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015;21(2):171–177, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000137>
6. Rose C.S., Lara A.R.: Hypersensitivity pneumonitis. W: Mason R.J., Broaddus V.C., Martin T., King T.E., Schraufnagel D., Murray J.F. i wsp. [red.]. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. Wyd. 5. Saunders Elsevier, Filadelfia 2010, ss. 1587–1600
7. Hanak V., Kalra S., Aksamit T.R., Hartman T.E., Tazelaar H.D., Ryu J.H.: Hot tub lung: Presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir. Med.* 2006;100(4):610–615, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.005>
8. Rosenman K.: Occupational diseases in individuals exposed to metal working fluids. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015;15(2):131–136, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000140>
9. Utsugi H., Usui Y., Nishihara F., Kanazawa M., Nagata M.: *Mycobacterium gordonae* – Induced humidifier lung. *BMC Pulm. Med.* 2015;15(108), <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0107-y>
10. Nakajima A., Saraya T., Mori T., Ikeda R., Sugita T., Watanabe T. i wsp.: Familial summer-type hypersensitivity pneumonitis in Japan: Two case reports and review of the literature. *BMC Res. Notes* 2013;6(371), <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-6-371>
11. Selman M., Pardo A., King T.E.: Hypersensitivity pneumonitis. Insight in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(4):314–324, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0513CI>
12. Girard M., Cormier Y.: Hypersensitivity pneumonitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010;10(2):99–103, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283373bb8>
13. Leong K.W., Ong S., Chee H.L., Lee W., Kwa A.L.: Hypersensitivity pneumonitis due to high-dose colistin aerosol therapy. *Int. J. Infect. Dis.* 2010;14(11):e1018–e1019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.08.001>
14. Otera H., Tada K., Sakurai T., Sakurai T., Hashimoto K., Ikeda A.: Hypersensitivity pneumonitis associated with inhalation of catechin-rich green tea extracts. *Respiration* 2011;82(4):388–392, <http://dx.doi.org/10.1159/000324450>
15. Selman M., Buendia-Roldan I.: Immunopathology, diagnosis, and management of hypersensitivity pneumonitis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012;33(5):543–554, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325163>
16. Van Heemst R.C., Sander I., Rooyackers J., de Jong L., Djamin R.S., Aerts J.G. i wsp.: Hypersensitivity pneumonitis caused by occupational exposure to phytase. *Eur. Respir. J.* 2009;33(6):1507–1509, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00035408>
17. Lacasse Y., Girard M., Cormier Y.: Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2012;142(1):208–217, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2479>
18. Lacasse Y., Selman M., Costabel U., Dalphin J.-C., Ando M., Morell F. i wsp.: Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;168(8):952–958, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200301-137OC>
19. Munoz X., Morell F., Cruz M.-J.: The use of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013;13(2):151–158, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e32835e033b>
20. Girard M., Lacasse Y., Cormier Y.: Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009;64(3):322–334, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01949.x>
21. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P., Brown K.K., Costabel U., du Bois R.M. i wsp.: An official American

- Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(9):1004–1014, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201202-0320ST>
22. Caillaud D.M., Vergnon J.M., Madroszyk A., Melloini B.M., Murriss M., Dalphin J.C.: Bronchoalveolar lavage in hypersensitivity pneumonitis: A series of 139 patients. *Inflamm. Allergy-Drug Targets* 2012;11(1):15–19, <http://dx.doi.org/10.2174/187152812798889330>
23. Wuyts W., Sterclova M., Vasakova M.: Pitfalls in diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015;21(5):490–498, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000199>
24. Elicker B.M., Jones K.D., Henry T.S., Collard H.R.: Multidisciplinary approach to hypersensitivity pneumonitis. *J. Thorac. Imaging* 2016;31(2):92–103, <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0000000000000186>
25. Lacasse Y., Assayag E., Cormier Y.: Myths and controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2008;29(6):631–642, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1101273>
26. Jeong Y.J., Lee K.S., Chung M.P., Han J., Johkoh T., Ichikado K.: Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary sarcoidosis: Differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography. *Semin. Ultrasound CT MRI* 2014;35(1):47–58, <http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2013.10.006>
27. Hodnett P.A., Naidich D.P.: Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188(2):141–149, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201208-1544CI>
28. Webb W.R., Müller N.L., Naidich D.P.: High-resolution CT of the lung. *Wyd. 5. Wolters Kluwer, Filadelfia* 2015, ss. 376–388
29. Silva C.I.S., Churg A., Muller N.L.: Hypersensitivity pneumonitis: Spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *Am. J. Rentgenol.* 2007;188(2):334–344, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.1826>
30. Silva C.I.S., Muller N.L., Lynch D.A., Curran-Everett D., Brown K.K., Lee K.S. i wsp.: Chronic hypersensitivity pneumonitis: Differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008;246(1):288–297, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2453061881>
31. Kahkouee S., Armand S., Pourghorban R., Mosadegh L.: Comparison of HRCT findings between chronic sarcoidosis and chronic hypersensitivity pneumonitis: What to look for beyond upper lobe fibrosis. *Chest* 2013;144(4):590A–590B, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.1702829>
32. Herbst J.B., Myers J.L.: Hypersensitivity pneumonia: Role of surgical lung biopsy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012;136(8):889–895, <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2012-0201-CR>
33. Walsh S.L.F., Sverzellati N., Devaraj A., Wells A.U., Hansell D.M.: Chronic hypersensitivity pneumonitis: High resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012;22(8):1672–1679, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2427-0>
34. Castonguay M.C., Ryu J.H., Yi E.S., Tazelaar H.D.: Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum. Pathol.* 2015;46(4):607–613, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.12.017>
35. Takemura T., Akashi T., Kamiya H., Ikushima S., Ando T., Oritsu M. i wsp.: Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology* 2012;61(6):1026–1035, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04322.x>
36. Lota H.K., Keir G.J., Hansell D.M., Nicholson A.G., Maher T.M., Wells A.U. i wsp.: Novel use of rituximab in hypersensitivity pneumonitis refractory to conventional treatment. *Thorax* 2013;68(8):780–781, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203265>
37. Kern R.M., Singer J.P., Koth L., Mooney J., Golden J., Hays S. i wsp.: Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2015;147(6):1558–1565, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1543>
38. Buchvald F., Petersen B.L., Damgaard K., Deterding R., Langston C., Fan L.L. i wsp.: Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr. Pulmonol.* 2011;46(11):1098–1107, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21479>
39. Mooney J.J., Elicker B.M., Urbania T.H., Agarwal M.R., Ryerson C.J., Nguyen M.L.T. i wsp.: Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013;144(2):586–592, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2623>
40. Perez E.R.F., Swigris J.J., Forssen A.V., Tourin O., Solomon J.J., Huie T.J. i wsp.: Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013;144(5):1644–1651, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2685>
41. Koschel D.S., Cardoso C., Wiedemann B., Hoffken G., Halank M.: Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2012;190(3):295–302, <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-011-9361-9>

-
42. Oliveira R.K.F., Pereira C.A.C., Ramos R.P., Ferreira E.V.M., Messina C.M.S., Kuranishi L.T. i wsp.: A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2014;44(2): 415–424, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00010414>
43. Kumar R., Singh M.: Bird fancier's lung: Clinical-radiological presentation in 15 cases. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2015;83(1):39–44, <http://dx.doi.org/10.5603/PiAP.2015.0005>