

## Praca oryginalna

**Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych rozpoznane przy pomocy otwartej biopsji płuca w materiale Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc****Hypersensitivity pneumonitis recognised by open lung biopsy in patients of Institute of Tuberculosis and Lung Diseases.**

Jacek Grudny, Elżbieta Wiatr, Renata Langfort, Piotr Rudziński, Tadeusz Orłowski, Stefan Wesolowski, Iwona Bestry, Kazimierz Roszkowski-Śliż

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

**Summary:** Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis (HP) is made on the basis of a combination of clinical features connected with the exposition to organic dusts, radiographic abnormalities, lung function tests and immunological tests. Open lung biopsy (OLB) and histological examination is not necessary and is indicated mainly in chronic and subacute form of HP. In the chronic form of HP symptoms often do not show a temporal relationship with antigen exposure and errors occur especially if specific questions are not asked about exposure to antigen if HP.

The aim of this paper was to analyse whether OLB was necessary in all patients in whom HP was recognised just after this procedure.

Material included 21 patients in whom microscopic examination suggested HP among 258 pts in whom OLB was performed in the period of 1998-2003. There were 13 men and 8 women at the age of 18 to 65 years, mediana 42 years.

Results: We found 3 groups of pts. Group „+” included 9 exposed pts. They were asked and confirmed contact with birds, hay and 7 of them observed correlation between exposition and symptoms. The second Group „-“ included 7 pts who were asked about exposition and who answered in the negative. In all of them HRCT scans suggested HP. Restriction was below 70% of VC in 3 pts. The third Group „0” included 5 pts who were not asked about exposition and correlation with symptoms. Two from them lived in the rural area.

Conclusions: Open lung biopsy was not necessary for 6 patients in Group „+”, because then had enough symptoms to recognise HP. In 3 patients of Group „+” and in 5 of Group „0” OLB could be not necessary because specific anamnesis and additional examinations were not collected. OLB was necessary method for 7 patients in Group „-“

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72, 78-84****Key words:** HP, open lung biopsy

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) jest heterogennym zespołem chorobowym, rozwijającym się w odpowiedzi na inhalację cząstek organicznych u osób uprzednio uczulonych na te antygeny (1, 6, 9). Tylko niewielki odsetek osób narażonych na wdychanie pospolitych antygenów reaguje objawami, co świadczy o udziale indywidualnej skłonności w rozwoju choroby zależnej od systemu immunologicznego gospodarza (1, 9) i stanowi dodatkową trudność diagnostyczną.

Nie ma jednoznacznych wytycznych wymaganych do rozpoznania AZPP (1,8, 9, 12). Kluczowe znaczenie ma ustalenie związku między wystąpieniem objawów, a narażeniem na inhalacyjne antygeny środowiskowe (1, 9). Potwierdzenie podejrzenia AZPP stanowi badanie RTG płuc, a zwłaszcza tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (TKWR), które w fazie podostrej wykazuje śródprazikowe guzki, obszary matowej szyby, cechy mozaikowej perfuzji oraz objawy „pułapki powietrza” podczas wydechu, a w fazie przewlekłej charakteryzuje się

nieregularnymi zagęszczeniami podopłucnowymi w powiązaniu z zaburzeniami architektury płuc, nawet z obecnością obrazu „plastra miodu” (4)

Podobną rolę odgrywa obraz osadu z płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF). Limfocytoza w BALF >30% dla ex palaczy i nie palących oraz >20% dla palących jest jednym z kryteriów dodatkowych (6), przy czym Selman uważa, że ten odsetek powinien być większy od 40% (9). Dodatkowym elementem jest wykrycie precypityn w surowicy, reagujących in vitro z podejrzanym antygenem, przy czym wykrywa się je u około 60% chorych na AZPP zwłaszcza w ostrej fazie (12). Badania czynnościowe, typowo wykazują zmniejszenie objętości płuc, zmniejszenie wskaźnika dyfuzji gazów i hipoksemię (1, 10). Jeżeli w/w badania nie pozwalają ustalić rozpoznania i nie ma przeciwwskazań - należy wykonać biopsję otwartą płuca. Charakterystyczna triada histologicznych cech obejmuje: śródmiąższowe zapalenie płuc z obecnością nacieków okołoskrzelowych i okołoskrzelikowych

z komórek jednojądrowych (limfocyty, plazmocyty), obecność nie ulegających martwicy ziarniaków oraz włóknienie wewnątrzskrzelikowe lub organizujące się zapalenie płuc (OP) (3, 9, 10). Badanie to nie jest rekomendowane jako niezbędne dla potwierdzenia rozpoznania AZPP w przypadkach oczywistej zbieżności objawów i narażenia, natomiast może ono odegrać istotną rolę w przypadkach, gdzie sekwencja zdarzeń nie jest uchwytana, co ma miejsce w postaciach podostrej i przewlekłej AZPP. Charakteryzują się one podstępny początkiem dolegliwości oddechowych, często nieswoistymi objawami takimi jak złe samopoczucie, osłabienie, utrata masy ciała, czy stany podgorączkowe, których pacjent nie kojarzy z jakąkolwiek ekspozycją (3, 9, 11).

Celem tej pracy była analiza wskazań do otwartej biopsji płuca u chorych, u których dopiero po badaniu histologicznym wycinka płuca ustalono ostateczne rozpoznanie AZPP.

### **Material:**

W okresie od 1.01.1998 do 31.12.2003 wykonano otwartą biopsję płuca lub wideotorakoskopię u 258 pacjentów Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc z powodu choroby śródmiąższowej płuc. AZPP rozpoznano u 21 spośród tych chorych (8%). Wśród nich było 13 mężczyzn i 8 kobiet w wieku od 18 do 65 lat, mediana 42 lata. Część chorych była skierowana do Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy ze szpitali rejonowych bez przeprowadzonej wcześniej dokładniejszej diagnostyki pulmonologicznej. Przed zabiegiem wszyscy chorzy, z wyjątkiem jednego, mieli wykonane badanie TKWR, które było podstawą rozpoznania choroby śródmiąższowej oraz badanie spirometryczne. Wszyscy pacjenci byli kierowani na otwartą biopsję płuca z rozpoznaniem „zmian rozsianych w płucach”. Patolog oceniający materiał biopsyjny w większości przypadków nie dysponował danymi klinicznymi ani danymi na temat narażenia środowiskowego tych chorych.

Metoda: podstawą do histopatologicznego rozpoznania podostrej i przewlekłej postaci AZPP była obecność charakterystycznej triady histologicznych cech w pobranych biopsjach płuc: śródmiąższowego zapalenia płuc z obecnością nacieków okołoskrzelowych i okołoskrzelikowych z komórek jednojądrowych (limfocyty, plazmocyty), obecność nie

ulegających martwicy ziarniaków oraz włóknienia wewnątrzskrzelikowego lub organizującego się zapalenia płuc (OP) (3,5,10).

Retrospektywna analiza objawów klinicznych, ewentualnej obecności ekspozycji na antygeny organiczne, zmian radiologicznych i odchyłeń w badaniach czynnościowych płuc była wykonana po otrzymaniu wyniku badania histologicznego sugerującego AZPP.

### **Wyniki**

U wszystkich pacjentów stwierdzono elementy charakterystycznej triady histopatologicznej uprawniającej do rozpoznawania AZPP: u 20/21-śródmiąższowe zapalenie płuc z obecnością nacieków okołoskrzelowych i okołoskrzelikowych z komórek jednojądrowych (limfocyty, plazmocyty), u 20/21- obecność nie ulegających martwicy ziarniaków oraz u 17/21- włóknienie wewnątrzskrzelikowe lub organizujące się zapalenie płuc (OP). Dodatkowo u 6 chorych stwierdzono cechy nieswoistego śródmiąższowego zapalenia płuc (nonspecific interstitial pneumonitis-NSIP) (tab.I).

Tabela I. Patomorfologiczne cechy u 21 chorych na AZPP rozpoznanych przy pomocy otwartej biopsji płuca.

Table I. Patomorphological patterns in 21 patients with HP recognised by open lung biopsy

Inicjaly, płeć, wiek Initials, sex, age	Śródmiąższowe zapalenie płuc z naciekami oskrzelowymi Bronchiolo-centric cellular interstitial pneumonia	Ziarniaki Non-caseating granuloma	Włóknienie wewnątrzskrzelikowe /Intraluminal budding fibrosis	Organizujące się zapalenie płuc / Organizing pneumonia	Włóknienie płuc /Interstitial fibrosis
KJ-F-53	+	+	+	-	-
AU-F-56	+	+	-	-	+
MM-M-18	+	+	+	-	+
SzM-F-34	+	+	+	-	+
JM-M-22	+	+	-	+	+(NSIP)
CZ-F-57	+	+	-	-	+
TE-F-38	+	+	-	+	+(NSIP)
HM-M-49	+	+	-	+	+
MG-M-38	+	+	-	+	+(NSIP)
OH-M-63	-	+	+	+	+(NSIP)
AH-F-27	+	+	-	-	-
SS-M-42	+	+	+	+(DIP-like)	+
KS-M-36	+	+	+	-	+(NSIP)
RR-M-37	+	+	-	-	+(NSIP)
TB-F-55	+	+	-	+	+
BD-M-35	+	+	-	+	-
WK-M-53	+	+	-	+	+
CW-M-23	+	+	+	+	+
ZB-F-62	+	+	+	+	+
TM-M-47	+	-	+	+	+
KJ-M-65	+	+	+	+	-

Podczas retrospektywnej analizy ustalono, że wszyscy pacjenci mieli objawy przewlekłej choroby śródmiąższowej: duszność wysiłkową i kaszel. U 8 chorych wysłuchiowano trzeszczenia nad płucami (tab.II).

Uwzględniając dane z wywiadu dotyczące narażenia, wyróżniono 3 grupy chorych.

Do pierwszej (GRUPA+) zaliczono 9 chorych, w wywiadzie których zidentyfikowano konkretne źródła narażenia, jak gołębie, drób, kanarki, siano, insekty, a u 7 z nich uzyskano informację o zauważalnym związku między narażeniem i objawami. U czworga chorych z tej grupy wcześniej rozpoznano AZPP ale zostali oni skierowani na otwartą biopsję płuca z powodu utrzymujących się objawów choroby pomimo leczenia kortykosterydami i ograniczenia kontaktu z alergenami. U dwóch kolejnych chorych, obraz TKWR był sugestywny w kierunku AZPP, badanie spirometryczne wykazało zaburzenia restrykcyjne ale zebrane dane uznano za niewystarczające do ustalenia rozpoznania. Wynik testu precypitacyjnego wykonanego po biopsji otwartej był dodatni. Natomiast u następnych dwojga chorych, poza obecnością związku między narażeniem i objawami, nie stwierdzano zaburzeń czynnościowych, a w obrazie TKWR stwierdzano tylko obraz matowej szyby bez dodatkowych komponentów charakterystycznych dla AZPP. Poza tym wyniki testów precypitacyjnych z typowymi antygenami były: ujemny u jednej chorej i dodatni u drugiego chorego, (przy czym wykryto precypityny przeciw antygenom ptasim i płuca rolnika, podczas gdy chory był narażony na białka insektów, czego nie udało się potwierdzić z powodu braku odpowiedniego antygeny). Nie wykonano u nich BAL. U ostatniego chorego z tej grupy, z dodatnim wywiadem, wyraźnymi zaburzeniami restrykcyjnymi nie dysponowano obrazem TKWR i nie wykonano testów precypitacyjnych. Tak więc u 6 chorych dysponowano wszystkimi danymi wystarczającymi do rozpoznania AZPP i nie potrzebnie wykonywano u nich biopsję płuca. U trójga pozostałych chorych (przyp. 5, 6, 9) wykonanie BAL i testów precypitacyjnych z odpowiednimi antygenami prawdopodobnie też pozwoliłoby uniknąć biopsji płuca.

Do drugiej grupy (GRUPA „-”) zaliczono 7 chorych, którzy byli pytani o narażenia środowiskowe i odpowiedzieli negatywnie. U wszystkich chorych w tej grupie obraz TKWR wykazywał co najmniej 2 spośród trzech charakterystycznych cech (obszary mleczonej szyby w połączeniu z obecnością guzków śródprazikowych lub pułapki powietrza) sugerując AZPP. Zaburzenia restrykcyjne ze zmniejszeniem VC poniżej 70% w.n. stwierdzono u 3 chorych.

U dwóch chorych z zaburzeniami obturacyjnymi wykonano BAL: wynik jednego był niekonkluzywny, a u drugiego chorego limfocytoza wynosiła 27%. Test precypitacyjny przed biopsją wykonano u 4 chorych: u dwóch wynik był dodatni (przy czym dotyczyło to dwóch chorych z zaburzeniami obturacyjnymi), a u 2-był ujemny. Po biopsji płuca obecność precypityn reagujących z antygenami ptasimi lub antygenem płuca rolnika wykryto u dalszych 2 chorych. Żaden z tych chorych nie spełniał wszystkich kryteriów rozpoznania AZPP bez biopsji płuca, przede wszystkim z powodu zdecydowanie negatywnego wywiadu.

Do trzeciej grupy (GRUPA 0) zaliczono 5 chorych, w tym 2 mieszkańców wsi, o czym świadczyły adresy zamieszkania, w wywiadzie których chorych nie znaleziono informacji o próbie ustalenia rodzaju narażenia albo jego związku z objawami choroby. Obraz radiologiczny sugerował AZPP (obszary matowej szyby i guzki) u 2 chorych, a u 3 chorych przemawiał za włóknieniem. U 3 chorych wykazano zaburzenia restrykcyjne, u 1 – wynik badania czynnościowego był prawidłowy, a u 1 z obrazem włóknienia płuc w badaniu RTG – wynik był niedostępny (badanie nie wykonane?). U 4 chorych nie wykonano testu precypitacyjnego przed zabiegiem. U dwóch chorych z tej podgrupy, przed zabiegiem wykonano BAL wykrywając znaczą limfocytozę > 70% ze stosunkiem CD4/CD8 1,5 i 2,4. U 1 z tych chorych wynik testu precypitacyjnego po biopsji płuca był dodatni, u drugiego chorego testu nie wykonano. W tej grupie dane są najbardziej niekompletne. Wydaje się, że uzupełnienie przede wszystkim wywiadu ale także wykonanie testów precypitacyjnych i BAL pozwoliłoby uniknąć biopsji płuca u większości z nich. (tab. III)

Tabela III. Ocena wskazań do biopsji wśród 21 chorych na AZPP

Table III Indications to open lung biopsy in patients with interstitial lung diseases finally recognised as hypersensitivity pneumonitis

Grupa-liczba chorych/ Number of pts	Brak wskazań/ without indications	Wskazania warunkowe/ relative indications	Aktualne wskazania/ actual indications
GRUPA „+” =9	6	3	0
GRUPA „-” =7			7
GRUPA „0” =5		5	
Razem =21	6	8	7

Tabela II. Objawy podmiotowe i przedmiotowe, ekspozycja, zmiany radiologiczne i odchylenia w badaniach czynnościowych u 21 pacjentów z AZPP rozpoznanych przy pomocy otwartej biopsji płuca.

Table II. Clinical characteristics

Nr przyp /Case	Inicjały, płeć, wiek /Initials, sex, age	Objawy kliniczne /Clinical symptoms	Wywiad History	TKWR HRCT	Badania czynnościowe PFT	Precypityny Precipitins	BAL
1	KJ-F-53*	K, T	+	1,2,4	R3	+	-
2	AU-F-56*	K, D	+	1,2,3,4	R3	+	Limf 48%
3	MM-M-18*	K, D	+	1,2,3	R3	+	Limf 53% CD4/CD8= 1
4	SzM-F-34*	K, D, T	+	1,2,3,4	R3	+	-
5	MG-M-38	D	+	2	Norm	(-)	-
6	OH-M-63	K, D	+	NW	R3	NW	-
7	AH-F-27	K, D	+	1,2,4	R3	+ po OBP /after OLB	-
8	SS-M-42	K, D	+	1,2,4	R3	+ po OBP /after OLB	-
9	TM-M-47	K, D	+	2,	Norm	+ po OBP /after OLB	-
10	JM-M-22	K, D	(-)	1,2	R2	+ po OBP /after OLB	-
11	KJ-M-65	K, D, T	(-)	1,2	Ob	+	niediagno- styczny
12	CW-M-23	K, D	(-)	1,2,	R1	(-)	-
13	KS-M-36	D	(-)	1, 2, 5	R3	(-)	-
14	RR-M-37	K, D, T	(-)	2,3	Ob	+	Limf 27%
15	BD-M-35	D, T	(-)	2,3,	R3	+ po OBP /after OLB	
16	WK-M-53	K, D, T	(-)	2,3,5	R3	NW	-
17	TB-F-55	D, T	0	2,4	Norm	+ po OBP /after OLB	Limf 70% CD4/CD8= 2,4
18	ZB-F-62	K, D, T	0	2,4	R3	NW	-
19	CZ-F-57	D	0	4	NW	NW	-
20	TE-F-38	D	0	1,2	R3	NW	Limf 70% CD4/CD8= 1,5
21	HM-M-49	D	0	1,2	R3	(-)	-

Legenda

\* – AZPP rozpoznane przed biopsją/HP recognized before OLB

Objawy: K – kaszel/cough, D – duszność/dyspnea, T – trzeszczenia/crecipitations

Wywiad: (+) – pytany potwierdza ekspozycję / confirmation of exposition, (-) – pytany neguje ekspozycję / asked but denied exposition, 0 – nie pytany / not asked about exposition

HRCT : 1) guzki/ nodular opacities, 2) obszary „matowej szyby”/ areas of ground glass attenuation, 3) pułapka powietrznej/ air trapping, 4) włóknienie/ fibrosis, 5) powiększenie węzłów chłonnych / enlarge lymph nodes

PFT ? badania czynnościowe płuc/ pulmonary function tests : R) restrykcja/ restriction 1) VC=80-90%, 2) VC<80%, 3) VC<70%, Ob) obturacja/ obturation

NW – nie wykonano / not done

## Omówienie wyników

AZPP należy do dużej grupy chorób śródmiąższowych o nieswoistych objawach rozwijających się w odpowiednich okolicznościach. Mimo, że zespół ten charakteryzuje się znanymi objawami radiologicznymi, obecnością precypityn skierowanych przeciw organicznym antygenom, obecnością limfocytarnego zapalenia pęcherzyków i/ lub ziarniniakową reakcją w miąższu płuc (3,6), to pojedynczo, żaden z w/w elementów diagnostycznych nie uprawnia do rozpoznania AZPP. Diagnoza AZPP opiera się na konstelacji wielu elementów diagnostycznych, wśród których najistotniejsze są: obecność ekspozycji na antygeny organiczne, charakterystyczne objawy kliniczne, zaburzenia czynności płuc i zmiany radiologiczne (3, 6, 8,). Mimo znanych zasad rozpoznawania AZPP, stanowi ono problem nie tylko w Polsce. Niski wskaźnik podejrzewania (low index of suspicion) AZPP połączony z bardzo podobnymi objawami klinicznymi, radiologicznymi i czynnościowymi występującymi w innych chorobach śródmiąższowych, jest najczęstszą przyczyną pomijania AZPP w diagnostyce różnicowej. European Economic Community Working Part przeprowadził w 7 europejskich krajach badanie obejmujące epidemiologów i klinicystów: wysłano standardowe historie chorych do lekarzy, którzy zajmowali się kwalifikowaniem kart zgonu z powodu chorób płuc. Większość z nich kwalifikowało „chorobę płuca rolnika” jako choroba śródmiąższowa. Odsetek lekarzy którzy rozpoznali „płuco rolnika” wahał się od 0 do 70%; ogólny wskaźnik poprawnych rozpoznań wynosił około 26% (8).

Podstawą rozpoznania AZPP jest szczegółowy wywiad dotyczący objawów klinicznych choroby z oceną czynników narażenia występujących w otoczeniu chorego. W naszym materiale wywiad zbierany od chorych był najsłabszym punktem postępowania diagnostycznego: w dokumentacji 5 chorych brak wzmianki, że pytano ich o narażenie i okoliczności występowania dolegliwości. Nawet mieszkańcy wsi (czynni rolnicy) nie byli pytani o narażenie środowiskowe, podczas gdy wiadomo, że najefektywniejsza diagnostyka AZPP zależy od stopnia prawdopodobieństwa wystąpienia tej choroby np. u rolnika zgłaszającego nawracające, czy nasilające się objawy ze strony układu oddechowego, u którego w badaniu przedmiotowym stwierdza się trzeszczenia i wynik testu precypitacyjnego jest dodatni-prawdopodobieństwo AZPP wynosi 81% (6). Należy jednak pamiętać, że AZPP nie jest jedyną przyczyną choroby śródmiąższowej u rolników (11).

Siedmioro chorych zaliczono do grupy, którzy pytani – negowali narażenie. AZPP kojarzone jest przede wszystkim z mieszkańcami wsi. W wywiadzie osób z miasta nie uwzględnia się pytań o obecność gołębi w pobliżu miejsca zamieszkania, czy o rodzaj wypoczynku (prace na działce, pomoc w pracach polowych). Należy też podkreślić, że pacjent narażony na ekspozycję antygeny o niskim stężeniu (co może wywołać przewlekłą postać AZPP) może nie kojarzyć podstępnie pojawiających się symptomów choroby z potencjalnym narażeniem. W wielu przypadkach wywołujący chorobę antygen może być trudny do zidentyfikowania lub nigdy nie być zidentyfikowany. Istnieją doniesienia o sprowokowaniu alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych przez niezwykle ekspozycje np. pierze w poduszkach lub ozdoby z piór (9).

Badanie radiologiczne klatki piersiowej, a zwłaszcza TKWR, będące podstawą oceny rozsiażonych zmian w płucach często wykazuje zmiany charakterystyczne ale nie swoiste dla AZPP. Pojedyncze nieprawidłowe elementy w obrazie TKWR płuc (jak guzki śródplacikowe, obszar matowej szyby, czy pułapka powietrza) są nieswoiste ale kombinacja tych elementów włącznie z odpowiednią dystrybucją zmian pozwalają zawęzić spektrum podejrzanych chorób a doświadczony radiolog może zasugerować poprawne rozpoznanie (4) (wg niektórych autorów obecność licznych, nieostro ograniczonych guzków z obszarami matowej szyby jest patognomoniczny dla podostrej fazy AZPP (3, 4). W naszym materiale sugestywny obraz TKWR wykazywało 6/9 chorych z GRUPY+ popierając rozpoznanie kliniczne. W GRUPIE „-” obraz TKWR był sugestywny u wszystkich chorych, co jednak przy negatywnym wywiadzie nie mogło przesądzać o rozpoznaniu. W GRUPIE „0” obraz radiologiczny płuc wskazywał na AZPP tylko w 2 przypadkach, co przy brakach w wywiadzie nie miało dużego znaczenia

Kolejnym komponentem rozpoznania AZPP jest skład komórkowy płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL). Wśród naszych chorych badanie wykonano tylko u 6 chorych (w tym u 1 chorego wynik był niekonkluzywny). U 5 pozostałych chorych limfocytoza wahała się od 27 do 70%. U dwojga z tych chorych w grupie „0”, obliczony stosunek CD4:CD8 wynosił 1,5 i 2,4. Wyniki te przemawiają za rozpoznaniem AZPP, przy czym właśnie te osoby nie były pytane o narażenie. Izolowany wynik badania osadu z BALF nie może rozstrzygać o rozpoznaniu, ponieważ limfocytoza nie jest swoista dla AZPP, natomiast może być cennym jego uzupełnieniem.

Oznaczanie precypityn w surowicy również odgrywa pomocniczą rolę w diagnostyce. Precypityny wykrywa się głównie w ostrej postaci choroby. Bardzo istotne jest wykonanie testu z podejrzanym antygenem u chorych z dodatnim wywiadem. Wśród naszych chorych wykonano je przed biopsją tylko u połowy, wykrywając precypityny u 6 chorych. Natomiast po sugestii patomorfologicznej obecność precypityn wykryto u dalszych 6 chorych.

Bardzo istotnym etapem diagnostycznym jest interpretacja wyników badań. Dziewięcioro naszych chorych spełniało podstawowe kryterium diagnostyczne (obecność objawów i źródła narażenia). Mimo to czworo z ustalonym rozpoznaniem na podstawie kompletu badań zakwalifikowano do biopsji płuca ponieważ pomimo unikania narażenia środowiskowego oraz zastosowanej kortykoterapii obserwowano postęp choroby. Tymczasem utrzymywanie się, a nawet nasilanie się objawów klinicznych, zmian radiologicznych oraz zaburzeń czynnościowych, aż do objawów niewydolności oddechowej są opisywane w piśmiennictwie. Dotyczy to szczególnie chorych narażonych na białka ptasie, które są trudniejsze do usunięcia ze środowiska – dłużej się w nim utrzymują. Natomiast sama choroba hodowcy ptaków jest oporniejsza na kortykoterapię- często nie odpowiadając na nią, czym przypomina samoistne włóknienie płuc (11). U dalszych dwojga chorych, mimo kompletu danych przemawiających za rozpoznaniem AZPP uznano je za niewystarczające. U tych sześciorga chorych popełniając błędy w interpretacji wyników nie potrzebnie zakwalifikowano ich do biopsji płuca.

W pewnych przypadkach rozpoznanie należy ustalić metodą histopatologiczną. Dotyczy to zwykle przewlekłych postaci AZPP, których rozpoznanie zazwyczaj wymaga chirurgicznej biopsji płuca (9, 11). W naszym materiale siedmioro chorych z GRUPY „-”, którzy zdecydowanie negowali narażenie i nie zaobserwowali konkretnych okoliczności występowania dolegliwości, biopsja płuca była potrzebna. Natomiast pięcioro chorych z GRUPY „0” i troje z GRUPY „+” mogło prawdopodobnie uniknąć zabiegu po uzupełnieniu wywiadu i badań nieinwazyjnych.

Wynik biopsji płuca wykonywanej u pacjentów ze zmianami rozsianymi bez uwzględniania AZPP w diagnostyce różnicowej w podstawowych procedurach diagnostycznych często bywa zaskoczeniem. Dopiero retrospektywna analiza wywiadu i wyników innych badań pozwala docenić rolę badania histologicznego (11). Dwanaścioro naszych

pacjentów potwierdza tezę, że badanie histopatologiczne płuca jest bardzo ważnym elementem diagnostyki AZPP, ponieważ obraz histologiczny sugerujący to rozpoznanie był odzwierciedleniem narażenia na czynniki alergiczne, mimo braku dowodów z wywiadu. Niestety triada histologicznych cech nie zawsze jest obecna w komplecie a obrazy patologiczne mogą się zmieniać wraz z okresem choroby (3). Klasyczne źle uformowane ziarniniaki bywają widoczne w mniej niż 50% przypadków postaci przewlekłych. Podobnie często spotyka się komórki olbrzymie jak również piankowate makrofagi i cechy OP osobno lub w połączeniu z innymi cechami (11). W naszej grupie chorych, typowe ziarniniaki i śródmiąższowe zapalenie płuc były obecne u prawie wszystkich chorych. Ostatnio częściej do histologicznego spektrum AZPP dodawane są również cechy NSIP, a Vourlekis i wsp. opisali grupę chorych na AZPP, gdzie NSIP było dominującym utkaniem (13). U 6 naszych pacjentów znaleziono również cechy NSIP.

Należy podkreślić, że histologiczne zmiany nie są patognomoniczne i mogą stanowić jedynie uzupełnienie dla przesłanek klinicznych i radiologicznych (1,3,6,7,8). Z drugiej strony biopsja płuca pozwala lepiej oceniać prognozowanie. Tak więc tendencja „otwierać czy nie otwierać” przybiera kierunek „otwierać” (9).

W tej pracy zależność pomiędzy badaniem mikroskopowym i objawami klinicznymi z uwzględnieniem wyników badań radiologicznych była oceniona po histologicznej sugestii rozpoznania AZPP. U większości chorych nie ustalono ewentualnej ekspozycji. Wiadomo, że czas między uczuleniem na inhalowany antygen a klinicznym początkiem choroby jest nieznanym i może wynosić od kilku miesięcy do lat po ekspozycji. Mimo to, AZPP powinno być podejrzewane w przypadkach śródmiąższowej choroby płuc, nawet jeśli nieobecny jest wyraźny kontakt z organicznym alergenem (6, 8, 9).

#### **Wnioski:**

1. Jeżeli z wywiadu wynika związek między typowymi objawami a uchwytnym narażeniem, obecne są charakterystyczne zmiany w obrazie TKWR oraz zaburzenia restrykcyjne w badaniach czynnościowych układu oddechowego, to nie ma wskazań do potwierdzania rozpoznania AZPP za pomocą biopsji płuca.
2. U wszystkich chorych z objawami choroby śródmiąższowej należy dokładnie zebrać wywiad z uwzględnieniem narażenia i wykonać komplet badań uwzględniających także AZPP,

które mogą spowodować uniknięcie biopsji otwartej.

3. U chorych u których wyniki zaleconych badań nieinwazyjnych nie pozwalają rozpoznać AZPP konieczna jest otwarta biopsja dla wykluczenia innych przyczyn choroby śródmiąższowej.

## Piśmiennictwo

1. Bourke S.J., Dalphin J.C., Boyd G: Hypersensitivity pneumonitis: current concepts, *Eur Respir J*, 2001, 18, suppl.32, 81-92s
2. Cormier Y., Letourneau L., Racine G.: Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-years follow-up, *Eur Respir J*, 2004, 23, 523-25
3. Glazer C.S., Rose C.S., Lynch D.A.: Clinical and radiological manifestations of hypersensitivity pneumonitis, *J Thoracic Imaging*, 2002, 17,261-272
4. Hrtman T.E.: The HRCT features of extrinsic allergic alveolitis, *Sem Respir Crit Care Med.*, 2003, 24,419-25
5. Hayakawa H., Shirai M., Sato A. i wsp.: Clinicopathological features of chronic HP, *Respirology*, 2002,7,359-64
6. Lacasse Y. Selman M., Costabel U. i wsp.: Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis *AJRCCM*, 2003, 168, 952-58
7. Matar L.D., Mc Adams A.P., Sporn T.A.: Hypersensitivity pneumonitis. *AJR* 2000,174,1061-1066
8. Schuyler M., Cormier Y.: The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis, *Chest*, 1997, 111,534-36
9. Selman M.: Hypersensitivity pneumonitis w: Schwarz M.I. King, T.E. Jr: *Interstitial lung diseases*, B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 2003, 452-484
10. Travis W.D., Colby T.V., Koss M.N. i wsp.: Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract, ARP and AFIP, Washington, 2002, 115-123
11. Zacharisen MC, Schlueter D.P., Viswanath P.K., Fiuk J.N.: The long-term outcome in acute, subacute and chronic form of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis, *Ann Allergy Asthma Immunology*, 2002, 88, 175-182
12. Zacharisen M: Idiopathic interstitial pneumonia: are we missing hypersensitivity pneumonitis? *Ann Allergy, Asthma, Immunol*, 2002,88, 4-6
13. Vourlekis J.S., Schwarz M.I., Cool C.D. I wsp.: Non-specific interstitial pneumonia as a sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis *A J Med*, 2002, 112, 490-93

Wpłynęła: 9.04.2004 r.

Adres: III Klinika, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa