

\*Katarzyna Lewandowska

## Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

### Extrinsic allergic alveolitis (*hypersensitivity pneumonitis*)

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

#### Streszczenie

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) jest chorobą zapalną mięszu płuc i oskrzelików, związaną z powtarzanym narażeniem na wziewne antygeny środowiskowe, którymi są białka bakterii, grzybów, roślin i zwierząt lub też cząstki nieorganiczne. Zapalenie to ma charakter reakcji nadwrażliwości typu III (kompleksy immunologiczne) i typu IV (reakcja komórkowa typu późnego). W badaniu mikroskopowym bioptatów płuca obserwuje się nacieki komórkowe z przewagą limfocytów, słabo uformowane ziarniniaki oraz cechy zapalenia oskrzelików i śródmiąższowego włóknienia. W płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego przeważają limfocyty, które mogą stanowić ponad 50% składu komórkowego płynu. Klinicznie wyróżnia się AZPP o przebiegu ostrym, podostrym i przewlekłym. W postaci ostrej dominują objawy pseudogrypowe z suchym kaszlem, dusznością, gorączką z dreszczami i bólami kostno-mięśniowymi. Postać podostra i przewlekła charakteryzują się postępującą dusznością i pogorszeniem tolerancji wysiłku. W badaniu przedmiotowym stwierdza się trzeszczenia nad dolnymi polami płuc, palce pałeczkowate występują rzadko. W surowicy niektórych osób narażonych można wykazać obecność przeciwciał precypitujących przeciwko danym antygenom, ich wykrycie nie stanowi jednak warunku koniecznego do rozpoznania. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej widoczne są zmiany o charakterze drobnoplamistym i drobno-guzkowym, a w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości wewnątrzrazikowe guzki zlewające się w obraz matowej szyby, mozaikowość perfuzji oraz cechy włóknienia płuc. W badaniach czynnościowych układu oddechowego obserwuje się restrykcję i obniżenie pojemności dyfuzyjnej płuc, a także hipoksemię powysiłkową. Najskuteczniejszym sposobem leczenia jest zaprzestanie ekspozycji na wywołujący chorobę antygen. W ciężkich i przewlekłych przypadkach stosuje się kortykosteroidy systemowe. Rokowanie jest dobre w postaci ostrej i podostrej, postać przewlekła może doprowadzić do zwłóknienia płuc i inwalidztwa oddechowego.

Słowa kluczowe: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, płuco rolnika, płuco hodowców ptaków, *hot tub lung*

#### Summary

Extrinsic allergic alveolitis (EAA, also: hypersensitivity pneumonitis – HP) is an inflammatory lung disease caused by environmental antigens of different source: bacterial, fungal, animal or chemical. It is characterized as type III (immune complexes) and type IV (delayed cellular infiltrates) hypersensitivity reaction. Histologically, lymphocytic infiltrates, poorly defined granulomas, bronchiolitis and fibrotic pattern are present. Lymphocytes predominate in broncho-alveolar lavage fluid and they may constitute over 50% of cell count. EAA is traditionally divided on clinical grounds into acute, subacute and chronic stages. In acute stage flu – like symptoms are present: fever, chills, dry cough, dyspnoea, bone and muscle pain. Subacute and chronic stages are characterized by progressive dyspnoea and exercise intolerance. On examination bilateral basal crepitations are present, clubbing is rare. In some patients precipitins against causative antigens may be found, but diagnosis does not rely on positive test. Patchy and nodular opacities are found on plain chest X-ray and high resolution computed tomography shows centrilobular nodules, diffuse ground glass opacities and fibrosis. Pulmonary function tests reveal restrictive pattern with decreased diffusion capacity of the lungs and hypoxemia on exertion. The most effective treatment is avoiding antigen exposure. In some severe and chronic cases systemic steroids may be useful. Prognosis is good in most cases of acute and subacute stages, but chronic HP may produce lung fibrosis and respiratory failure.

Key words: extrinsic allergic alveolitis, farmer`s lung, bird fancier`s lung, hot tub lung

#### WPROWADZENIE

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest trzecią co do częstości chorobą śródmiąższową płuc w Polsce, jej częstość występowania szacuje się na ok. 10/100 tys. (1).

Pierwsza wzmianka o „ostrych objawach występujących po pracy przy sianie” pochodzi z 1932 r. – JM Campbell opisał 3 rolników, którzy skarżyli się na duszność, gorączkę i suchy kaszel, a w badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzano u nich roz-

siane zmiany drobnoguzkowe w płucach. Nie wykryto obecności prątków gruźlicy w płucach chorych, a objawy, jak również obraz radiologiczny uległy poprawie po zaprzestaniu pracy (2). Ze względu na obecność objawów u rolników chorobę nazwano „płucem rolnika”. W kolejnych latach opisywano podobne objawy u osób mających kontakt z innymi cząstkami organicznymi, np. odchodami gołębi („płuco hodowców ptaków”), pracujących przy zbiorze bawełny („płuco zbierających bawełnę”), w przemyśle drewnianym („płuco odkorowujących klony”), a w ostatnich latach również w przemyśle metalowym oraz u osób korzystających z parków wodnych, basenów i jacuzzi (*hot tub lung*) (3).

#### DEFINICJA

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) jest chorobą zapalną miąższu płuc i oskrzelików, związaną z powtarzanym narażeniem na wziewne antygeny środowiskowe (cząstki organiczne i nieograniczone), na które osoba została wcześniej uczulona. Zapalenie ma charakter głównie limfocytarny i ziarniniakowy (4).

Antygeny wywołujące reakcję immunologiczną mogą pochodzić z bakterii lub grzybów, mogą to być białka roślinne lub zwierzęce, a także cząstki nieorganiczne, które stanowią hapteny i po połączeniu z ludzką albuminą tworzą pełnowartościowe antygeny (3, 5). Coraz częściej spotyka się w literaturze również opisy przypadków AZPP wywołanego przez leki, np. lenalidomid (6), leflunomid (7), temozolomid (8), rituximab (9), a nawet dopęcherzowo podawane prątki kwasooporne szczepu BCG (10). Oprócz najczęściej opisywanego narażenia zawodowego lub związanego z działalnością

hobbystyczną, AZPP może wystąpić również w wyniku ekspozycji na grzyby obecne w środowisku domowym, jak w japońskim zapaleniu pęcherzyków płucnych typu letniego (11) oraz w kilku przypadkach pochodzących ze Stanów Zjednoczonych (12). Obecnie liczba znanych antygenów, które mogą wywołać AZPP zbliża się do 200 (1). Niektóre najczęściej spotykane i najlepiej poznane zawarto w tabeli 1 wraz z odpowiadającymi im typami AZPP.

#### PODŁOŻE IMMUNOLOGICZNE

Nawracająca ekspozycja na dany antygen powoduje uczulenie (sensytyzację) organizmu. Po pewnym czasie może dojść do reakcji immunologicznej wywołującej objawy ogólne i miejscowe.

Zapalenie w AZPP ma charakter reakcji nadwrażliwości typu III (kompleksy immunologiczne) i typu IV (reakcja komórkowa typu późnego) (13). Antygeny wywołujące AZPP są to cząstki o średnicy poniżej 5  $\mu\text{m}$ , najczęściej ok. 1  $\mu\text{m}$  (3). Dzięki małym rozmiarom docierają one do pęcherzyków płucnych. Uważa się, że mogą one przekraczać błonę pęcherzykowo-łośniczkową i dostawać się do krwi, gdzie łączą się z przeciwciałami, tworząc kompleksy immunologiczne (13). Kompleksy immunologiczne uruchamiają kaskadę dopełniacza. Zwiększenie stężenia fragmentu C3 dopełniacza powoduje aktywację makrofagów, które uwalniają mediatory zapalenia: interleukinę 8 (IL-8), makrofagowe białko hamujące (MIP-1), RANTES, IL-1, czynnik martwicy guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz IL-6. Te cytokiny i chemokiny stymulują napływ neutrofilów i makrofagów do tkanki śródmiąższowej w ciągu pierwszych 4-6 godzin od ekspozycji na antygen (14, 15). Znaczenie kompleksów immunologicznych nie jest jednak do końca wyjaśnione. Wyniki biopsji płuca wykonywanych

Tabela 1. Czynniki wywołujące alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (3, 4, 11).

Antygen	Źródło	Choroba
Promieniowce termofilne, <i>Saccharopolispora rectivirgula</i>	Spleśniałe siano	Płuco rolnika
<i>Micropolyspora faeni</i>	Systemy nawilżające powietrze, klimatyzatory	Płuco nawilżaczowe
<i>Trichosporon cutaneous</i>	Środowisko domowe	Japońskie letnie zapalenie pęcherzyków płucnych
<i>Penicillium</i> sp.	Sery	Płuco serowarów
<i>Mycobacterium avium</i>	Woda w basenach, jacuzzi, itp.	<i>hot tub lung</i>
<i>Mycobacterium species</i>	Płyny stosowane do chłodzenia metalu w przemyśle metalowym	Płuco pracowników przemysłu metalowego
Białka surowicy, piór, odchodów ptaków	Surowica, pióra, odchody gołębi, papug, kaczek, indyków	Płuco hodowcy ptaków
Białka surowicy, skóry, sierści, odchodów zwierząt laboratoryjnych	Zwierzęta laboratoryjne	Płuco pracowników laboratoriów
Białko sierści zwierząt futerkowych	Futra	Płuco kuśnierzy
<i>Pyrethrum</i>	Pestycydy	AZPP wywołane środkami owadobójczymi
Izocyjaniany, cynk	Farby, plastik	Płuco pracowników przemysłu chemicznego

u chorych na AZPP, nie wykazują obecności kompleksów immunologicznych w płucach, a jedynie nacieki z limfocytów i granulocytów (16). Z drugiej strony, ok. 50% osób narażonych na działanie danego antygeny ma stwierdzone w surowicy przeciwciała, choć nigdy nie rozwija się u nich jawna klinicznie choroba. Choruje jedynie 1 do 15% narażonych (14). Sugerowany jest wpływ genów układu zgodności tkankowej na skłonność do rozwoju reakcji zapalnej: u chorych na AZPP hodowców gołębi stwierdzano większą częstość alleli HLA – DRB1\*1305 oraz HLA – DQB1\*0501 (16). AZPP rzadziej występuje u osób palących papierosy, co prawdopodobnie wiąże się z immunosupresyjnym działaniem dymu tytoniowego, szczególnie jego wpływem na zwiększenie apoptozy makrofagów pęcherzykowych oraz zmniejszeniem odpowiedzi IgG na inhaled antygeny (17). Z drugiej strony, jeżeli dojdzie do rozwoju choroby u osoby palącej, ma ona cięższy przebieg często prowadzący do niewydolności oddechowej w przebiegu włóknienia oraz rozedmy płuc. Objawy choroby u osób narażonych na działanie antygenów mogą zostać wyzwolone po infekcji wirusowej (np. RSV, wirus grypy A) lub po zadziałaniu dodatkowego czynnika uszkadzającego, np. pestycydów. Wydaje się, że rolę odgrywa tu uszkodzenie funkcji rzęsek, zwiększona ekspresja cząstek kostymulujących na makrofagach oraz zwiększone wytwarzanie chemokin powodujących napływ limfocytów do płuc (5, 15, 18).

W pierwszej fazie zapalenia ma charakter neutrofilowy – w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (*broncho-alveolar lavage fluid* – BALF) obserwuje się zwiększony odsetek granulocytów obojętnochłonnych, którego szczyt przypada w ciągu 24 godzin od ekspozycji (13, 16). Kolejno narasta liczba makrofagów i limfocytów, które dominują w obrazie BALF nie tylko w czasie ostrych objawów, ale mogą utrzymywać się przez wiele lat, nawet po ustaniu ekspozycji, choć wówczas ich liczba stopniowo się zmniejsza (19). Limfocyty mogą stanowić od 60 do 90% składu komórkowego BALF. Jest to związane nie tylko z ich nadmiernym napływem do pęcherzyków płucnych, ale również z zahamowaniem apoptozy (19). Zasadniczo przeważają limfocyty o fenotypie CD8+, tak więc stosunek CD4+/CD8+ jest mniejszy od 1, tym niemniej w niektórych przypadkach obserwuje się również bardzo wysokie wartości indeksu CD4+/CD8+ (14, 20). Uważa się, że przewaga limfocytów CD8+ jest związana raczej z aktywną fazą choroby, podczas gdy przewaga CD4+ z przewlekłym włóknieniem. Tak więc fenotyp limfocytów może być zależny od fazy choroby, rodzaju antygeny oraz czasu trwania narażenia (14).

#### OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY

W ostrym AZPP rzadko istnieje możliwość uwidocznienia zmian histopatologicznych. Opiswane są nacieki z eozynofiliów i neutrofilów w przestrzeniach międzypęcherzykowych oraz zapalenie małych naczyń

i obecność złogów immunoglobulin i dopełniacza w naczyniach.

Biopsja płuca najczęściej bywa wykonywana u chorych z podostrem i przewlekłym AZPP. Obraz histopatologiczny podostrej postaci choroby obejmuje zapalenie śródmiąższowe z przewagą limfocytów, słabo uformowane ziarniniaki bez tendencji do martwicy oraz zapalenie oskrzelików. Obecne mogą być także ogniska zarostowego zapalenia oskrzelików oraz włóknienie pęcherzykowe (21). Niekiedy oprócz ziarniniaków spotyka się izolowane komórki olbrzymie ze złogami cholesterolowymi i ciałka Schaumanna, będące pozostałością po ziarniniakach, które uległy rozpadowi. Sporadycznie widoczne są ogniska organizującego się zapalenia płuc (22). Zmiany mają lokalizację okołoskrzelikową i śródzrazikową. Obserwuje się również hiperplazję tkanki chłonnej związanej z oskrzelami i oskrzelikami (*bronchus-associated lymphoid tissue* – BALT), która u osób zdrowych jest trudna do uwidocznienia (16, 21). W płucu hodowców gołębi można znaleźć piankowate makrofagi odpowiadające ogniskom wewnątrzpochodnego lipidowego zapalenia płuc (22). Zasadniczo nie stwierdza się obecności antygeny wywołującego chorobę w tkance. Niekiedy jednakże w przypadkach *hot tub lung* lub płuca pracowników przemysłu metalowego można uwidoczniać, a nawet wyhodować mykobakterie (22, 23). Natomiast w płucu drwali odkorowujących klony znajduje się w płucach komórki grzyba, w korkowicy fragmenty korka, a w płucu kuśnierzy fragmenty włosa (5, 11, 22).

W przewlekłym alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych dominuje obraz śródmiąższowego włóknienia płuc przypominające niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (*non-specific interstitial pneumonia* – NSIP), typ włókniejący lub zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (*usual interstitial pneumonia* – UIP) (21, 22, 24, 25). Wśród 25 chorych na przewlekłe AZPP Churg i wsp. stwierdzili obecność zmian podobnych do UIP w 72% przypadków, w większości z towarzyszeniem włóknienia okołoskrzelikowego, komórek olbrzymich i ziarniniaków. 16% chorych prezentowało obraz przypominający postać włókniejącą NSIP, również ze współistnieniem cech charakterystycznych dla podostrego AZPP. Tylko w 2 przypadkach zmian podobnych do UIP nie znaleziono żadnych innych obrazów histopatologicznych. U pozostałych 12% chorych obraz nie odbiegał od stwierdzanego w postaci podostrej (26).

#### OBJAWY I PRZEBIEG KLINICZNY

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych występuje w postaci ostrej, podostrej i przewlekłej w zależności od długości i intensywności narażenia. W postaci ostrej objawy pojawiają się kilka godzin (od 2 do 9) po masywnej ekspozycji. Pacjent ma gorączkę, dreszcze, suchy kaszel, duszność, bóle mięśniowe, poty, mogą też wystąpić nudności i ból głowy. Objawy przypominają ostre zakażenie dróg oddechowych (27). Najczęściej ustępują one w ciągu 24-48 godzin

od zakończenia ekspozycji (4). Łatwa męczliwość może utrzymywać się przez kilka tygodni. Osluchiwaniami najczęściej stwierdza się delikatne, symetryczne trzeszczenia u podstawy płuc i niekiedy pojedyncze świsty, które stopniowo zanikają po ustaniu ekspozycji (1, 5, 28).

Przy ciągłym, ale mniej intensywnym lub nawracającym narażeniu w ciągu kilku-kilkunastu tygodni rozwija się postać podostra. Dominuje suchy kaszel, niekiedy ze skąpym wykrztuszaniem, oraz postępująca duszność i ograniczenie tolerancji wysiłku (29). Często dochodzi do utraty apetytu i spadku masy ciała. W badaniu przedmiotowym stwierdza się obustronne trzeszczenia, zwykle u podstawy płuc, ale mogą występować także nad całymi polami płucnymi. W przebiegu choroby może dochodzić do ostrych epizodów w przypadku dodatkowej masywnej ekspozycji na antygen (19, 27, 28).

Przewlekłe AZPP objawia się postępującą dusznością i ograniczeniem czynności płuc prowadzącym do hipoksemii i inwalidztwa oddechowego. Rzadziej niż w samoistnym śródmiąższowym włóknieniu płuc występują palce pałeczkowate, jednak różnicowanie tych dwóch chorób może być trudne. Dominującym objawem osłuchowym są utrzymujące się stale trzeszczenia (15, 25, 27).

**Obecnie klasyczny podział na ostrą, podostrą i przewlekłą postać AZPP coraz częściej jest krytykowany. Proponuje się wyróżnienie następujących typów choroby:**

- ostrego postępującego, w którym po ekspozycji na antygen występują ciężkie objawy, niekiedy wymagające hospitalizacji, zaś każdy następny epizod powoduje ich jeszcze większe nasilenie;
- ostrego przerywanego, niepostępującego – kiedy objawy pojawiają się również wkrótce po ekspozycji, ale są znacznie mniej nasilone, a powtarzane narażenia mogą wywoływać nawet łagodniejszą reakcję; pomiędzy epizodami pacjent nie ma żadnych objawów, a badania czynnościowe pozostają w normie;
- przewlekłego postępującego, które jest efektem nawracających ostrych epizodów lub może rozpoczynać się skrycie, bez poprzedzających ostrych objawów; dominuje pogorszenie tolerancji wysiłku z narastającą dusznością wysiłkową, kaszel, brak apetytu i wyniszczenie, a ostatecznie dochodzi do zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej;
- subklinicznego, w przypadku osób narażonych na antygeny, u których występują przeciwciała, ale nie ma objawów; chorzy tacy nie zaprzestają ekspozycji, a w miarę narastania czasu ekspozycji może u nich dojść do rozwoju przewlekłej choroby (3).

**Inny, proponowany przez Lacasse i wsp. (30) podział kliniczny obejmuje jedynie dwie grupy – chorobę odwracalną i nieodwracalną.** W pierwszej znajdują się osoby z nawracającymi objawami ogólnymi i dusznością występującymi po ekspozycji na antygen,

objawom tym nie zawsze towarzyszą trzeszczenia, a zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej może być prawidłowe. Drugą grupę stanowią chorzy z zaawansowaną chorobą śródmiąższową, trzeszczeniami, zmianami restrykcyjnymi w badaniach czynnościowych, hypokseją, a niekiedy również palcami pałeczkowatymi. W badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości widoczne są zmiany o charakterze zwłóknienia (30).

Z kolei Fink i wsp. wyróżniają AZPP ostre oraz przewlekłe nawracające i przewlekłe utajone (31).

## DIAGNOSTYKA

Nie istnieje pojedyncze badanie diagnostyczne, które pozwalałoby na rozpoznanie alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych. Rozpoznanie powinno opierać się na kryteriach klinicznych, radiologicznych i czynnościowych, wspartych przez wyniki badania popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (*broncho-alveolar lavage* – BAL) i w rzadkich przypadkach badania histopatologicznego (27, 32).

## Badania laboratoryjne

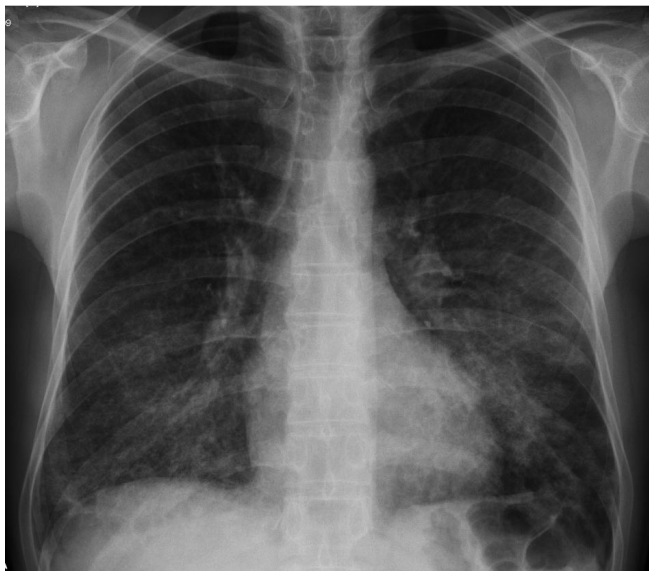
Badania laboratoryjne nie wnoszą wiele do rozpoznania, za wyjątkiem badania obecności specyficznych precypityn w surowicy. Swoiste IgG przeciwko antygenom wywołującym AZPP stwierdza się u 40-50% osób narażonych, które nie rozwijają objawów choroby (28), z kolei u chorych mogą one wystąpić w 75 do 100% przypadków płuca farmera, ale tylko w 30-50% przypadków płuca hodowców ptaków. Wśród chorych narażonych na rzadziej występujące antygeny testy wypadają ujemnie jeszcze częściej. Niska czułość badania jest związana z brakiem komercyjnie dostępnych testów obejmujących wszystkie możliwe antygeny wywołujące reakcję alergiczną w płucach – ich liczba i różnorodność (np. uzależniona od lokalizacji geograficznej) uniemożliwia opracowanie takich testów. Tak więc brak obecności precypityn nie wyklucza rozpoznania AZPP, a ich obecność nie może być jedynym kryterium diagnostycznym (27, 33). Poza tym z odchył w badaniach krwi można stwierdzić mierną leukocytozę z przesunięciem w kierunku form młodych, podwyższone stężenia immunoglobulin klasy G i M (IgG i IgM) i przyspieszenie opadania krwinek czerwonych, niekiedy obserwuje się obecność czynnika reumatoidalnego (RF), nieznacznie podwyższone stężenie białka C – reaktywnego i zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (3, 18, 28).

W ramach badań naukowych istnieje możliwość wykonywania testów transformacji limfocytów pod wpływem swoistych antygenów. Nie jest to jednak procedura odpowiednio wystandaryzowana i dostępna w szerokim zakresie klinicznym (18, 27).

## Badania obrazowe

Badanie radiologiczne klatki piersiowej jest pierwszym badaniem obrazowym wykonywanym u chorych

z podejrzeniem AZPP. Obraz radiologiczny jest uzależniony od postaci klinicznej. W ostrym AZPP widoczne są obustronne zlewające się zagęszczenia drobnopłamiste, czasem guzkowe, o różnej lokalizacji, z przewagą jednak pól środkowych i dolnych (ryc. 1). Mogą one przypominać obrzęk płuc lub prosówkę. Zdjęcie przeglądowe może być prawidłowe nawet u 20% pacjentów. Zmiany znikają szybko po zaprzestaniu ekspozycji (1, 11, 18, 31).



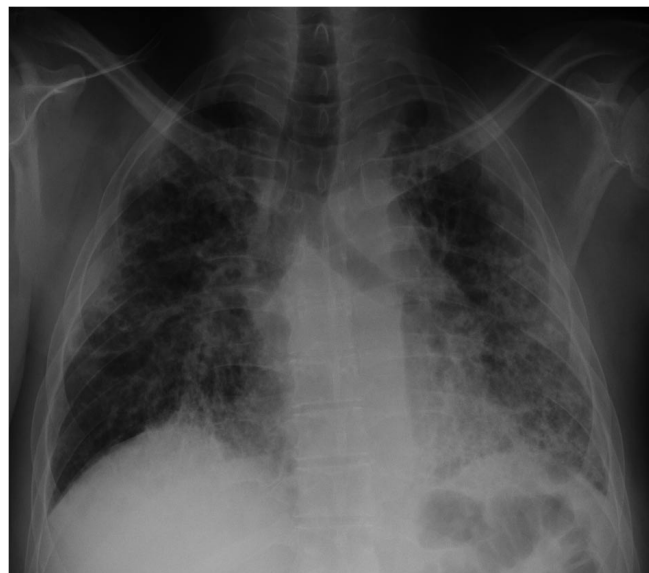
Ryc. 1. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji PA: Ostre AZPP. W obu płucach głównie w polach dolnych i w mniejszym stopniu w środkowych widoczne zacieńczenia o typie matowej szyby.

W postaci podostrej obraz radiologiczny jest podobny, mogą pojawić się zagęszczenia o charakterze siateczki, głównie w dolnych i środkowych polach płuc. Zmiany mają tendencję do utrzymywania się (ryc. 2) (5, 18).



Ryc. 2. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji PA: Podostre AZPP. W obu płucach widoczne obszary matowej szyby i zmiany rozlane o charakterze siateczkowatym i liniowym o nieregularnej dystrybucji.

Postać przewlekła charakteryzuje się dominacją utrwalonych zmian siateczkowych i o typie plastra miodu, często najbardziej nasilonych w górnych i środkowych polach płucnych (ryc. 3) (11, 18).

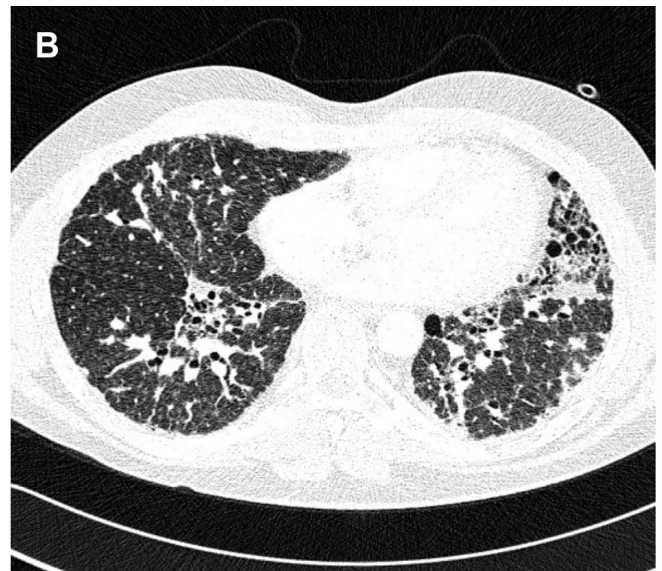
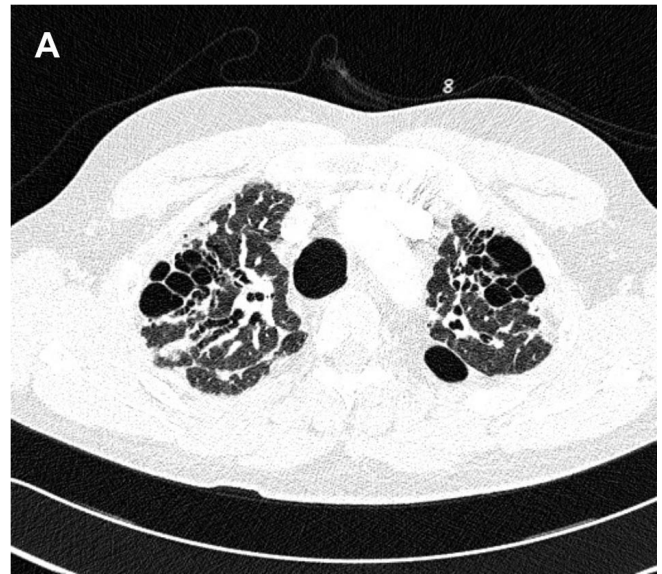
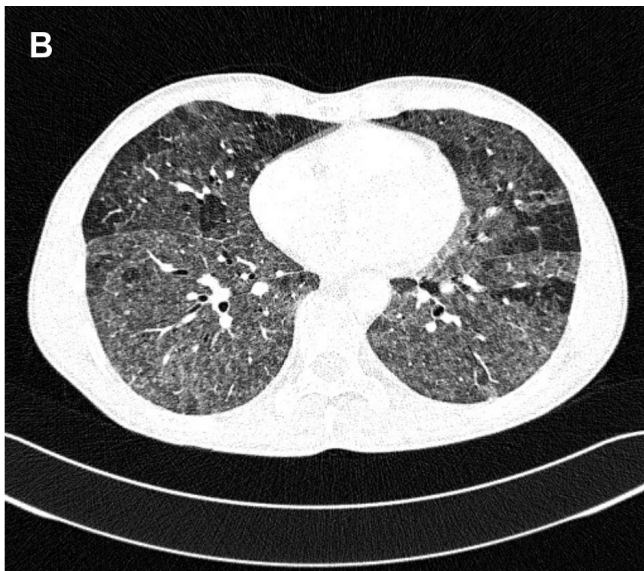
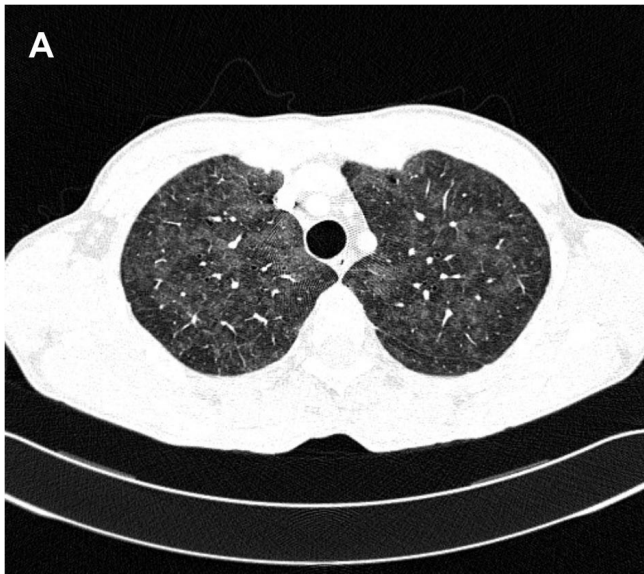


Ryc. 3. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji PA: Przewlekłe AZPP w fazie włóknienia płuc. Płuca o znacznie zmniejszonej objętości z obrazem zaawansowanego włóknienia – dystrybucja i lokalizacja zmian wskazują na włóknienie w przebiegu AZPP.

**Więcej informacji na temat charakteru i dystrybucji zmian w płucach wnosi tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR).** Dzięki cienkim warstwom, które umożliwiają uwidocznienie miąższu płuca do poziomu zrazika, można uwidocznić makroskopowo zmiany odpowiadające poszczególnym obrazom histopatologicznym (11). Czułość badania jest znacznie większa niż przeglądowego zdjęcia klatki piersiowej (14, 34).

W postaci ostrej występują zmiany o charakterze matowej szyby, z przewagą pól środkowych i dolnych płuc, ustępujące wraz z zaprzestaniem ekspozycji, jednak wolniej niż objawy kliniczne (35).

Obraz TKWR postaci podostrej jest najbardziej charakterystyczny i z dużym prawdopodobieństwem może zasugerować rozpoznanie. Obserwuje się guzki wewnątrzrazikowe, obszary matowej szyby, mozaikowatość i pułapkę powietrzną. Zmiany koncentrują się w środkowych i dolnych częściach płuc. Widoczne są obok siebie obszary prawidłowego płuca oraz o wzmożonym i osłabionym współczynniku pochłaniania promieniowania. Uważa się, że matowa szyba jest spowodowana wypełnieniem pęcherzyków płucnych przez komórki zapalne. Guzki są słabo ograniczone i zwykle mniejsze niż 5 mm średnicy, prawdopodobnie odpowiadają zapaleniu oskrzelików i tkanki okołoskrzelikowej, podobnie jak objaw pułapki powietrznej. Rzadko spotyka się płyn w jamie opłucnowej, miernie powiększone węzły chłonne śródpiersia oraz wewnątrzrazikową rozedmę (ryc. 4 a, b) (11, 18, 35).



Ryc. 4 a, b. TKWR płuc: Podostre AZPP. Obustronnie liczne guzki wewnątrzrzazikowe zlewające się w obszary matowej szyby wypełniające większą część miąższu płuc. Wyraźnie oddzielają się od niezajętych części płuc (mozaikowatość).

W przewlekłym AZPP dominują cechy włóknienia płuc – nieregularne zmiany linijne zaburzające strukturę miąższu, o dystrybucji podopłucnowej z przewagą w górnych i środkowych polach. Czasem mogą one zajmować cały miąższ płucny lub lokalizować się wzdłuż pęczków naczyniowo-oskrzelowych. Towarzyszą im rozstrzenie oskrzeli z pociągania i obraz plastra miodu. Obraz przypomina samoistne śródmiąższowe włóknienie płuc, sugerująca AZPP może być inna dystrybucja zmian oraz obecność na ich tle objawów postaci podostrej – guzków i matowej szyby (ryc. 5 a, b) (11, 35).

Dość częstym obrazem opisywanym w badaniu TKWR u chorych na przewlekłą postać płuca farmera (nawet u niepalących) jest rozedma. Jej przyczynę stanowi zapewne zapalenie oskrzelików z następową obturacją. Morfologicznie przypomina rozedmę opisywaną u

Ryc. 5 a, b. TKWR płuc: Przewlekłe AZPP w okresie włóknienia płuc. Objętość płuc zmniejszona. Obustronnie zmiany rozsiane siateczkowate, linijne, wykazujące tendencję do zlewania się, o nierównomierniej dystrybucji, z obecnością obszarów plastra miodu i pęcherzy rozedmy. W dolnych polach rozstrzenie oskrzeli z pociągania.

palaczy (31). Obecność włóknienia w obrazie TKWR oraz jego intensywność (odsetek zajętego przez włóknienie miąższu płuc) są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w AZPP. Hanak i wsp. badając 69 osób chorych na AZPP w ciągu 5 lat, stwierdzili 42% zgonów w grupie, w której były obecne cechy włóknienia w badaniu TKWR, a jedynie 2% w grupie chorych bez włóknienia. Ryzyko zgonu wzrastało wraz ze zwiększaniem się odsetka zajętego miąższu płucnego (36). Podobne wyniki uzyskali Churg i wsp., analizując wpływ na przeżycie obecności włóknienia w badaniu histopatologicznym wycinków pobranych w czasie biopsji płuca u chorych na przewlekłe AZPP (37). Tak więc badanie TKWR, procedura tania i nieinwazyjna, może służyć nie tylko celom diagnostycznym, ale także pomagać w ocenie rokowania.

## Badania czynnościowe

Podobnie jak inne choroby śródmiąższowe, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych powoduje zmiany restrykcyjne w badaniach czynnościowych płuc. Jest to związane przede wszystkim z obecnością guzków i wypełnieniem pęcherzyków płucnych wysiękiem zapalnym. Zmniejsza się pojemność życiowa i natężona objętość pierwszosekundowa, a także całkowita pojemność płuc (18). Z kolei pułapka powietrzna i zapalenie oskrzelików może doprowadzić do współistnienia obturacji ze zwiększeniem objętości zalegającej, którą nasila występująca w schyłkowym stadium choroby rozedma. Szczególnie często zaburzenia te występują w przypadku płuca farmera (14). Zmniejszona jest podatność statyczna płuc i pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla (1, 5, 18). U niektórych chorych może wystąpić reakcja dwuetapowa – po kilku minutach od ekspozycji następuje, podobnie jak w astmie, spadek pojemności życiowej, nasilonej objętości pierwszosekundowej i wskaźnika Tiffenau. Objawy można zniwelować przy pomocy beta-agonistów. Po kilku godzinach pojawiają się typowe dla ostrego AZPP zaburzenia restrykcyjne (28).

W ostrym i podoстрыm AZPP hipoksemia występuje w czasie trwania ostrych epizodów, zaś w okresie pomiędzy nimi ciśnienie parcjalne tlenu we krwi pozostaje prawidłowe. W miarę pogarszania się funkcji płuc dochodzi do hipoksemii, początkowo jedynie podczas wysiłku, a następnie również spoczynkowej. U chorych z włóknieniem płuc mogą wystąpić cechy niewydolności oddychania z koniecznością suplementacji tlenu w domu (1, 3, 28).

## Testy prowokacyjne

Testy przeprowadzane w laboratorium jako pozbawione odpowiedniej standaryzacji oraz obciążone ryzykiem ciężkich powikłań nie powinny być wykonywane poza specjalistycznymi ośrodkami badawczymi (18, 31).

Najprostszym testem prowokacyjnym jest powrót chorego do środowiska, w którym wystąpiło narażenie na antygen. Zwykle następuje wtedy nawrót objawów klinicznych i radiologicznych oraz pogorszenie parametrów czynnościowych płuc (27). Może to pomóc w ustaleniu rozpoznania, zwłaszcza, jeśli podczas wcześniejszej hospitalizacji zmiany całkowicie ustąpiły.

## Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe

W składzie komórkowym popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych uzyskiwanych od chorych na AZPP dominują limfocyty. Często stanowią one ponad 50% komórek, podczas gdy u osób zdrowych – 5-15% (18, 28, 29). Odsetek limfocytów zmniejsza się wraz z długością trwania choroby i w postaciach przewlekłych z włóknieniem może być niski (19). Stosunek limfocytów o fenotypie CD4 do CD8 zwykle jest mniejszy od 1, jednakże zależy on od postaci klinicznej choroby, palenia tytoniu, rodzaju i dawki antygenu wywołującego oraz czasu od ekspozycji. W ostrej fazie choroby wy-

stępuje przejściowa dominacja neutrofilów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych, trwająca zwykle do 24 godzin (18).

W badaniach nad stężeniem substancji biologicznych w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych wykazano zwiększenie stężenia immunoglobulin, leukotrienu C4 oraz interleukin, m.in. 6, 8, 12 i 16 (18, 38).

Zwiększony odsetek limfocytów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych stwierdza się niekiedy również u osób narażonych na działanie antygenów bez objawów choroby – sugeruje to możliwość subklinicznego zapalenia pęcherzyków u tych osób (11, 34).

Prawidłowy skład komórkowy popłuczyn oskrzelowych u chorego z podejrzeniem AZPP czyni to rozpoznanie mało prawdopodobnym, za wyjątkiem postaci schyłkowej z włóknieniem (19).

## Biopsja płuca

Biopsja płuca jest rzadko potrzebna do ustalenia rozpoznania AZPP. Potwierdzenie histopatologiczne jest konieczne w przypadku braku charakterystycznego wywiadu wskazującego na narażenie na organiczne alergeny wziewne, nietypowego obrazu klinicznego, braku typowych zmian radiologicznych i zmian w składzie komórkowym popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych. Wycinek do badania histopatologicznego może być pobrany drogą biopsji przezoskrzelowej przez fiberobronchoskop lub w czasie biopsji otwartej. Drugi sposób jest bardziej czuły ze względu na wielkość uzyskanych próbek. Jednakże ze względu na małą inwazyjność biopsja przezoskrzelowa często jest wykonywana jako pierwsza procedura (14, 29).

Obraz histopatologiczny wycinków płuca został opisany powyżej (→ obraz histopatologiczny).

## ROZPOZNIANIE

Rozpoznanie alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych opiera się na współistnieniu charakterystycznych objawów klinicznych, wyników badań obrazowych, czynnościowych i płukania oskrzelowo-pęcherzykowego oraz badań immunologicznych i obrazu histopatologicznego płuc (31).

### Aby rozpoznać ostre AZPP, należy stwierdzić:

- ekspozycję na antygen (na podstawie wywiadu lub dodatknych wyników badania precypityn),
- objawy pseudogrypowe,
- zwiększoną limfocytozę (i ew. neutrofilię) w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych,
- istotną poprawę po usunięciu chorego ze środowiska zawierającego antygen i ponowne pogorszenie po powrocie.

W rozpoznaniu postaci podostrej istotne są:

- ekspozycja na antygen,
- postępująca duszność,
- limfocytoza w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych,
- zmiany w badaniu TKWR (obszary matowej szyby, guzki wewnątrzrzazikowe, objaw pułapki powietrznej),

- restrykcyjne zaburzenia czynności płuc z obniżeniem zdolności dyfuzyjnej i hypoksemią.

W postaci przewlekłej dodatkowo stwierdza się zmiany siateczkowe nakładające się na obraz podostrzego AZPP w badaniu TKWR (18).

**Schuyler i Cormier w 1997 roku podali duże i małe kryteria rozpoznania AZPP.** Kryteria duże to:

- objawy sugerujące AZPP,
- udowodniona ekspozycja na dany antygen lub też obecność precypityn przeciwko temu antygenowi w surowicy lub popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych,
- zmiany w radiogramie przeglądowym lub TKWR odpowiadające AZPP,
- limfocytoza w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych,
- zmiany histologiczne odpowiadające AZPP – jeśli wykonano biopsję płuca,
- dodatnia „naturalna próba prowokacyjna” – nawrót objawów i nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach po powrocie do środowiska.

Do kryteriów małych zalicza się:

- trzeszczenia u podstawy płuc,
- zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc,
- obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej w spoczynku lub po wysiłku.

Dla potwierdzenia rozpoznania konieczne jest stwierdzenie 4 z 6 kryteriów dużych i 2 z trzech kryteriów małych (39).

**W 2003 roku Lacasse i wsp. (30) podjęli próbę ustalenia kryteriów klinicznych ułatwiających rozpoznanie AZPP.** U pacjentów włączonych do badania jako złoty standard rozpoznania zastosowano następujące kryteria:

- obecność napadowych lub utrwalonych objawów ze strony układu oddechowego,
- obecność zmian radiologicznych odpowiadających chorobie śródmiąższowej płuc,
- ekspozycja na antygen w wywiadach lub dodatnie miano precypityn w surowicy,
- brak innych przyczyn choroby.

Jeśli nie można było ustalić ekspozycji i wynik badania precypityn był negatywny, rozpoznanie opierano na wyniku biopsji płuca odpowiadającym AZPP lub na obecności limfocytozy w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych w połączeniu z charakterystycznymi zmianami w badaniu TKWR.

Spośród ponad 30 badanych czynników (objawów podmiotowych i fizykalnych, parametrów czynnościowych, laboratoryjnych oraz radiologicznych), sześć okazało się mieć wartość predykcyjną dla rozpoznania AZPP:

- ekspozycja na antygen,
- dodatni wynik badania precypityn,
- nawracające epizody objawów,
- trzeszczenia,
- występowanie objawów 4-8 godzin po ekspozycji,
- utrata masy ciała.

Opracowano tabelę prawdopodobieństwa diagnozy AZPP w zależności od obecności tych kryteriów. Jeśli występują wszystkie, prawdopodobieństwo to wynosi 98%. Brak dowodu ekspozycji na antygen lub ujemny wynik badania precypityn zmniejsza prawdopodobieństwo do ok. 30-50%. W przypadku nieobecności żadnego z wymienianych kryteriów, rozpoznanie AZPP można wykluczyć (30).

## RÓŻNICOWANIE

Ze względu na różnorodny obraz kliniczny, radiologiczny i histopatologiczny oraz częste trudności w jednoznacznym ustaleniu czynnika sprawczego, AZPP należy różnicować z wieloma jednostkami chorobowymi.

Postać ostra przypomina choroby infekcyjne – ostre zapalenie tchawicy i oskrzeli, zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc, w różnicowaniu należy również uwzględnić zespół toksycznych pyłów organicznych (ODTS – *organic dust toxic syndrom*), kwasochłonne zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc oraz rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych (15, 27).

Postać podostra i przewlekła mogą naśladować niemal każdą chorobę śródmiąższową. Postać podostra powinna być różnicowana przede wszystkim z sarkoidozą, a także pylicami, berylozą, alergiczną aspergillozą oskrzelowo-płucną, histiocytozą z komórek Langerhansa, zespołem Churga-Straussa i ziarniniakowatością Wegenera (15, 18).

Ze względu na jej podobieństwo histologiczne do śródmiąższowych zapaleń płuc postać przewlekłą należy różnicować z samoistnym śródmiąższowym włóknieniem płuc, niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc, złuszcającym śródmiąższowym zapaleniem płuc, limfocytarnym śródmiąższowym zapaleniem płuc, a także z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc z włóknieniem (zwłaszcza w przypadku płuca farmera, w którym często współistnieje rozedma), rozstrzeniami oskrzeli i mykobakteriozą płuc (15, 26, 35).

## LECZENIE

Najlepszym sposobem leczenia alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych jest przerwanie ekspozycji na alergeny poprzez zmianę środowiska zamieszkania i/lub pracy (1, 5, 18). W przypadku braku takiej możliwości stosowane mogą być specjalne filtry lub metody oczyszczania, rozpoczynając od najprostszych, jak właściwa wentylacja pomieszczeń, filtrowanie płynów stosowanych w przemyśle metalowym, poprzez stosowanie odpowiednich masek filtrujących dla rolników, aż do rozwijania nowych technologii zapobiegających zawilgoceniu siana i rozwojowi grzybów pleśniowych (14, 15, 18, 40).

W postaci ostrej odizolowanie od źródła antygeny zwykle wystarcza do uzyskania remisji. Krótkotrwałą (2-4 tygodnie) kortykosteroidoterapię w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę należy rozwa-



żyć przy bardzo nasilonych objawach i niewydolności oddychania (3, 11, 15).

**W przypadkach podostrych i przewlekłych steroidy systemowe stosuje się w dawce początkowej 0,5 mg/kg m.c. lub większej (zwykle 40-60 mg/dobę) (15) do czasu osiągnięcia poprawy, a następnie dawka jest szybko zredukowana.** Na podstawie nielicznych badań randomizowanych dotyczących stosowania steroidoterapii w leczeniu AZPP wiadomo, że leczenie takie przyspiesza ustąpienie ostrych objawów i poprawę parametrów czynnościowych, nie ma jednak wpływu na odległe rokowanie (3, 14). U osób, które nie są w stanie wyeliminować kontaktu z antygenem, można stosować przewlekłe małe dawki kortykosteroidów (14).

Postać przewlekła często nie poddaje się leczeniu kortykosteroidami, również unikanie ekspozycji nie przynosi całkowitego ustąpienia objawów ani powrotu parametrów czynnościowych do normy. Stopniowe pogarszanie się funkcji płuc prowadzi do niewydolności oddychania, serca płucnego i inwalidztwa oddechowego. W zaawansowanych stadiach jedynym skutecznym leczeniem jest przeszczepienie płuc (3, 18).

Istnieją doniesienia o eksperymentalnym stosowaniu talidomidu i leków anty-TNF- $\alpha$ , leki te nie znalazły jednak do tej pory szerokiego zastosowania klinicznego (18).

Istotnym elementem strategii leczniczej w AZPP jest zapobieganie rozwojowi choroby w zagrożonych środowiskach. Edukacja dotycząca unikania ekspozycji na antygen wśród pracowników szczególnie narażonych (rolnicy, pracownicy przemysłu spożywczego i metalowego), jak również leczących ich lekarzy może spowodować zmniejszenie zapadalności oraz wcześniejsze rozpoznawanie choroby (14).

## ROKOWANIE

W postaci ostrej i podostrej rokowanie jest zasadniczo dobre pod warunkiem zaprzestania ekspozycji (18). W ostrym AZPP szybko ustępują objawy i powraca do normy czynność płuc. W postaci podostrej poprawa może następować wolniej, a nawracające ekspozycje mogą prowadzić do utrwalenia zaburzeń (28).

Z kolei w postaci przewlekłej nawet przy przerwaniu ekspozycji i kortykosteroidoterapii nie dochodzi do pełnego wyzdrowienia (28). W przypadkach płuca farmera przewlekłe zmiany utrzymują się u 50% chorych, zwykle nie są one jednak bardzo nasilone (11).

W analizie kohorty chorych na różne postaci AZPP Hanak i wsp. stwierdzili całkowite ustąpienie objawów u 51%, poprawę u 32% i brak poprawy u 18%. Wyniki badań czynnościowych poprawiły się w 38% przypadków, a wyniki badania TKWR w 48% (29).

Rokowanie jest uzależnione od stopnia zwłóknienia płuc. W badaniu 69 chorych na AZPP ten sam autor wykazał, że śmiertelność wśród osób ze zmianami o charakterze włóknienia zajmującymi ponad 40% miąższu płuc w badaniu TKWR była ponad czterokrotnie większa niż wśród chorych bez włóknienia (36). Predyktio-

rami zgonu były też: ciężkie upośledzenie czynności płuc oraz obecność trzeszczeń u podstawy płuc.

Podobne wyniki uzyskali Lima i wsp. w badaniu 57 chorych z postacią podostrą i przewlekłą AZPP. W ciągu 5 lat obserwacji zmarło 27% pacjentów. W analizie wieloczynnikowej złe rokowanie było związane ze starszym wiekiem, niższym wysyceniem krwi tętniczej tlenem podczas wysiłku oraz brakiem objawu pułapki powietrznej i mozaikowej perfuzji w badaniu TKWR (24).

Wpływ na przeżycie ma również obraz histopatologiczny. W postaci podostrej mediana przeżycia wynosiła 22 lata, zaś w postaci przewlekłej – 4,9 roku. Jeśli w grupie z postacią przewlekłą wyróżniono chorych z obrazem histopatologicznym podobnym do UIP mediana przeżycia wynosiła 2,8 roku, podobnym do włókniącego NSIP – 2,1 roku, zaś z obecnością włóknienia okołoskrzelikowego – 11,3 roku (37).

## NIKTÓRE TYPY AZPP

### Płuco rolnika

**Jest to pierwszy opisany typ AZPP, występujący u osób zajmujących się hodowlą bydła i trzody chlewnej, w której wykorzystuje się siano, słomę i kiszonki (2, 40).** Antygeny wywołujące chorobę to przede wszystkim promieniowce termofilne (np. *Saccharopolyspora rectivirgula*) i kropidlaki (*Aspergillus fumigatus* i *A. umbrosus*). Szacuje się, że u ok. 20% rolników można stwierdzić obecność przeciwciał precypitujących przeciwko tym alergenom, przy czym ok. 1% rozwija aktywną chorobę. Szczyt zachorowań przypada na koniec zimy i początek wiosny, kiedy zwierzęta są karmione wilgotnym sianem i kiszonkami. Z wilgotnego siana uwalnia się ponad 20 x więcej przetrwalników grzybów niż z właściwie przechowywanego, suchego. Rozdrabnianie siana i brak właściwej wentylacji pomieszczeń powodują dalsze zwielokrotnienie stężenia antygenów. Palenie papierosów powoduje bardziej skryty postęp choroby i choć palacze chorują rzadziej, to jednak śmiertelność jest wśród nich większa niż wśród niepalących. W przypadkach przewlekłego płuca rolnika częściej niż w innych typach AZPP występują zmiany rozedmowe (40).

### Płuco hodowców ptaków

**Płuco hodowców ptaków należy do najczęstszych postaci AZPP (3).** W serii 85 przypadków choroby opisanych przez Hanaka i wsp. (29) dodatnie przeciwciała przeciwko antygenom ptasim stwierdzono u 34% badanych.

Choroba jest spowodowana narażeniem na antygeny pochodzące z odchodów ptasich, piór, surowicy, jaj, wydzieliny wola i białek ściany jelita (16). W przeszłości dotyczyła ona najczęściej hodowców gołębi (stąd pierwsza nazwa: „płuco hodowców gołębi”) i osób zajmujących się sportowymi lotami gołębi, obecnie obserwuje się przypadki związane z ekspozycją na antygeny ptactwa domowego (kur, kaczek, indyków, gęsi)

(5), a także ptaków ozdobnych trzymany w domach, np. óźnych gatunków papużek i kanarków (41). Opisano nawet zachorowanie w wyniku pośredniej ekspozycji u mężczyzny, którego partnerka w przeszłości mieszkała w domu, w którym były hodowane kanarki (42). Stosunkowo nowym typem, opisanym w 1984 roku jest też choroba osób używających kołder i poduszek z pierza (*feather duvet lung*) (33, 43).

Klinicznie płuco hodowców ptaków najczęściej manifestuje się w sposób podostry i przewlekły, choć w przypadku hodowców gołębi występują ostre objawy po szczególnie masywnym narażeniu na antygeny, np. podczas sprzątania gołębnika (5, 44, 45). Dodatni wynik badania precypityn przeciwko antygenom ptasim stwierdza się u ok. 40% osób narażonych, ale tylko 5-10% choruje (14). Najlepszym sposobem leczenia, tak jak w innych postaciach AZPP jest zaprzestanie ekspozycji, przy czym należy pamiętać, że antygeny mogą utrzymywać się w budynku nawet na długo po usunięciu ptaków. Osobom nadal zajmującym się gołębiami zaleca się podczas przebywania w gołębniku używanie specjalnego ubrania, które nie jest zabierane do domu, aby uniknąć dodatkowego przewlekłego narażenia (18).

### Choroba wywołana przez mykobakterie

Mykobakterie są powszechne w środowisku – w glebie i wodzie w zbiornikach naturalnych, ale również w wodzie wodociągowej i sztucznych zbiornikach wodnych. Dzięki szczególnej budowie ściany komórkowej, zawierającej kwasy mykolowe i woski, są odporne na działanie temperatury i środków dezynfekujących. Mają również tendencję do tworzenia kolonii na stałych elementach pozostających w środowisku wodnym, jak np. rury czy ściany basenów. *Mycobacterium avium complex* (MAC) przeżywa w temperaturze od 10 do 55°C i jest odporna na stężenie chloru 500 x większe niż potrzebne do zabicia *Escherichia coli*. Te cechy powodują, że środowisko basenów czy wanien typu „spa” lub „hot tub” może być doskonałym miejscem rozwoju MAC, wobec braku konkurencji ze strony innych mikroorganizmów, zabitych przy pomocy chemicznych środków dezynfekujących lub wysokiej temperatury.

Jednocześnie składniki ściany komórkowej oraz białka produkowane przez mykobakterie wywołują odpowiedź immunologiczną typu Th1, a przez to mogą powodować reakcję alergiczną w płucach (23).

### Hot tub lung

Jest to postać AZPP wywołana przez MAC, która zanieczyszcza wodę w basenach, wannach „spa” i „hot tub”, wannach do hydromasażu, itp. Objawy kliniczne i radiologiczne, a także wyniki badań czynnościowych nie różnią się od innych typów AZPP. Pacjenci podają w wywiadach stałe użytkowanie urządzeń wytwarzających aerozole, ale jedynie ok. 20% wiąże bezpośrednio wystąpienie ostrych objawów z ekspozycją na aerozol (20). Choroba dotyczy również ratowników pracujących na basenach („płuco ratownika”) (23).

W wodzie pobranej z basenów, plwocinie lub wydzielinie oskrzelowej hoduje się MAC. Można również znaleźć mykobakterie w wycinkach pobranych w czasie biopsji płuca. Poza tym obraz histopatologiczny jest taki sam jak w AZPP spowodowanym innymi antygenami. W leczeniu stosuje się zaprzestanie używania urządzeń typu „hot tub” i „spa” oraz kortykosteroidoterapię (20). Niektórzy zalecają dołączenie leczenia antybiotykami (18, 46). Rokowanie jest dobre. W kohorcie 21 przypadków obserwowanych w Mayo Clinic poprawę stwierdzono u wszystkich chorych, u 52% objawy kliniczne i radiologiczne ustąpiły całkowicie (20).

### Płuco pracowników przemysłu metalowego

Podczas obróbki metalu powierzchnia metalu i narzędzia są chłodzone przy pomocy emulsji różnych substancji olejowych w wodzie. Mykobakterie są odporne na formaldehyd stosowany do dezynfekcji, a cząstki organiczne, takie jak parafina, obecne w płynie stanowią dla nich pożywkę. W czasie pracy tworzy się aerozol, który jest wdychany przez robotników i wywołuje typowe objawy AZPP. W płynie stosowanym do chłodzenia metalu najczęściej hodują się *Mycobacterium immunogenum*, mogą jednakże występować także inne gatunki mykobakterii (23, 41).

### AZPP wywołane ekspozycją na antygeny w środowisku domowym

Japońskie letnie AZPP jest endemiczną chorobą spowodowaną obecnością grzybów *Trichosporon cutaneum* lub *Cryptococcus albidus* w butwiejącym drewnie lub matach znajdujących się w domach. Drobnoustroje, takie jak *Aureobasidium pullulans*, *Humicola* lub *Saccharopolyspora rectivirgula*, mogą się również znajdować w innych materiałach budowlanych i izolacyjnych (np. wata szklana) oraz dywanach, kocach i poduszkach z pierza. Siedliskiem grzybów i bakterii są również urządzenia klimatyzacyjne i nawilżające powietrze. Wszystkie te antygeny mogą wywoływać alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, na co należy zwrócić uwagę, gdy nie udaje się zidentyfikować źródła antygeny w miejscu pracy lub w związku z uprawianym hobby (12). Z kolei u robotników pracujących przy rozbiórce lub renowacji budynków zniszczonych przez wodę (powódź, awarie wodociągów) może wystąpić choroba wywołana przez mykobakterie (np. MAC lub *M. terrae*), które znajdują się w materiałach budowlanych nasiąkniętych wodą i są uwalniane w czasie prac budowlanych (23).

### PODSUMOWANIE

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest chorobą spowodowaną przez reakcję immunologiczną na antygeny środowiskowe.

Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu konstelacji objawów klinicznych i radiologicznych oraz wyników badań czynnościowych i histopatologicznych. W surowicy niektórych chorych można wykazać obecność przeciwciał precypitujących przeciwko antygenom wy-

wolującym. W mięszu płuc stwierdza się cechy zapalenia limfocytarnego z tworzeniem słabo uformowanych ziarniaków z komórek nabłonkowatych i olbrzymich oraz ogniskami włóknienia, które może przypominać zwykłe lub niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc. W płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego przeważają limfocyty, których odsetek może przekraczać 60%.

Przebieg kliniczny może być ostry, podostry lub przewlekły. Ostre AZPP objawia się podobnie jak infekcja dróg oddechowych – kaszlem, gorączką i dusznością, które jednak ustępują po kilku godzinach. Postać podostrą i przewlekłą charakteryzuje postępująca duszność i ograniczenie tolerancji wysiłku, a w badaniu przedmiotowym trzeszczenia u podstawy płuc. Przewlekłe AZPP może doprowadzić do niewydolności oddechowej. Wśród badań obrazowych największe znaczenie ma tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, w której występują obszary matowej szyby, wewnątrz-

zrazikowe guzki oraz objaw pułapki powietrznej, zaś w postaci przewlekłej można stwierdzić również objawy włóknienia płuc pod postacią zacienień siateczkowych i plastra miodu. W badaniach czynnościowych dominuje restrykcja z obniżeniem zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, choć mogą współistnieć zmiany obturacyjne związane z zapaleniem oskrzelików, pułapką powietrzną lub rozedmą stwierdzaną niekiedy w postaci przewlekłej. Charakterystyczna jest hipoksemia powysiłkowa, a w zaawansowanym stadium również spoczynkowa. Leczenie polega na unikaniu ekspozycji na wywołujący antygen. W przypadku nasilonych objawów lub braku możliwości izolacji od antygeny stosuje się kortykosteroidy, które przyspieszają ustąpienie objawów, ale nie mają wpływu na odległe rokowanie. W przypadkach choroby przewlekłej i postępującej może dojść do całkowitego zniszczenia mięszu płuc i wówczas jedynym leczeniem pozostaje przeszczepienie płuc.

## PIŚMIENNICTWO

- Rowińska-Zakrzewska E, Bistry I: Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. [W:] Szczeklik A. (red.) Choroby Wewnętrzne Kraków 2005; 580-583.
- Campbell JM: Acute symptoms following work with hay. *Br Med J* 1932; 2: 1143-1144.
- Ismail T, Mcsharry C, Boyd G: Extrinsic allergic alveolitis. *Respirology* 2006; 11: 262-268.
- Madison JM: Hpersensitivity pneumonitis clinical perspectives. *Arch Patol Lab Med* 2008; 132: 195-198.
- Radzikowska E: Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. [W:] Rowińska-Zakrzewska E, Wiatr E, Pirożyński M (red.) Choroby śródmiąższowe płuc Bielsko-Biała 2001; 134-149.
- Lerch E, Györik S, Feilchenfeld J et al.: A case of lenalidomide – induced hypersensitivity pneumonia. *Onkologie* 2010; 33: 249-252.
- Martin N, Innes JA, Lambert CM: Hypersensitivity pneumonitis associated with leflunomide therapy. *J Rheumatol* 2007; 34: 1934-1937.
- Kochel D, Handzhiev S, Leucht V et al.: Hypersensitivity pneumonitis associated with the use of temozolomide. *Eur Resp J* 2009; 33: 931-934.
- Tonelli AR, Lottenberg R, Allan RW, Sriram PS: Rituximab – induced hypersensitivity pneumonitis. *Respiration* 2009; 78: 225-229.
- Um SJ, Lee SK, Yang DK: Hypersensitivity pneumonitis following intravesical bacille Calmette-Guérin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 230-232.
- Hirschmann JV, Pipavath SNJ, Godwin JD: Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical and radiological review. *Radio Graphics* 2009; 29: 1921-1938.
- Apostolakos MJ, Rossmoore H, Beckett WS: Hypersensitivity pneumonitis from ordinary residual exposures. *Envir Health Persp* 2001; 109: 979-981.
- Woda BA: Hypersensitivity pneumonitis an immunopathology review. *Arch Patol Lab Med* 2008; 132: 204-205.
- Lacasse Y, Assayag E, Cormier Y: Myths and controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Semin Resp Crit Care Med* 2008; 29: 631-642.
- Patel AM, Ryu JH, Reed CE: Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allerg Clin Immunol* 2001; 108: 661-670.
- Mcsharry C, Anderson K, Bourke SJ, Boyd G: Takes your breath away – the immunology of allergic alveolitis. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 3-9.
- Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G et al.: Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Resp J* 2001; 18 (Suppl 32): 81s-92s.
- Selman M, Mejia M, Pardo A: Hypersensitivity pneumonitis. [W:] Lynch JP (red.) *Interstitial pulmonary and bronchiolar disorders* New York 2008; 267-288.
- Girard M, Lacasse Y, Cormier Y: Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009; 64: 322-334.
- Hanak W, Kalra S, Aksamit TR et al.: Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Resp Med* 2006; 100: 610-615.
- Takemura T, Akashi T, Ohtani Y et al.: Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 440-454.
- Barrios R: Hypersensitivity pneumonitis. *Histopathology Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 199-203.
- Falkinham JO: Mycobacterial aerosols and respiratory disease. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 763-767.
- Lima MS, Coletta ENAM, Ferreira RG et al.: Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Resp Med* 2009; 103: 508-515.
- Hayakawa H, Shirai M, Sato A et al.: Clinicopathological features of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology* 2002; 7: 359-364.
- Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL: Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 20-208.
- Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN et al.: Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis: report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allerg Clin Immunol* 1989; 84: 839-844.
- Fink JN: Hypersensitivity pneumonitis. *J Allerg Clin Immunol* 1984; 74: 1-9.
- Hanak V, Golbin JM, Ryu JH: Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 812-816.
- Lacasse Y, Selman M, Costabel U et al.: Classification of hypersensitivity pneumonitis a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 161-166.
- Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY: Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171: 792-798.
- Lacasse Y, Selman M, Costabel U et al.: Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 952-958.
- Diego C, Cullinan P: Extrinsic allergic alveolitis. [W:] *Eur Respir Monography* 2009; 46: 112-125.

34. Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE: Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high – resolution CT In a population – based study. *Am J Radiol* 1992; 159: 469-472.
35. Hartman TE: The HRCT features of extrinsic allergic alveolitis. *Sem Resp Crit Care Med* 2003; 24: 419-425.
36. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH: High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; 134: 133-138.
37. Churg A, Sin DD, Everest D et al.: Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1765-1770.
38. Mróz RM, Korniluk M, Stasiak-Barmuta A, Chyczewska E: Up-regulation of Th1 cytokine profile in bronchoalveolar lavage fluid of patients with hypersensitivity pneumonitis. *J Physiol Pharm* 2008; 59 (Suppl 6): 499-505.
39. Schuyler M, Cormier Y: The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997; 111: 534-536.
40. Kirkhorn SR, Garry VF: Agricultural Lung Diseases. *Env Health Persp* 2000; 108 (Suppl 4): 705-712.
41. Funke M, Fellrath JM: Hypersensitivity pneumonitis secondary to lovebirds: a new cause of bird fancier's disease. *Eur Resp J* 2008; 32: 517-521.
42. Merget R, Sander I, Ewig S et al.: Consort hypersensitivity pneumonitis. *Eur Resp J* 2009; 33: 1223-1225.
43. Inase N, Ohtani Y, Sumi Y et al.: A clinical study of hypersensitivity pneumonitis presumably caused by feather duvets. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 98-104.
44. Morell F, Roger A, Reyes L et al.: Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine* 2008; 87: 110-130.
45. Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y et al.: Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 604-610.
46. Beckett W, Kalla M, Sood A et al.: Hypersensitivity pneumonitis associated with environmental mycobacteria. *Env Health Persp* 2005; 113: 767-770.

otrzymano/received: 17.02.2011  
 zaakceptowano/accepted: 16.03.2011

Adres/address:  
 \*Katarzyna Lewandowska  
 I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc  
 ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa  
 tel.: (22) 431-21-47, fax: (22) 431-24-43  
 e-mail: k.lewandowska@igichp.edu.pl