

*Małgorzata Ewa Jędrych, Jan Kuś

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych – epidemiologia, etiologia, immunopatogeneza, obraz kliniczny

Hypersensitivity pneumonitis – epidemiology, etiology, immunopathogenesis, clinical characteristics

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

Słowa kluczowe

alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, etiologia, immunopatogeneza, obraz kliniczny

Keywords

hypersensitivity pneumonitis, etiology, immunopathogenesis, clinical picture

Streszczenie

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) jest złożonym zespołem chorobowym wywołanym wziewną ekspozycją na różnorodne cząstki organiczne oraz nie-organiczne. Cząstki te, np. białka ptasie i zwierzęce, grzyby, bakterie termofilne, wywołują nadmierną immunologiczną odpowiedź u osób na nie wrażliwych. Częstość występowania AZPP w ogólnej populacji jest niska i trudna do oszacowania, ponieważ objawy choroby bywają ignorowane lub mylone z innymi jednostkami chorobowymi. Przez wiele miesięcy lub nawet lat przed postawieniem diagnozy mogą utrzymywać się kaszel, gorączka czy duszność. Współczynnik chorobowości w poszczególnych krajach wynika z: przyjętej definicji choroby, kryteriów diagnostycznych, uwarunkowań rolniczych i przemysłowych. Rodzaj antygeny oraz długość i intensywność ekspozycji wpływają na rozwój i przebieg AZPP. Intrygujące pozostaje, dlaczego, pomimo powszechnego występowania antygenów, na AZPP zapada niewielki procent narażonych i dlaczego, w postaci przewlekłej, pomimo ustania ekspozycji choroba nadal postępuje. Głównym rodzajem komórek biorących udział w patogenezie AZPP są limfocyty. AZPP manifestuje się różnorodnym obrazem klinicznym, radiologicznym i histopatologicznym mogącym przypominać inne choroby śródmiąższowe płuc. Konieczne staje się przeprowadzenie dokładnej diagnostyki różnicowej. Klasycznie AZPP jest dzielone na postać ostrą, podostrą i przewlekłą. Celem pracy jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat epidemiologii, etiologii i obrazu klinicznego choroby.

Summary

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is a complex syndrome caused by inhalation exposure to a great variety of organic and inorganic molecules. These particles, for example birds' and animals' proteins, fungi, thermophilic bacteria cause excessive immune response in susceptible persons. The prevalence of HP in the general population is low and difficult to assess, because the disease is often unrecognized or misdiagnosed. Symptoms include cough, fever and shortness of breath and can persist for months or years before the diagnosis is made. The prevalence of HP in various parts of the world is dependent on the accepted definition and diagnostic criteria of disease, agricultural and industrial conditioning. The type of an antigen, the length and intensity of exposition determine development and a course of HP. Additional research is needed to understand why the disease develops only in minority of exposed individuals and why cases of chronic HP may progress without further antigen exposure. Lymphocytes are the main cells involved in pathogenesis of HP. HP manifests with diverse clinical, radiological and histopathological picture. Detecting antigen responsible for triggering illness is often difficult, therefore conducting the accurate differential diagnosis with other respiratory diseases is necessary. Chest imaging often shows fibrosis that can be difficult to distinguish from other interstitial lung diseases. Three clinical presentations of HP are recognised: acute, subacute and chronic HP. In this article we summarize the present knowledge about the epidemiology, etiology and clinical characteristics of the disease.

Adres/address:

*Małgorzata Ewa Jędrych
I Klinika Chorób Płuc
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel. +48 (22) 431-22-62
fax +48 (22) 431-24-43
e.jedrych@igichp.edu.pl

WSTĘP

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych – AZPP (ang. *hypersensitivity pneumonitis* – HP), jest zło-

żonym zespołem chorobowym wywołanym wziewną ekspozycją na różnorodne antygeny, które muszą być na tyle małe (zwykle < 5 µm), aby osiągnąć prze-

strzeń pęcherzyków płucnych. Antygeny te wywołują nadmierną immunologiczną odpowiedź u osób predysponowanych (1). Już w 1713 roku włoski profesor medycyny Ramazzini, uznawany za ojca medycyny pracy, odnotował występowanie krótkiego oddechu i chudnięcia u osób przesiewających lub ważących ziarno (2). W 1932 roku Campbell opisał po raz pierwszy objawy choroby u trzech rolników pracujących przy sianie (3). Na początku lat 60. ubiegłego wieku nazwano tę chorobę „płucem rolnika” (ang. *farmer's lung* – FL) i poznano czynnik wywołujący (4). Grupa Robocza AZPP (HP Study Group) zdefiniowała AZPP jako „chorobę płuc z objawami zaburzeń oddychania i kaszlu wynikającymi z wdychania antygenów, na które chory był wcześniej uczulony” (5). W opracowaniach National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases (NHLBI/ORD) AZPP zostało zdefiniowane jako zapalenie płuc z nadwrażliwości, określane także jako zewnątrzpochothane alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, które stanowi zespół chorobowy o różnej intensywności, objawach klinicznych i historii naturalnego przebiegu (6).

Niezależnie od użytej definicji przyjmuje się, że AZPP jest chorobą płuc spowodowaną przez wdychanie antygenów, na który chory jest uczulony, której mogą towarzyszyć objawy ogólne, takie jak gorączka, bóle głowy i mięśni oraz utrata masy ciała. Stwierdzenie ekspozycji i cech uczulenia (obecność w surowicy swoistych przeciwciał klasy IgG przeciwko określonym antygenom), bez objawów klinicznych, nie są kryteriami wystarczającymi do rozpoznania choroby, ponieważ u wielu narażonych osób występuje odpowiedź immunologiczna, która nigdy nie prowadzi do rozwoju choroby (7).

EPIDEMIOLOGIA

AZPP u dorosłych

Częstość występowania AZPP różni się wyraźnie na świecie i jest zależna od przyjętej definicji choroby, kryteriów diagnostycznych, typu i intensywności ekspozycji, warunków geograficznych, uwarunkowań rolniczych i przemysłowych, w końcu czynników ryzyka zależnych od pacjenta (8).

Dane z trzech europejskich krajów (Belgia, Włochy, Niemcy) wskazują, że AZPP stanowi od 4 do 15% śródmiąższowych chorób płuc (9). W badaniu ze stanu Nowy Meksyk (USA) z lat 1988-1990 oszacowano występowanie chorób śródmiąższowych płuc na 30/100 000, z czego < 2% to przypadki AZPP (7). W badaniu z Wielkiej Brytanii przeprowadzonym na dużej, ogólnej populacji oceniono zapadalność na AZPP na 0,9/100 000/rok. Średni wiek pacjentów wynosił 57 lat, a chorobę stwierdzano równie często u kobiet, jak i u mężczyzn (7, 10).

Dane dotyczące częstości AZPP w Polsce są rozbieżne i mogą wskazywać na niedostateczne rozpoznawanie choroby w przeszłości. W pracy Meleniewskiej-Maciszewskiej i wsp. chorobowość na AZPP, na podstawie danych zebranych w latach 1990-1994, oce-

niona została na 1,26/100 000 (11). Według danych Szafrąńskiego wśród chorych pochodzących z Radomia i okolic, hospitalizowanych w latach 2000-2009 z powodu śródmiąższowej choroby płuc, AZPP i inne choroby wywołane przez określone czynniki etiologiczne rozpoznawano w 1,7/100 000 przypadków (12). Natomiast według danych z 2013 roku, AZPP jest trzecią co do częstości chorobą śródmiąższową płuc występującą z częstością 10/100 000 przypadków (13).

AZPP u dzieci

Badanie duńskie przeprowadzone w populacji dziecięcej wykazało częstość występowania AZPP na 4 przypadki/1 mln (14). W badaniu północno-amerykańskim, pochodzącym z trzynastu ośrodków pediatrycznych, stwierdzono tylko 2 przypadki AZPP wśród 101 dzieci poddanych biopsji płuca z powodu choroby śródmiąższowej płuc, przebiegającej bez zaburzeń odporności (10). Dostępne dane wskazują, że w populacji dziecięcej AZPP jest wywołane głównie przez alergen ptasie i grzybicze, do 25% zachorowań u dzieci to przypadki rodzinne związane ze wspólnym narażeniem na ten sam antygen, 59% chorujących to chłopcy (6, 15).

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Pomimo szerokiego rozpowszechnienia w środowisku antygenów, choruje tylko 1-15% osób narażonych (16). Ryzyko rozwoju AZPP zwiększa się przy istniejącej wcześniej podatności genetycznej (8).

Stale poszerza się lista zidentyfikowanych środowisk, w których może dojść do zachorowania oraz liczba zidentyfikowanych antygenów. Antygenami wywołującymi AZPP mogą być między innymi: grzyby (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Trichosporon*, *Aureobasidium*), bakterie (*Saccharopolyspora rectivirgula*, *Actinomyces*, *Bacillus subtilis*), mikobakterie (np. *M. avium*, *M. immunogenum*), ameby, białka zwierzęce (powszechne – ptasie; rzadkie – mięso ryb, mocz szczurów, larwy jedwabników), związki chemiczne (np. izocyjaniaty) (6, 17). Bakterie termofilne są czynnikiem etiologicznym AZPP u rolników („płuco rolnika”). Białka ptaków wywołują chorobę u ich hodowców określaną „płucem hodowców ptaków” (ang. *bird fancier lung* – BFL), także u osób mających kontakt tylko z samym pierzem pochodzącym z poduszek, kołder, ubrań (ang. *feather duvet lung* – FDL), mogą być też przenoszone w inne miejsca przez osoby narażone. Mikobakterie obecne w saunach, wannach z hydromasażem, płynach do chłodzenia maszyn wywołują „płuco użytkowników saun” (ang. *hot tub lung* – HTL) lub „płuco pracowników przemysłu metalowego” (ang. *metal working fluids HP* – MWF-HP). Grzyby stwierdza się w zanieczyszczonym drewnie, torfie, nawilżaczach powietrza, przewodach centralnego ogrzewania czy w środowisku domowym (ang. *home-related HP*), np. „letnie AZPP w Japonii” (ang. *summer-type HP*). Związki chemiczne, np. izocyjaniaty, które są szeroko rozpowszechnione w fabrykach pianki poliureta-

nowej, farb i plastiku, nie są antygenami, ale działając jako hapteny, w połączeniu z białkami gospodarza tworzą kompleksy zdolne wywoływać reakcję immunologiczną (8, 18). Z mniej powszechnych antygenów wymienić można np. kolastynę stosowaną w inhalacjach (19), katechinę (ekstrakt zielonej herbaty) (20), enzym fitazę (płuco pracujących z żywnością) (10, 21).

Za czynniki promujące wystąpienie AZPP uważa się: infekcje wirusowe, endotoksyny, narażenie na beta-D-glukan i na pestycydy (8, 22).

Rola czynników genetycznych w rozwoju AZPP jest nadal słabo poznana. Wykazano związek podatności na AZPP z genami głównego układu zgodności tkankowej HLA klasy 2 (ang. *major histocompatibility complex* – MHC, class 2) i polimorfizmem w genie promotorowym czynnika martwicy guza (ang. *tumor necrosis factor* – TNF). W badaniach z Meksyku wykazano, że podatność na AZPP była związana ze zwiększoną częstością alleli Gly-637 i genotypów Asp-637/Gly-637 i Pro-661/Pro-661 w podjednostce genu TAP 1 (ang. *transporter associated with antigen processing* 1). Polimorfizm w genie TAP-1, kluczowym w przetwarzaniu i prezentacji antygenów, może prowadzić do zwiększonej odpowiedzi immunologicznej i przerwania tolerancji na antygen (6, 8, 18, 23).

Szereg badań udowodniło ochronną rolę palenia papierosów w AZPP (24, 25). „Płuco rolnika”, „płuco hodowców ptaków” i inne typy AZPP stwierdzano częściej u osób niepalących przy tym samym ryzyku ekspozycji (10). Mechanizm ochronny palenia w AZPP pozostaje niejasny. Sugeruje się supresyjny wpływ nikotyny na aktywację makrofagów, zmniejszone wytwarzanie interleukiny 10 (IL-10) i interferonu gamma (IFN-gamma), zmniejszenie proliferacji i osłabienie funkcji limfocytów T, głównie CD4+, oraz zmniejszenie ekspresji TNF-alfa (10, 26). Aktywacja nikotynowego acetylocholinowego receptora alfa 7 zmniejsza wydzielanie przez makrofagi wielu prozapalnych cytokin, a wśród limfocytów zmniejsza reaktywność linii Th1 i Th17 na korzyść odpowiedzi Th2 (8). Jeśli jednak AZPP wystąpi u osoby palącej, aktualnie lub w przeszłości, przebieg choroby może być przewlekły, z częstszymi zaostrzeniami i gorszym rokowaniem w porównaniu do osób niepalących, 10-letnie przeżycie palących rolników z AZPP jest znacząco niższe niż niepalących (8, 10, 25). U palaczy, w porównaniu do niepalących, stwierdza się zwiększoną liczbę neutrofilów w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (ang. *bronchoalveolar lavage fluid* – BALF). Neutrofile mogą uszkadzać kolagen, a fragmenty uszkodzonego kolagenu mogą ponownie aktywować neutrofile, co jest przyczyną przewlekłej reakcji zapalnej (27).

AZPP jest wynikiem reakcji zapalnej wywołanej odpowiedzią immunologiczną na wdychany antygen. Może to być odpowiedź typu III (kompleksy immunologiczne) i typu IV (reakcja komórkowa typu opóźnionego). Typ ekspozycji na antygen, jej długość i intensywność, wielkość, stężenie i rozpuszczalność antygenów, na równi z osobniczą podatnością chorego determinują rozwój

i przebieg AZPP. W ostrej postaci dominuje typ III odpowiedzi immunologicznej, za czym przemawia produkcja specyficznych przeciwciał precypitujących w klasie IgG oraz obecność nacieków neutrofilowych. W postaci podostrej i przewlekłej dominuje typ IV odpowiedzi, powstający na drodze odpowiedzi komórkowej Th1 zależnej wyrażony obecnością nacieków komórkowych oraz tworzeniem ziarniników (10, 18). Wywołane w odpowiedzi na antygeny nacieki komórkowe w płucach oraz odpowiedź zapalna są efektem stymulacji błonowych receptorów należących do receptorów rozpoznających wzorce TLRs (ang. *toll-like receptors*). Aktywacja TLRs uruchamia wewnątrzkomórkową ścieżkę MyD88 (ang. *myeloid differentiation primary response gene* 88), powodując uwolnienie prozapalnych cytokin i mediatorów. Wiele osób narażonych na ekspozycję rozwija łagodne zapalenie pęcherzyków płucnych, lecz pozostaje bezobjawowymi, co sugeruje wytwarzanie tolerancji na antygen. Przypuszcza się, że mechanizm ten może być kontrolowany przez regulatorowe limfocyty T (ang. *regulatory T cells* – Treg), unikalną populację komórek T CD4+, hamującą nadmierne odczyny immunologiczne (28).

OBRAZ KLINICZNY

Klasycznie AZPP jest dzielone na postacie ostrą, podostrą i przewlekłą.

Postać ostra AZPP charakteryzuje się objawami grypopodobnymi (gorączka, dreszcze, bóle głowy i mięśni), często z dusznością i kaszlem, które zaczynają się kilka godzin po intensywnej ekspozycji i stopniowo, w ciągu kilkunastu/kilkudziesięciu godzin ustępują, mogą powrócić po ponownej ekspozycji. Objawy te są trudne do odróżnienia od infekcji wirusowej czy mikoplazmatycznej, czasem chorzy zgłaszają jedynie osłabienie czy dreszcze. Osluchowo można stwierdzić nad dolnymi polami płuc delikatne, symetryczne trzeszczenia, czasem pojedyncze świsty mogące sugerować astmę. U niektórych chorych na „płuco rolnika” z nawracającymi ostrymi objawami AZPP, mogą dominować zmiany obturacyjne z rozedmą wewnątrz-zrazikową zamiast włóknienia (8, 10, 22).

Postać podostra AZPP rozwija się, jeśli chory pozostaje przewlekłe narażony na wdychanie antygenów. Na ogół jest to mniej nasilona, ale nawracająca ekspozycja. Początkowe, mało charakterystyczne objawy przypominające infekcję dróg oddechowych ustępują, a zaczynają dominować: zmęczenie, suchy kaszel, postępująca duszność i ograniczenie wydolności wysiłkowej. Niekiedy stwierdza się upośledzenie łaknienia i ubytek masy ciała. Objawy rozwijają się od kilku dni do tygodni, mogą przypominać infekcyjne zapalenie płuc lub inne choroby śródmiąższowe płuc, np. sarkoidozę, kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (ang. *cryptogenic organising pneumonia* – COP), niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *nonspecific interstitial pneumonia* – NSIP), limfocytarne zapalenie płuc (ang. *lymphocytic interstitial pneumonia* – LIP) czy polekowe uszkodze-

nie płuc (ang. *drug induced interstitial lung disease* – DILD). W postaci podostrej bywają zaostrzenia z towarzyszącą silną dusznością, niejednokrotnie chorzy wymagają hospitalizacji. Osłuchowo dominują obustronnie trzeszczenia u podstawy obu płuc, czasem nad całymi polami płucnymi (8, 10).

Postać przewlekła AZPP dotyczy pacjentów z objawami trwającymi powyżej roku, u których początek choroby był na ogół podstępny, niezauważony, a nawracające i postępujące dolegliwości nie były wcześniej zdiagnozowane. 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. Badanie pletyzmograficzne wykazuje zaburzenia typu restrykcyjnego, w badaniach obrazowych dominują cechy włóknienia płuc. Obraz histopatologiczny materiału z biopsji płuca może przypominać wiele innych chorób śródmiąższowych płuc przebiegających z włóknieniem, a szczególnie zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *usual interstitial pneumonia* – UIP), włókniejącą postać NSIP czy sarkoidozę z włóknieniem. Chociaż unikanie narażenia na antygen jest podstawą leczenia, to w przewlekłej postaci często nie zapobiega dalszej progresji choroby (17, 29). W postaci przewlekłej AZPP zdarzają się zaostrzenia, ich czynnikami ryzyka są: niski wskaźnik zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (ang. *carbon monoxide diffusion capacity* – DLCO) i niska całkowita pojemność płuc (ang. *total lung capacity* – TLC), niski poziom limfocytów w BALF, UIP-podobne zmiany histopatologiczne w materiale z biopsji płuca (8, 10, 30).

Powyższy klasyczny podział jest nieprecyzyjny i stanowi jedynie podstawę rozróżnienia klinicznego, ponieważ nie istnieją szeroko akceptowane kryteria różniące te postaci. Szereg autorów wyróżnia tylko

postać ostrą i przewlekłą lub odwracalną i nieodwracalną (6, 8, 18, 22).

Postać odwracalna definiowana jest jako występowanie powtarzających się objawów ogólnych, z towarzyszącą dusznością, po ekspozycji na antygen. Zmiany osłuchowe w postaci trzeszczeń mogą nie być stwierdzane, a obraz radiologiczny płuc u tych chorych może być prawidłowy. Przypomina ona postać ostrą w klasycznym podziale i najczęściej występuje u chorych na „płuco rolnika”.

Postać nieodwracalna przebiega ze stale występującymi trzeszczeniami nad polami płucnymi i z hipoksemią. Często stwierdzane są palce pałeczkowate. Badania czynnościowe płuc i obrazy tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (TKWR) są nieprawidłowe. Przypomina ona postać przewlekłą w klasycznym podziale i częściej jest związana z płucem „hodowców ptaków” (6, 8, 18, 22).

PODSUMOWANIE

Lista środowisk, w tym zawodowych, związanych z występowaniem AZPP wciąż się poszerza, wykrywane są również nowe antygeny. Za czynniki środowiskowe promujące wystąpienie AZPP uważa się: infekcje wirusowe, endotoksyny i ekspozycję na pestycydy. AZPP jest złożoną i wielopostaciową chorobą, którą trzeba uwzględniać w diagnostyce różnicowej chorób śródmiąższowych. Starszy wiek pacjenta i związana z tym zmieniona odpowiedź immunologiczna mogą skutkować odmiennym obrazem klinicznym choroby. Jeśli AZPP wystąpi u osoby palącej, aktualnie lub w przeszłości, przebieg choroby bywa przewlekły, z częstszymi zaostrzeniami i gorszym rokowaniem w porównaniu do osób niepalących. Lepsze zrozumienie immunopatogenezy AZPP i poznanie podłoża genetycznego choroby przyczyniłoby się do odkrycia specyficznych biomarkerów i w efekcie znalezienia nowych strategii terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

- Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G et al.: Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18 (suppl. 32): 81-92.
- Ramazzini B: Diseases of workers. (Wright WC, trans.) Hafner, New York, NY 1964: 243.
- Campbell JM: Acute symptoms following work with hay. *BMJ* 1932; 2: 1143-1144.
- Pepys J, Jenkins PA, Festenstein GN et al.: Farmer's lung: Thermophilic actinomycetes as source of "farmer's lung hay" antigen. *Lancet* 1963; 2: 607-611.
- Lacasse Y, Selman M, Costabel U et al.: Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-958.
- Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY et al.: Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 792-798.
- Lacasse Y, Girard M, Cormier Y: Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2012; 142(1): 208-217.
- Selman M, Pardo A, Talmadge E et al.: Hypersensitivity pneumonitis. Insight in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(4): 314-324.
- Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G et al.: Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J* 2001; 18 (suppl. 32): 114-118.
- Selman M, Buendia-Roldan I: Immunopathology, diagnosis, and management of hypersensitivity pneumonitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 543-554.
- Meleniewska-Maciszewska A, Kuś J, Wesołowski S et al.: Częstość rozpoznawania alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych w Polsce, w latach 1990-1994. *Pneumon Alergol Pol* 1997; 65: 205-210.
- Szafrański W: Analiza grupy chorych na śródmiąższowe choroby płuc hospitalizowanych w latach 2000-2009 na oddziale płucnym wojewódzkiego szpitala w Radomiu. *Pneumon Alergol Pol* 2012; 80(6): 523-532.
- Rowińska-Zakrzewska E, Bestry I: Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. [W:] Gajewski P (red.): Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 706-709.
- Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K et al.: Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1098-1107.
- Griese M, Haug M, Hartl D et al.: Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of rare entity in children. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8: 121-125.
- Lacasse Y, Assayag E, Cormier Y: Myths and controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Semin Resp Crit Care Med* 2008; 29: 631-642.

17. Glazer CS: Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 171-177.
18. Girard M, Cormier Y: Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 99-103.
19. Leong KW, Ong S, Chee HL et al.: Hypersensitivity pneumonitis due to high-dose colistin aerosol therapy. *Int J Infect Dis* 2010; 14(11): e1018-e1019.
20. Otera H, Tada K, Sakurai T et al.: Hypersensitivity pneumonitis associated with inhalation of catechin-rich green tea extracts. *Respiration* 2011; 82(4): 388-392.
21. van Heemst RC, Sander I, Rooyackers J et al.: Hypersensitivity pneumonitis caused by occupational exposure to phytase. *Eur Respir J* 2009; 33: 1507-1509.
22. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y: Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009; 64(3): 322-334.
23. Aquino-Galvez A, Camarena A, Montano M et al.: Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Experimental and Molecular Pathology* 2008; 84: 173-177.
24. Warren C: Extrinsic allergic alveolitis: A disease commoner in nonsmokers. *Thorax* 1977; 32: 567-573.
25. Perez ERF, Swigris JJ, Forssen AV et al.: Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013; 144(5): 1644-1651.
26. Blanchet MR, Israel-Assayag E, Cormier Y: Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis *in vivo* and *in vitro*. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 169: 903-909.
27. Streclova M, Paluch P, Skibova J et al.: Influence of age on manifestation, VC and TLco values, and bronchoalveolar lavage cell counts of sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis. *Clin Resp J* 2015; 9: 39-44.
28. Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y: Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011; 37: 632-639.
29. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP et al.: Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary sarcoidosis: differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography. *Semin Ultrasound CT MRI* 2014; 35: 47-58.
30. Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T et al.: Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; 134(6): 1265-1270.

otrzymano/received: 03.12.2015
zaakceptowano/accepted: 30.12.2015