

EDITORIAL ARTICLE

ALERGICZNE ZAPALENIE PĘCHERZYKÓW PŁUCNYCH**ALLERGIC ALVEOLITIS**

DOI: 10.36740/WLek202008101

Andrzej M. Fal

INSTYTUT NAUK MEDYCZYNYCH, UNIWERSYTET KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) nie jest jednolitą jednostką a grupą schorzeń płuc o podłożu immunologicznym, wywołanych reakcją na przewlekłą inhalację antygenów. Postawienie diagnozy jest trudne ze względu na różnorodność i niespecyficzną objawów, różnice ciężkości przebiegu u pacjentów. AZPP jest trzecią najczęstszą chorobą śródmiąższową płuc, w Europie to 4–15% chorób śródmiąższowych, często w powiązaniu z ekspozycją zawodową. Najczęstszą odmianą jest płuco farmera. Patomechanizm choroby inicjuje wdychany antygen, który wiąże się z krążącymi precypitynami i tworzy kompleksy immunologiczne, które wywołują odpowiedź zapalną fazy ostrej w tkance płucnej. W fazie przewlekłej dominuje włóknienie o typie śródrazikowym, zlokalizowane przede wszystkim w płatach górnych. Choroba ma różny przebieg, co zależy od rodzaju i czasu ekspozycji na antygen. Podstawową terapią jest unikanie ekspozycji na antygen. Postać ostra objawia się gorączką, dreszczami, dusznością, kaszlem, najczęściej 4–8 godzin od intensywnej ekspozycji na antygen. Wczesne rozpoznanie w postaci ostrej rokuje dobrze. Jeśli ekspozycja ustanie, napad samoogranicza się w ciągu 24–48 h. Przy ciężkim przebiegu stosuje się prednizon 0,5–1,0 mg/kg/d (do 60 mg/d) przez 2 tygodnie ze stopniową redukcją dawki. Długotrwała ekspozycja pogarsza rokowanie przez ryzyko rozwoju postaci przewlekłej. W postaci przewlekłej objawy – narastająca duszność i przewlekły kaszel – rozwijają się powoli (miesiące, lata). Nie ma skutecznej terapii postaci przewlekłej. W postępujących przypadkach podejmuje się próby leczenia GKS w dawce 40–60 mg prednizonu/dobę przez 4 tygodnie. Jednak rzadko zatrzymują one postęp choroby, która najczęściej przechodzi w zwłóknienie płuc i prowadzi do niewydolności oddechowej. Oprócz czasu i zaawansowania zmian w momencie diagnozy oraz skuteczności eliminacji antygeny brak jest jednoznacznych czynników rokowniczych.

SŁOWA KLUCZOWE: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, płuco farmera, diagnoza, HRCT**ABSTRACT**

Allergic alveolitis (AA) is a group of diseases with an immunologic background evoked by chronic antigen inhalation. The diagnosis is difficult due to the diversity and non-specific character of symptoms and different clinical severity. AA is the third most often interstitial-lung-disease, comprising 4–15% of all interstitial diseases. It's often related to professional exposure. Farmer's lung, a hypersensitivity pneumonitis is the most common AA. By binding precipitins to form immunologic complexes, antigens trigger an early phase acute reaction in the lung tissue thus initiating disease's progression. In the chronic phase endolobular fibrosis located in the upper lobes prevails. Disease differs in course depending the type and time of antigen exposition. Thus, avoiding antigen exposition is the first-line-therapy. Acute form is characterized by fever, chills, dyspnea, and cough. It usually starts 4–8 hours after intensive exposure. Early diagnosis leads to a good prognosis. When the exposition to the antigen stops, acute form of AA usually self-limits within 24–48 hours. Only in severe cases 0.5–1.0 mg/kg/d (up to 60 mg/d) can be required for 1–2 weeks with a subsequent dose reduction. Long-term usually leads to chronic form with more serious deteriorations, including severe dyspnea and chronic cough (it takes months-years for them to develop, however). There is no effective therapy, in rapidly progressing cases 40–60 mg/g of prednisone repeated in 4-week-cycles can be recommended. Usually it does not stop the progression, and pulmonary fibrosis followed by respiratory insufficiency develop. Symptoms duration at diagnosis and effectiveness of antigen elimination are the known prognostic factors.

KEY WORDS: allergic alveolitis, farmer's lung, diagnosis, HRCT

Wiad Lek. 2020;73(8):1593-1599

WSTĘP

Alergiczne zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP) (ang. *hypersensitivity pneumonitis, extrinsic allergic pneumonitis*) to grupa schorzeń płuc o podłożu immunologicznym, wywołanych przewlekłą inhalacją różnorodnych antygenów; głównie dużych cząsteczek związków organicznych, ale także drobnocząsteczkowych związków chemicznych. Przyczyną schorzenia jest reakcja układu immunologicznego gospodarza na zewnętrzny antygen. Ponieważ taka reakcja zachodzi

głównie u osób predysponowanych, o rozwoju fenotypu chorobowego decydują zarówno genotyp, jak i czynniki środowiskowe. Pomimo że immunopatologia AZPP nie jest w pełni poznana i nie można jej przepisać do żadnego typu reakcji immunologicznej, wydaje się, że głównym powodem zmian chorobowych jest reakcja typu III wg Gella i Coombsa (z wytworzeniem i depozycją kompleksów immunologicznych) oraz typu IV z udziałem nacieku zapalnego limfocytów w dystalnych oskrzelikach i pęcherzykach płucnych.

Zdiagnozowanie AZPP jest trudne głównie ze względu na różnorodność i niespecyficzność objawów klinicznych oraz przebieg kliniczny istotnie różniący się ciężkością u różnych pacjentów, a nawet u tego samego pacjenta w różnych okresach choroby. Dlatego przy podejrzeniu choroby śródmiąższowej płuc o niepewnej bądź nieznannej etiologii AZPP powinno być zawsze brane pod uwagę.

Pomimo że AZPP nie ma dotychczas jednolitej definicji, zazwyczaj pomocne w rozpoznaniu jest stwierdzenie co najmniej: występowanie niezdiagnozowanej choroby płuc z lub bez objawów systemowych (np. gorączka, utrata wagi) oraz związku tej choroby w przewlekłą inhalacją antygeny, na który pacjent jest uczulony.

EPIDEMIOLOGIA

AZPP jest trzecią najczęściej występującą chorobą śródmiąższową płuc (po samoistnym włóknieniu i sarkoidozie). Częstości występowania AZPP w poszczególnych krajach istotnie się jednak różni, co wynika z:

- jakości diagnostyki pulmonologicznej
- czynników klimatycznych,
- lokalnych proporcji demograficznych (stopień urbanizacji),
- różnic lokalnych:
 - o zwyczajów (hodowla gołębi oraz innych ptaków)
 - o palenia papierosów
 - o technologii, szczególnie w rolnictwie i przetwórstwie rolnym

Według rejestru chorób śródmiąższowych w krajach europejskich AZPP stanowi 4–15% [1] wszystkich rozpoznań, w Meksyku – 2% [2]. Na przykładzie płuca farmera oceniono, że może ono dotyczyć 1–19% rolników, a istotnymi czynnikami rozwoju są wilgotne okresy jesienne (zbioru siana) i długie okresy zimowe (karmienia sianem bydła). W Polsce częstość występowania AZPP szacuje się na 1,26/100000 i zapada na nią 5–15% osób narażonych na antygeny sprawcze (najczęściej rozpoznaje się płuco rolnika i płuco hodowców ptaków). Ze względu na brak rejestrów dane w Polsce są orientacyjne [3]. Trudno precyzyjnie określić populację ekspozowaną, ponieważ ze względu na różnorodność czynników wywołujących chorobę ekspozycja może następować w miejscu pracy, w domu, a także wolnej przestrzeni. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych najczęściej dotyczy rolników (płuco farmerów), hodowców ptaków (płuco hodowców ptaków), pracowników przemysłu chemicznego, spożywczego (płuco wyrabiających sery i hodowców pieczarek) oraz osób pracujących w pomieszczeniach klimatyzowanych (płuco przebywających w pomieszczeniach z nawilżaczami) oraz narażonych na detergenty (płuco detergentowe) (Tab. 1).

ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

AZPP może być wywołane przez różne antygeny m.in. bakterie, grzyby, białka zwierzęce czy czynniki chemiczne (Tab. 1). Mimo dużych różnic, czynniki te mają cechy wspólne: wielkość, rozpuszczalność i zdolność do wyzwa-

lania niespecyficznej reakcji immunologicznej. Ich cząstki zazwyczaj są mniejsze niż 3 µm i mogą dzięki temu być zawieszone w aerozolu wdychanym do dystalnych oskrzelików i pęcherzyków płucnych. Wśród mikroorganizmów najczęstszymi czynnikami etiologicznymi są bakterie, m.in. *Thermophilic actinomycetes*, *Bacillus subtilis*; grzyby, m.in. *Aspergillus sp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Penicillium casei*, *Cephalosporium*, a także białka zwierzęce, głównie znajdujące się w odchodach i piórach ptaków [4]. Spośród związków chemicznych najczęściej przyczyną AZPP są węgliki kwasu ftalowego oraz izocyjanki, które jednak częściej mogą wywoływać alergiczną astmę oskrzelową.

Ponieważ fenotyp chorobowy powstaje w wyniku nałożenia się działania czynników osobniczych i środowiskowych, także czynniki ryzyka można podzielić na takie dwie grupy. AZPP częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Niektóre badania dowodzą, że okres ciąży i porodu nasila objawy choroby u kobiet z płucem hodowców gołębi, nie wskazano natomiast procesów potencjalnie za to odpowiedzialnych.

Nie ma badań genetycznych potwierdzających dziedziczne podłoże płuca farmera czy płuca hodowcy ptaków, jednak opisywane są przypadki rodzinnego występowania choroby. Niektóre prace donoszą o związku występowania AZPP z HLA pacjentów (HLA-DRB1*1305/HLA-DQB1*0501), w populacji meksykańskiej wykazano związek między występowaniem płuca hodowcy gołębi a HLA-DR7, a HLA-B8 z płucem farmera i płucem hodowcy gołębi w populacji kaukaskiej, HLA-DQw3 z japońskim letnim AZPP. AZPP występuje częściej u osób niepalących, prawdopodobnie dlatego że palenie zmniejsza odpowiedź IgG zależną na wdychane antygeny, wpływa na profil produkowanych cytokin i osłabia funkcję makrofagów, co w rezultacie zmniejsza ryzyko rozwoju AZPP [5].

Infekcja grypowa zwiększa natomiast ryzyko nasilenia objawów/pierwszej manifestacji klinicznej AZPP.

Najlepiej zbadane jest znaczenie w rozwoju AZPP czynników środowiskowych: stężenia antygeny, czasu ekspozycji, częstości narażenia, rozmiaru cząsteczek, rozpuszczalności antygeny w wodzie. Z tego powodu archetyp pierwszego rozpoznania płuca farmera to mężczyzna, rolnik, żyjący w kraju o dużych opadach deszczu późną jesienią oraz z długą zimą, kiedy przechowywane siano używane jest do karmienia bydła.

EKSPOZYCJA ZAWODOWA

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych często jest związane z ekspozycją zawodową. Najczęstszą odmianą AZPP jest płuco farmerów, które rozwija się u rolników narażonych na antygeny bakterii i grzybów, żyjące w wilgotnym, pleśniejącym sianie [6]. Różnorodność antygenów odpowiedzialnych za chorobę sprawia, że AZPP może być chorobą zawodową osób pracujących w bardzo różnych profesjach: leśnictwie (płuco robotników leśnych), przemyśle rolno-spożywczym (płuco hodowców pieczarek, płuco serowarów, płuco mielących mączkę rybną), drzewnym (płuco robotników tartacznych), kuśnierzy, sadowników, sortowników tytoniu [7]. Istotnym problemem diagnostycznym i orzecznictwem jest okres latencji, który może wynosić od kilku miesięcy do kilkunastu lat.

Tabela 1. Często spotykane postacie AZPP według głównych grup antygenów [25].

Grupa antygenów	Swoisty antygen	Źródło	Jednostka chorobowa
Bakterie	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	Spleśniałe siano, zboże	Płuco rolnika
Grzyby, drożdże	<i>Aspergillus spp.</i>	Spleśniałe siano, zboże	Płuco rolnika
	<i>Aspergillus spp.</i>	Spleśniały kompost i grzyby	Płuco hodowców pieczarek
	<i>Trichosporon cutaneum</i>	Zanieczyszczone domy	Japońskie letnie ZPP
	<i>Penicillium spp.</i>	Spleśniały korek	Korkowica (suberoza)
	<i>Penicillium casei</i>	Spleśniały ser	Choroba serowarów
	<i>Alternaria spp.</i>	Zanieczyszczona miazga drzewna lub kurz	Płuco stolarza
Mykobakterie	<i>Mycobacterium avium</i> – <i>intracellulare</i>	Pleśń na suficie, w wannie	Płuco użytkowników saun
	<i>Mycobacterium avium</i> – <i>intracellulare</i>	Para wodna z basenów, pryszniców i fontann	Płuco pływaka
Białka zwierzęce	Białka surowicy, wydaliny, pierze	Papugi długoogonowe, papużki faliste, gołębie, papugi, nimfy, kaczki	Płuco hodowcy ptaków
	Białka ptaków	Łóżka, puchowe poduszki, kołdry	Płuco puchowych kołder
	Białka jedwabników	Pył z larw i kokonów jedwabników	Płuco producentów jedwabiu
Związki chemiczne	Diizocyjaniany, bezwodnik trimelitowy	Pianki poliuretanowe, farby w spreju, barwniki, kleje	Płuco pracowników przemysłu chemicznego

PATOGENEZA I PATOMORFOLOGIA

Patomechanizm choroby nie jest do końca jasny, uważa się jednak, że jest taki sam niezależnie od czynnika wywołującego. Generalnie, wdychany antygen z frakcji respirabilnej, przenika przez endotelium pęcherzyków płucnych i wiąże się z krążącymi precypitynami, jednocześnie indukując dalszą ich produkcję. W AZPP stwierdza się obecność przeciwciał w klasach IgG, IgM i IgA (z istotną przewagą IgG, natomiast IgA i IgM odpowiedzialne są za aktywację dopełniacza i amplifikację procesu). Dzięki IgG te powstają kompleksy immunologiczne, które wyzwalają odpowiedź zapalną w tkance płucnej. Kompleksy antygen-przeciwciało, bezpośrednia aktywacja dopełniacza i endotoksyczne działanie antygeny stymulują neutrofilową odpowiedź zapalną ostrej fazy oraz aktywację mastocytów. Widoczna jest istotna migracja komórek T (Th1) z jednoczesnym opóźnieniem ich apoptozy, co powoduje w tej fazie obraz „limfocytarnego zapalenia pęcherzyków płucnych” prowadzącego do rozsianej martwicy pęcherzyków płucnych z obszarami zapalenia naczyń. Czasami, mimo że AZPP jest chorobą śródmiąższową, w obrazie mikroskopowym współistnieje zarostowe zapalenie oskrzelików.

W fazie podostrej dochodzi do zmian w populacji limfocytów, przewagi Th2 oraz Th17, co może być przyczyną włóknienia płuc. Jednocześnie aktywowane makrofagi uwalniają prozapalne cytokiny: TNF- α , IL-1, IL-8 i czynniki zmniejszające odpowiedź zapalną: IL-10. W stadium podostrym obserwuje się w badaniu histopatologicznym nacieki śródmiąższowe, wokół małych oskrzeli, z naciekami limfoplazmatycznymi i niemartwicze ziarniniaki, izolowane komórki olbrzymie ze złogami cholesterolu i ciałkami Schumana [8]. Ziarniniaki są utworzone przez limfocyty, komórki plazmatyczne, makrofagi i wielojądrowe komórki olbrzymie. W piśmiennictwie można spotkać określenie „triady histologicznej”: nacieki śródmiąższowy, *bronchiolitis*, słabo uformowane ziarniniaki.

Paradoksalnie w fazie przewlekłej AZPP może w badaniu histopatologicznym być najtrudniejsze do rozpoznania. Dominuje włóknienie występujące w trzech różnych postaciach: podopłucnowej z obturacją tkanki płucnej, jednolitej-linijnej oraz rozsianej. Istotnymi elementami różnicowania od IPF jest lokalizacja (przede wszystkim płaty górne) oraz typ śródzrazikowego włóknienia [9].

OBRAZ KLINICZNY

Pierwotnie podzielono AZPP na postać ostrą (której najczęstszym przykładem jest płuco farmera) oraz przewlekłą (płuco hodowcy gołębi). Obecnie ten podział jest nadal używany, jednakże uznawany za nieprecyzyjny. Coraz więcej pojawia się prób klasteryzacji AZPP na podstawie szeregu cech: nawrotowości objawów, zmian w obrazie TK, hipoksji, zmian w badaniach czynnościowych [10].

OBJAWY PODMIOTOWE I PRZEDMIOTOWE.

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest złożoną jednostką chorobową, o bardzo niecharakterystycznej symptomatologii – głównie kaszel i duszność. Choroba może natomiast mieć różne manifestacje kliniczne i różny przebieg, co w głównej mierze zależy od rodzaju, czasu ekspozycji na antygen. Ostre alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych objawia się gorączką, dreszczami, dusznością, kaszlem i ciężarem w klatce piersiowej [11]. Objawy pojawiają się cztery do ośmiu godzin od czasu, zazwyczaj intensywnej, ekspozycji na antygen. Jeśli ekspozycja ustanie, napad samoogranicza się w ciągu 24–48 h.

W postaci przewlekłej stężenie ekspozycyjne antygeny jest zazwyczaj dużo niższe, ale długotrwałe, a objawy oddechowe rozwijają się powoli przez wiele miesięcy lub

lat. Główne objawy to narastająca duszność, spłycenie oddechu, przewlekły kaszel, a w badaniu przedmiotowym trzeszczenia nad polami płucnymi.

Postać podostra występuje najczęściej u osób o częstych, niskostężeniowych ekspozycjach. Przebiega jak postać przewlekła, lecz okresowo, po inhalacji antygeny, pojawiają się objawy ostre o zwiększonym nasileniu.

Alternatywna klasyfikacja lepiej odzwierciedla dynamikę choroby. Główne postaci kliniczne to: ostra postępująca, ostra przerywana niepostępująca, nawracająca nieostra. W ostrej postępującej pacjent prezentuje istotne objawy po każdej ekspozycji na antygen, a ich nasilenie wzrasta wraz z kolejnymi ekspozycjami. W postaci ostrej przerywanej niepostępującej typowe dolegliwości są mniej intensywne i nie nasilają się podczas kolejnych ekspozycji, a nawet mogą się zmniejszać. W postaci nieostrej niespecyficzne objawy takie jak: przewlekła duszność, pogorszenie funkcji płuc ich włóknienie oraz rozedma, wydają się nie mieć związku z narażeniem na antygen, co może być przyczyną istotnego opóźnienia rozpoznania [12].

DIAGNOSTYKA

PRECYPITYNY

Badaniem mogącym potwierdzić diagnozę AZPP, jest wykazanie w surowicy przeciwciał IgG (precypityn) przeciwko danemu antygenowi. Obecność precypityn potwierdza ekspozycję pacjenta na antygen, ale nie jest jednoznaczne z postawieniem rozpoznania AZPP. Około 40% rolników ma podwyższone miano precypityn przy braku klinicznej AZPP. Podwyższone miano przeciwciał nie jest więc patognomiczne dla choroby płuc, a niskie miano nie wyklucza aktywnego procesu [13]. Ponadto dostępne rutynowo testy są ograniczone do małej liczby antygenów i mogą nie zawierać antygenów wywołujących chorobę, których lista systematycznie jest powiększana. Dodatkowo – podwyższone stężenie precypityn utrzymuje się przez wiele lat, mimo braku choroby oraz kolejnych ekspozycji na antygen.

WYNIKI INNYCH BADAŃ LABORATORYJNYCH

W badaniach laboratoryjnych, szczególnie w fazie ostrej, stwierdza się leukocytozę z neutrofilią, przyspieszone OB, wzrost stężenia CRP, może być obecny czynnik reumatoidalny.

W popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych obserwuje się istotne zmiany populacji limfocytycznych, z wyraźnym zwiększeniem stężeń cytokin typu 1 [14, 15]. W postaci ostrej po ekspozycji często dochodzi do desaturacji tlenem, ale jest to zjawisko odwracalne, zazwyczaj zanika po około 8 h. W postaci przewlekłej może stać się obecna spoczynkowa hypoksemia, nasilająca się podczas wysiłku, rzadziej z dołączającą się hiperkapnią.

WYNIKI BADAŃ CZYNNOŚCIOWYCH

Badania czynnościowe układu oddechowego mają niewielkie zastosowanie w diagnostyce AZPP i różnicowaniu

z innymi chorobami śródmiąższowymi. W spirometrii stwierdza się zaburzenia wentylacji płuc o charakterze restrykcji lub mieszane obturacyjno-restrykcyjne. Zmiany osiągają maksimum do 6 godzin po ekspozycji i w większości przypadków ustępują po usunięciu antygeny.

W postaci przewlekłej, ze względu na włóknienie, zmiany nasilają się, może dochodzić do istotnego spadku pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Nie musi ona jednak korelować z zaawansowaniem choroby [16].

U ponad połowy pacjentów z AZPP (szczególnie z postacią ostrą) stwierdza się stałą lub przemijającą nadreaktywność oskrzeli. Znaczenie tego faktu nie jest jasne, ale może świadczyć o wspólnych elementach patofizjologii astmy i AZPP, a także stanowić predyspozycję rozwoju astmy w przebiegu AZPP.

OBRAZ RADIOLOGICZNY

Standardowe zdjęcie RTG w projekcji tylnoprzodnej i bocznej może być przydatne w diagnostyce AZPP, jednak nie ma zmian charakterystycznych dla tej choroby, jak również prawidłowy obraz RTG nie wyklucza AZPP. W postaci ostrej można stwierdzić obraz „mlecznego szkła” oraz rozlane zagęszczenia siateczkowe i plamiste, szczególnie w płatach dolnych. W formie przewlekłej obraz może być prawidłowy, mogą też być obecne, podobnie jak w postaci ostrej, zmiany o charakterze „mlecznego szkła” z dołączającymi się zmianami drobnojamistymi w postaci „plastra miodu”. W zaawansowanych postaciach choroby dodatkowo występują nasilające się zmiany charakterystyczne dla włóknienia płuc.

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT) jest bardziej czuła w wykrywaniu zmian śródmiąższowych, co sprawia, że jest ważnym narzędziem w diagnostyce chorób śródmiąższowych płuc, natomiast także zmiany w obrazie HRCT nie są patognomiczne dla AZPP. Warto też pamiętać, że istotny odsetek AZPP przebiega długo bez uchwytnych zmian w HRCT, a zaawansowanie widocznych zmian nie jest czynnikiem rokowniczym [17].

W dalszym ciągu nasza wiedza o zmianach radiologicznych w fazie ostrej jest niewielka, gdyż w czasie jej trwania HRCT rzadko jest wykonywana. W postaci podostrej widoczne jest „mleczne szkło”, wydechowa pułapka powietrza oraz nieliczne małe śródzrazikowe guzki [18]. W postaci przewlekłej AZPP zmiany w HRCT występują głównie w płatach górnych i środkowym – czym mogą różnić się od zmian w innych chorobach śródmiąższowych. Najczęściej mają charakter włóknienia, z obszarami „plastra miodu”, jak wspomniano powyżej mogą pojawiać się elementy rozedmy, nie ma natomiast zmian podopłucnowych..

PŁUKANIE OSKRZELOWO-PĘCHERZYKOWE (BAL)

W AZPP w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF) w postaci ostrej stwierdza się limfocytarne zapalenie pęcherzyków z dominacją komórek T CD8+, których liczba stopniowo wzrasta od 12 godziny po ekspozycji. W tym okresie

Tabela 2. Kliniczne czynniki predykcyjne postawienia rozpoznania alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych [26].

Czynnik	OR (95% CI)
Ekspozycja na antygen o znanym działaniu drażniącym	38,8 (11,6 – 129,6)
Obecność przeciwciał wywołujących	5,3 (2,7 – 10,4)
Nawracające epizody nasilonych objawów	3,3 (1,5 – 7,5)
Trzeszczenia wdechowe	4,5 (1,8 – 11,7)
Objawy 4–8 h po ekspozycji	7,2 (1,8 – 28,6)
Utrata masy ciała	2,0 (1,8 – 28,6)

ich odsetek stanowi nawet >50% wszystkich komórek. Profil komórek zmienia się w czasie po ostatniej ekspozycji na antygen – do 48h w BAL przeważają neutrofile, a odsetek komórek T CD8+ zmniejsza się na korzyść limfocytów CD4+ po ustaniu kontaktu z antygenem. Istotnym kryterium w AZPP jest dodatkowa obecność w BALF mastocytów i plazmocytów [19].

BIOPSJA TRANSBRONCHIALNA

Badanie to zyskuje na efektywności i jest wykonywane znacznie częściej od czasu wprowadzenia kriobiopsji przezoskrzelowych. Biopsja może wykazać opisanych powyżej zmian histopatologicznych, które są odróżniające, ale nie patognomoniczne dla choroby. Są to: nacieki limfocytarne, piankowe makrofagi, ziarniniaki, zapalenie oskrzelików i włóknienie [20]. W bardziej zaawansowanej postaci, gdzie dominuje włóknienie, zmiany mogą być nieodróżnialne od innych przyczyn włóknienia płuc.

WZIEWNE PRÓBY PROWOKACYJNE

W AZPP ekspozycja na antygen jest głównym czynnikiem inicjującym chorobę poprzez wpływ na układ immunologiczny. Wobec braku wystarczająco charakterystycznych cech AZPP w morfologii tkanki, w badaniach obrazowych i czynnościowych, w BALF, przy niejednoznacznym wywiadzie, może zająć konieczność przeprowadzenia wziewnej próby prowokacyjnej. Dodatni wynik testu stanowi połączenie:

- pojawienia się objawów klinicznych (duszność, kaszel, gorączka),
- spadku FVC (o 15%),
- wentylacji wysiłkowej (o 15%),
- saturacji tlenem.

Najczęściej badania te wykonuje się z powodów orzecznicych, należy jednak pamiętać, że można uzyskać zarówno fałszywie dodatnie, jak i fałszywie ujemne wyniki. Ze względu na brak pełnej standaryzacji prób wziewnych i niebezpieczeństwo wielkości reakcji pacjenta [21] badania te powinny być przeprowadzane tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach.

POŁĄCZENIE KRYTERIÓW DIAGNOSTYCZNYCH

Z powodu dużej różnorodności obrazu klinicznego i dynamiki przebiegu AZPP, postawienie diagnozy powinno

opierać się na kolejnych krokach:

- Potwierdzenie ekspozycji na antygen (czas, częstotliwość, rodzaj alergenu).
- Ustalenie związku między objawami (duszność, kaszel, trzeszczenia u podstawy płuc) a narażaniem na antygen
- Typowy obraz w BAL (limfocytoza) i w biopsji płuca
- Potwierdzenie odpowiedzi immunologicznej na antygen (obecność precypityn)
- Stwierdzenie zmian w RTG i HRCT [22]
- Upośledzenie pojemności dyfuzyjnej (DLCO)

Różna jest wartość diagnostyczna poszczególnych parametrów (Tab. 2).

LECZENIE

NIEFARMAKOLOGICZNE

Postępowanie nefarmakologiczne jest podstawową terapią w AZPP i polega na unikaniu ekspozycji na antygen, co często oznacza zmianę miejsca pracy, zamieszkania, rezygnację z hobby (np. hodowli gołębi). Wykazano, że brak eliminacji antygeny w skrajnych przypadkach skraca medianę czasu przeżycia o połowę. W przypadku niemożności pełnej eliminacji antygeny w celu zmniejszenia ekspozycji stosuje się maski i odzież ochronną.

Zapobieganie kontaktowi z antygenami dotyczy zarówno osób z rozpoznawanym alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych, jak i osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia choroby. Należy zapobiegać rozwojowi grzybów w pomieszczeniach zamkniętych, konserwować nawilżacze powietrza i klimatyzatory. Hodowcy gołębi powinni przebywać mniej czasu w gołębnikach i unikać wysokich stężeń antygenów. Podczas przebywania w pomieszczeniu należy zakładać kombinezony i maski ochronne, które powinny być zdejmowane po opuszczeniu gołębnika, aby zapobiegać przedłużającemu się kontaktowi z antygenami. Pomieszczenia, w których przybywają ptaki powinny być wentylowane. Wprowadzenie nowoczesnych systemów wysuszająco-ogrzewających w silosach może natomiast zapobiegać pleśnieniu siana. Można także spryskiwać siano kwasem propionowym, co zapobiega rozwojowi *Actinomyces*.

FARMAKOLOGICZNE

Postać ostra najczęściej ustępuje samoistnie po zaprzestaniu ekspozycji i nie wymaga dodatkowego leczenia. Przy szczególnie ciężkich objawach lub przejściu w postać podostrą stosuje się glikokortykosteroidy systemowe (sGKS): prednizon 0,5–1,0 mg/kg/d (do 60 mg/d) przez 2 tygodnie ze stopniową redukcją dawki po tym okresie w ciągu 4–6 tygodni z następczym odstawieniem leku. Nie ma skutecznej terapii postaci przewlekłej. W ciężkich i postępujących przypadkach podejmuje się próby leczenia GKS w dawce 40–60 mg prednizonu/dobę przez 4 tygodnie. Następnie stopniowo zmniejsza się dawkę leku do uzyskania dawki podtrzymującej (10 mg/dobę) [23]. Po 6 miesiącach terapii podtrzymującej wskazana jest ocena rezultatów terapii

(stan kliniczny, HRCT, DLCO) i na tej podstawie weryfikacja wskazań do dalszego leczenia.

ROKOWANIE I PRZEBIEG CHOROBY

AZPP wcześniej rozpoznane, szczególnie w postaci ostrej, rokuje dobrze, jeśli unika się narażenia na antygen. Należy podkreślić, że oprócz czasu i zaawansowania zmian [24] w momencie diagnozy oraz skuteczności eliminacji antygeny brak jest w AZPP jednoznacznych czynników rokowniczych. W przypadku długotrwałej ekspozycji i częstych epizodów rokowanie pogarsza się i pojawia się ryzyko rozwinięcia postaci przewlekłej. Postać przewlekła przechodząca w zwłóknienie płuc ma charakter postępujący i prowadzi do przewlekłej niewydolności oddechowej.

PODSUMOWANIE

1. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest grupą schorzeń o podłożu immunologicznym należąca do śródmiąższowych chorób płuc. Powodem AZPP ekspozycji przede wszystkim na organiczne pyły inhalacyjne
2. Wpływ na rozwój choroby mają czynniki klimatyczne i środowiskowe, stopień rozwoju rolnictwa i przemysłu, a także czynniki genetyczne. Najczęściej AZPP stwierdza się u rolników, pracowników przemysłu drzewnego, spożywczego, chemicznego, a także u hodowców zwierząt (głównie ptaków).
3. Obraz kliniczny jest niecharakterystyczny. Wyróżnia się postać ostrą, podostrą i przewlekłą. Główne objawy to duszność, także spoczynkowa i kaszel.
4. W diagnostyce podstawą jest stwierdzenie występowania/nasilania się objawów chorobowych w ekspozycji na antygen. W postawieniu diagnozy wykorzystuje się badania radiologiczne i czynnościowe płuc, obecność w krwi precypityn przeciwko podejrzanemu antygenowi.
5. Badania: BAL i biopsja są przydatne w diagnostyce przewlekłej postaci AZPP i w celu weryfikacji rozpoznania.
6. Wziewne próby prowokacyjne mogą pomóc w potwierdzeniu diagnozy. Ze względu na ich charakter powinny być wykonywane niezbyt często, tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach.
7. Leczenie polega przede wszystkim na unikaniu ekspozycji na antygen. W niektórych przypadkach zastosowanie mają glikokortykosteroidy systemowe.

PIŚMIENNICTWO

1. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):680-689.
2. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases; *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):967-972.
3. MeleniewskaMaciszewska A, Kuś J, Wesołowski S, et al. Występowanie alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych w Polsce w latach 1990-1994. *Pneumonol Alergol Pol.* 1997;65:205-10
4. Cano-Jiménez E, Rubal D, Pérez de Llano LA, et al. Farmer's lung disease: analysis of 75 cases. *Med Clin. (Barc)* 2017;149(10):429-435.

5. Blanchet MR, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(8):903-909.
6. Cano-Jiménez E, Acuña A, Botana MI, et al. Farmer's lung disease: a review. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(6):321-328.
7. Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis. What is it? What are the diagnosis criteria? Why do we care? *Arch Pathol Lab Med.* 2017;142:109-119
8. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis—insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):314-324.
9. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med.* 2004;116:662-8.
10. Wuyts W, Sterclova M., Vasakova M. Pitfalls in diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis; *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:490-498.
11. Morisset J, Johansson K, Jones K, et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an international modified Delphi survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;197:1036-1044.
12. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, and HP Study Group. Classification of Hypersensitivity Pneumonitis: A Hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149(2):161-6.
13. Cormier Y, Létourneau L, Racine G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up.; *Eur Respir J.* 2004;23:523-5.
14. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:44-55.
15. Yamasaki H, Ando M, Brazer W, Center DM, Cruikshank WW. Polarized type 1 cytokine profile in bronchoalveolar lavage T cells of patients with hypersensitivity pneumonitis. *J Immunol.* 1999;163:3516-23.
16. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:314-24
17. Silva CI, Churg A, Müller NL. HP: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:334-44.
18. Hewitt MG, Miller WT Jr., Reilly TJ, Simpson S. The relative frequencies of widespread ground-glass opacity: a retrospective cohort. *Eur J Radiol.* 2014;83:1970-6
19. Cordeiro CR, Jines JC, Alfaro T, Ferreira AJ. Bronchoalveolar lavage in occupational lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:504-13
20. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2014;9:e86716.
21. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, et al. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:862-9.
22. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol.* 2012;22:1672
23. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:3-5.
24. de Gracia J, Morell F, Bofill JM, et al. Time of exposure as a prognostic factor in avian hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med.* 1989;83:139-43.

25. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2015;25(4): 237-250
26. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, and HP Study Group. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):952-8

Scopus ID i wkład autora

Andrzej M. Fal - 0000-0002-9675-7942 ^{A-F}

Konflikt interesów

Autor deklaruje brak konfliktu interesów

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Andrzej M. Fal

Instytut Nauk Medycznych, UKSW, Warszawa, ul. Wóycickiego 5

e-mail: a.fal@uksw.edu.pl

Nadesłano: 07.02.2020

Zaakceptowano: 24.05.2020

A - Work concept and design, B - Data collection and analysis, C - Responsibility for statistical analysis, D - Writing the article, E - Critical review, F - Final approval of the article