

# 73-letnia kobieta z postępującą dusznością

**73**-letnią kobietę skierowano do szpitala w celu diagnostyki postępującej duszności, która w ostatnim roku stopniowo się nasilała. Początkowo objawy były łagodne i pojawiały się podczas umiarkowanego wysiłku. Ostatnio jednak nawet przy minimalnym wysiłku występowała ciężka duszność. Przejsie 3-6 m powodowało tak nasilone objawy, że kobieta musiała się zatrzymać. Pacjentka zgłosiła w wywiadzie również suchy kaszel z okresowym odkrztuszaniem śluzowej płwociny. Przed hospitalizacją wstępnie rozpoznano astmę oskrzelową. Rozpoznanie to ustalono bez wykonania obiektywnych testów, a zastosowane w terapii leki rozkurczające oskrzela były nieskuteczne.

W ostatnim roku pacjentka schudła 13,5 kg, choć się nie odchudzała. Negowała występowanie bólu w klatce piersiowej, *orthopnoe* i napadowej nocnej duszności. W wywiadzie podała trzy paczki palenia papierosów przed ok. 50 laty.

W dokumentacji medycznej odnotowano nadciśnienie tętnicze, refluks żołądkowo-przełykowy, hiperlipidemię i niedoczynność tarczycy. Pacjentka stosuje następujące leki: diltiazem, klopidogrel, losartan, lewotyrosynę, furosemid, sertralinę i omeprazol. Wywiad rodzinny w kierunku chorób układu oddechowego był ujemny. Kobieta pracowała wcześniej jako projektant terenów zielonych.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono, że pacjentka jest wychudzona i występują u niej objawy umiarkowanej duszności w spoczynku. Ciśnienie tętnicze wynosiło 110/60 mmHg, a częstość akcji serca 76 uderzeń/min – obie wartości mieściły się w zakresie normy. Częstość oddechów wynosiła 24/min, a saturacja krwi tlenem mierzona pulsoksymetrem w czasie oddychania

powietrzem atmosferycznym – 82%. Osłuchiwanie serca wykazało jego rytmiczną akcję, tony były czyste, bez szmerów i odgłosu tarcia osierdzia, nie zaobserwowano też przepełnienia żył szyjnych. Osłuchowo nad płucami stwierdzono suche trzeszczenia w fazie wdechu zlokalizowane w dolnych polach płucnych oraz delikatne świsty w czasie wydechu. Wydech nie był wydłużony. Zaobserwowano palce pałeczkowate, nie odnotowano natomiast sinicy ani obrzęków kończyn. Stężenie hemoglobiny wyniosło 15,4 g/dl (w nawiasach podano wartości referencyjne dla laboratorium wykonującego oznaczenia: 12,0-15,5 g/dl), liczba leukocytów  $8,7 \times 10^9$  ( $3,5-10,5 \times 10^9$ ), a odsetek eozynofiliów 4,9% (0,8-7,2%). W badaniu elektrokardiograficznym stwierdzono rytm zatokowy miarowy. Badanie gazometryczne krwi tętniczej wykonane podczas oddychania powietrzem atmosferycznym ujawniło hipoksemię znacznego stopnia ( $\text{PaO}_2 = 42$  mmHg) przy prawidłowym ciśnieniu parcjalnym  $\text{CO}_2$  i pH. Gradient pęcherzykowo-tętniczy był istotnie zwiększony i wynosił 64 mmHg. Testy czynnościowe płuc wykazały zmniejszoną pojemność życiową (VC – *vital capacity*), natężoną pojemność życiową (FVC – *forced vital capacity*) i natężoną objętość wydechową pierwszosekundową ( $\text{FEV}_1$  – *forced expiratory volume in the first second*) przy prawidłowym wskaźniku  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ , co sugerowało zaburzenia restrykcyjne. Pacjentka nie była w stanie wykonać czynności potrzebnych do oznaczenia całkowitej pojemności płuc. Pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO – *diffusing capacity for carbon monoxide*) była ciężko upośledzona i wynosiła 27% wartości należnej. Badanie RTG klatki piersiowej wykazało obustronne mieszane pęcherzykowo-śródmiąższowe zaciemnienia, złasz-

John E. Moss, MD,<sup>1</sup> Michael J. Maniaci, MD,<sup>1</sup> Margaret M. Johnson, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mayo School of Graduate Medical Education, Mayo Clinic Florida, Jacksonville, Florida, USA

<sup>2</sup> Mayo Clinic Florida, Jacksonville, Florida, USA

73-Year-Old Woman With Progressive Shortness of Breath  
Mayo Clin 2010;85(1):95-98

Tłum. dr n. med. Izabela Kupryś-Lipińska

cza w dolnych polach płucnych. Sylwetka serca i naczynia płucne były niezmienione.

### 1. Które rozpoznanie z niżej podanych jest najbardziej prawdopodobne?

- Przewlekła niewydolność serca
- Zarostowe zapalenie oskrzelików
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- Śródmiąższowa choroba płuc
- Ostre eozynofilowe zapalenie płuc

Przewlekła niewydolność serca objawia się narastającą dusznością i hipokseją, a w badaniach czynnościowych płuc mogą występować zaburzenia restrykcyjne. Nie stwierdzono jednak innych objawów w wywiadzie i nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, takich jak *orthopnoe*, napadowa nocna duszność, przepełnienie żył szyjnych, dodatkowe szmery nad sercem i obrzęki obwodowe, które mogłyby potwierdzać rozpoznanie przewlekłej niewydolności serca. Pałeczkowatość palców u pacjentów z niewydolnością serca występuje rzadko. W przebiegu przewlekłej niewydolności serca w badaniu RTG mogą być widoczne zagęszczenia pęcherzykowo-śródmiąższowe, ale zwykle stwierdza się też kardiomegalię i płyn w jamie opłucnowej. Zarówno zarostowe zapalenie oskrzelików, jak i przewlekła obturacyjna choroba płuc zazwyczaj objawiają się postępującą dusznością i niskimi wartościami DLCO, jak u opisywanej pacjentki, ale w obu przypadkach typowe są zmiany obturacyjne, a nie restrykcyjne. W związku z tym oba rozpoznania są mało prawdopodobne. Śródmiąższowa choroba płuc obejmuje wiele jednostek chorobowych, które objawiają się narastającą dusznością i suchym kaszlem. W badaniu przedmiotowym stwierdza się obustronne suche rżenia i pałeczkowatość palców jako wynik przewlekłej hipoksji. W badaniach obrazowych klatki piersiowej uwidaczniają się zwykle obustronne śródmiąższowe nacieki płuc. W chorobie śródmiąższowej płuc występują restrykcyjne zaburzenia wentylacji obserwowane w badaniach czynnościowych i zaburzenia gazometryczne pod postacią ciężkiej hipoksji oraz wzrostu gradientu pęcherzykowo-tętniczego. Na podstawie obecnej w wywiadzie narastającej duszności, stwierdzonych w badaniu przedmiotowym suchych rżeń i pałeczkowatości palców oraz wyników badań czynnościowych płuc wskazujących na zaburzenia restrykcyjne i zmniejszone DLCO, a także widocznych nacieków płuc można stwierdzić, że najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem jest choroba śródmiąższowa płuc. Ostre eozynofilowe zapalenie płuc również może powodować zaburzenia restrykcyjne w badaniu czynnościowym płuc i zmiany radiologiczne podobne do opisywanych w badaniu u pacjentki, której przypadek jest omawiany. Choroba ta przebiega jednak z gorączką, dusznością i kaszlem, które ustępują przed wpływem 3 tygodni.

Choroba śródmiąższowa płuc może mieć wiele przyczyn, dlatego zaplanowano dalsze badania w celu potwierdzenia rozpoznania i lepszego scharakteryzowania procesu chorobowego.

### 2. Które z badań jest najodpowiedniejsze u tej pacjentki?

- Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT – *high-resolution computed tomography*) płuc
- Przekłatkowa echokardiografia
- Scyntygrafia wentylacyjna i perfuzyjna płuc
- Powtórzenie testów czynnościowych płuc z wykonaniem testu prowokacji z metacholiną
- Oznaczenie czynnika reumatoidalnego (RF – *rheumatoid factor*) w surowicy

Wysokorozdzielcza tomografia komputerowa klatki piersiowej jest pomocna w ocenie nasilenia zmian w chorobie śródmiąższowej płuc i w ustaleniu swobodnego rozpoznania. Charakterystyczne zmiany w HRCT w połączeniu z potwierdzającym je wywiadem wskazują na idiopatyczne zwłóknienie płuc, które zwykle rozwija się w wyniku zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc, co można wykazać, wykonując otwartą biopsję płuca.<sup>1,2</sup> HRCT wykorzystuje się też do naprowadzania igły biopsyjnej na najbardziej zaawansowane zmiany. Przekłatkowa echokardiografia jest pomocna w ocenie dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej komór serca oraz wad zastawek prowadzących do duszności. Objawy występujące u pacjentki i badanie nie potwierdzały jednoznacznie dysfunkcji lewej komory jako przyczyny duszności. Przekłatkową echokardiografię wykorzystuje się też w diagnostyce wtórnego nadciśnienia płucnego pojawiającego się w wyniku przewlekłej hipoksji, ale badanie to nie jest pomocne w diagnostyce pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc. Scyntygrafia wentylacyjna i perfuzyjna płuc jest najużyteczniejsza w diagnostyce ostrej i przewlekłej żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej, ale nie jest wskazana do oceny u pacjentów z podejrzeniem choroby śródmiąższowej płuc. Test prowokacyjny z metacholiną wykonuje się w celu wykazania nieswoistej nadreaktywności oskrzeli. Badanie to powszechnie wykorzystuje się w diagnostyce astmy oskrzelowej. U opisywanej pacjentki wyniki badania przedmiotowego układu oddechowego i radiologicznego oraz testów czynnościowych płuc nie wskazują na astmę, zatem wykonywanie testu prowokacji z metacholiną jest bezzasadne. Obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy jest wskaźnikiem reumatoidalnego zapalenia stawów. Wiąże się ono z chorobą śródmiąższową płuc, a choroby płuc wynikające z reumatoidalnego zapalenia stawów mogą poprzedzać pojawienie się objawów zapalenia stawów. Czynnikiem reumatoidalnym nie jest jednak swoistym wskaźnikiem reumatoidalnego zapalenia stawów i jego zwiększone miano nie potwierdza związku choroby płuc z tym powikłaniem.

U pacjentki w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości widoczne są obustronne rozlane zaciemnienia o typie mleczonej szyby i nasilone smugowate zmiany śródmiąższowe u podstawy płuc. Dalszy szczegółowy wywiad ujawnił ekspozycję na ptaki. Przez ostatnie 40 lat pacjentka hodowała w domu i na zewnątrz różne gatunki ptaków, m.in. papużki i gołębie. W ciągu ostatnich 3 lat jej ekspozycja na antygeny ptaków zwiększyła się, ponieważ przeniosła kilka ptaków do pokoju dziennego z innych części domu i z zewnątrz. Te dane z wywiadu w połączeniu z objawami kli-

nicznymi wskazują na alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP), inaczej nazywane zapaleniem płuc z nadwrażliwości (HP – *hypersensitivity pneumonia*), alergicznym zapaleniem płuc lub zewnątrzpochodnym alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych. Jest to choroba zapalna płuc związana z reakcją immunologiczną. Może się rozwinąć w wyniku ekspozycji na różne organiczne antygeny, jednak najczęściej u jej podłoża leży ekspozycja na antygeny ptaków.

### 3. Który test diagnostyczny byłby najbardziej pomocny w potwierdzeniu rozpoznania alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych?

- Oznaczenie miana przeciwciał IgG w surowicy i ich podklas
- Analiza popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych (BAL – *bronchoalveolar lavage*) z biopsją płuca
- Badanie ogólne moczu
- Oznaczenie miana przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA – *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)
- Oznaczenie miana przeciwciał IgE w surowicy

U pacjentów z alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych miano przeciwciał precypitujących antygen w surowicy jest zwykle zwiększone. Przeciwciała te należą głównie do jednej z podklas IgG, ale mogą też zaliczać się do klasy IgA lub IgM. Obecność precypitujących przeciwciał nie jest swoista dla choroby, ponieważ można je stwierdzić w surowicy osób narażonych na antygeny, ale zdrowych.<sup>3</sup> Z powodu ograniczenia testowanych w panelu przeciwciał i braku standaryzacji niewykazanie precypitujących przeciwciał w surowicy nie wyklucza alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych. Dla choroby charakterystyczna jest zwiększona liczba komórek w BAL z wyraźną limfocytozą.<sup>4</sup> W typowym AZPP stosunek CD4<sup>+</sup> do CD8<sup>+</sup> wynosi <1%.<sup>5</sup> Jeśli objawy kliniczne jednoznacznie potwierdzają rozpoznanie, badanie patomorfologiczne tkanki nie jest konieczne. Patomorfologiczną cechą alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych jest obecność małych, słabo uformowanych ziarniniaków, które występują z olbrzymimi wielojądrowymi komórkami wokół oskrzelików oddechowych i końcowych. Zwykle nie stwierdza się dobrze uformowanych ziarniniaków. Może być natomiast widoczne plamiste nacieczenie ścian pęcherzyków płucnych jednojądrowymi komórkami. Badanie biopsyjne pomaga w różnicowaniu AZPP z innymi rozsianymi chorobami tego narządu, jednak różnicowanie z nieswoistymi śródmiąższowymi zapaleniami płuc może być trudne. W przeciwieństwie do chorób naczyń, które mogą zajmować płuca i nerki, objawy alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych ograniczają się tylko do tego narządu, dlatego badanie ogólne moczu nie ujawni żadnych nieprawidłowości. W chorobie tej nie występuje zapalenie naczyń, w związku z czym w jej przebiegu nie obserwuje się zwiększenia miana ANCA. Jako że alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych to choroba o podłożu immunologicznym, związana z tworzeniem kompleksów immunologicznych i odpowiedzią komórkową, nie należy do powikłań atopowych, a jej mechanizm nie jest związany ze zwiększonym mianem IgE.

U pacjentki wykonano bronchoskopię. W drogach oddechowych nie stwierdzono istotnych zmian. Wyniki badania cytologicznego popłuczyn w kierunku chorób nowotworowych były negatywne. Badanie biopsji uzyskanego drogą przezoskrzelową ujawniło pogrubienie ścian pęcherzyków płucnych i rozproszone komórki olbrzymie, nie stwierdzono natomiast rozrostu nowotworowego. Wyniki posiewów wykonanych z popłuczyn i materiału biopsyjnego na wzrost bakterii, w tym prątków grzybicy, oraz grzybów były negatywne.

### 4. Która metoda postępowania byłaby najwłaściwsza w przypadku opisywanej pacjentki?

- Rozpoczęcie leczenia glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie (prednizon w dawce 60 mg/24h doustnie)
- Eliminacja ekspozycji na antygen (m.in. usunięcie ptaków z domu)
- Zlecenie 7-dniowej kuracji lekiem przeciwbakteryjnym o działaniu na wiele czynników chorobotwórczych
- Włączenie terapii wziewnymi β-mimetykami
- Wdrożenie terapii azatiopryną

Rola glikokortykosteroidów stosowanych ogólnie w leczeniu AZPP nie jest do końca znana. U większości pacjentów z ostrą postacią choroby istotną klinicznie poprawę przynosi unikanie antygeny. W tej grupie pacjentów z ciężkimi objawami zaleca się unikanie antygeny w połączeniu z terapią prednizonem (40-60 mg/24h przez 1-2 tygodnie i następnie redukcja dawki przez 4-6 tygodni).<sup>6</sup> Stosowanie glikokortykosteroidów ogólnie zaleca się również u pacjentów z przewlekłą ciężką lub postępującą postacią alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, choć skuteczność takiego postępowania bywa różna.<sup>7</sup> W przypadku podejrzenia tej choroby należy zalecić natychmiastowe i całkowite unikanie ekspozycji na antygen wywołujący chorobę. Ciągły kontakt z nim prowadzi do występowania przewlekłych objawów i progresji zmian destrukcyjnych w płucach. Unikanie ekspozycji na antygen jest najważniejszą metodą zapobiegania progresji choroby i dlatego należy podjąć wszelkie wysiłki, by go zidentyfikować. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest wynikiem reakcji immunologicznej na antygen, a nie zakażeniem, w związku z czym stosowanie leków przeciwbakteryjnych nie jest wskazane. β-mimetyki są skuteczne w leczeniu odwracalnej obturacji dróg oddechowych, nie ma natomiast dowodów potwierdzających, że ich podawanie przynosi korzyść w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych, które zwykle jest chorobą restrykcyjną płuc. Stosowanie azatiopryny lub innych leków immunosupresyjnych nie jest wskazane jako terapia inicjująca w tej chorobie.

Pacjentkę namówiono, by usunęła wszystkie ptaki ze swojego mieszkania i zleciła profesjonalne sprzątnięcie. Nie włączono u niej glikokortykosteroidów, ponieważ obawiano się działań niepożądanych, a poza tym chciano sprawdzić, czy usunięcie powodującego chorobę antygeny złagodzi objawy kliniczne. Kilka miesięcy później podczas wizyty kontrolnej okazało się, że po usunięciu z domu ptaków duszność u pacjentki prawie całkowicie ustąpiła.

W kontrolnym HRCT były widoczne cechy śródmiąższowej choroby płuc, ale bez włóknienia. Pacjentka zapytała o odległe rokowanie.

### 5. Które stwierdzenie najlepiej opisuje odległe rokowanie pacjentki?

- a) Objawy choroby całkowicie ustąpią i w badaniu czynnościowym płuc zaburzenia wentylacji w ogóle nie będą widoczne
- b) U pacjentki ryzyko rozwoju niedrobnokomórkowego raka płuc jest w znacznym stopniu zwiększone
- c) Konieczne będzie przeszczepienie płuc
- d) Nie ma przeciwwskazań do ponownej ekspozycji na antygen, ponieważ u pacjentki wytwarza się tolerancja na niego
- e) Chociaż skutki choroby są trudne do przewidzenia, można przypuszczać, że pewne przewlekłe objawy i zaburzenia wentylacji w badaniach czynnościowych płuc mogą występować

U pacjentów z podostrą i przewlekłą postacią choroby zwykle pewne objawy pozostają i choć wyniki badań czynnościowych płuc się poprawiają, rzadko wracają do normy, nawet po całkowitym wyeliminowaniu ekspozycji na prowokujący antygen.<sup>9</sup> Nie ma dowodów na to, że AZPP powoduje ryzyko rozwoju niedrobnokomórkowego raka płuc. Przeszczepienie płuc wykonuje się tylko u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem płuc, które prowadzi do ciężkiego upośledzenia funkcjonowania chorego, jeśli eliminacja antygeny nie przynosi poprawy. Jak w większości chorób układu immunologicznego ponowna ekspozycja na antygen powoduje nawrót objawów. U opisywanej pacjentki postępowanie lecznicze (unikanie antygeny) okazało się skuteczne i przyniosło subiektywną poprawę stanu zdrowia. W wyniku przewlekłej choroby śródmiąższowej płuc mogą jednak występować przewlekłe objawy.

Podczas kolejnych wizyt kontrolnych stwierdzono, że duszność spoczynkowa w znacznym stopniu ustąpiła. Pacjentka wciąż sporadycznie wymaga domowej tlenoterapii, szczególnie w czasie wysiłku. Mimo subiektywnej poprawy stanu klinicznego w badaniach czynnościowych widoczne są przewlekłe zaburzenia. DLCO pozostało na niskim poziomie 27% wartości należnej, ale wartości FVC i FEV<sub>1</sub> nieco się poprawiły.

### Dyskusja

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest chorobą immunologiczną wywołaną nadwrażliwością na różne wziewne antygeny pochodzenia organicznego. Odpowiedź komórkowa i tworzenie kompleksów immunologicznych odgrywają kluczową rolę w jej patofizjologii. Chociaż zidentyfikowano ponad 200 antygenów powodujących AZPP,<sup>10</sup> zwykle chorobę tę wywołują białka ptaków obecne w odchodach i piórach, jak również *Saccharopolyspora rectivirgula* znajdująca się w spleśniałym sianie. Może ona występować w postaci ostrej, podostrej lub przewlekłej. Choć perspektywne sklasyfikowanie choroby jest trudne, w jej ostrym przebiegu zwykle występują: duszność, suchy kaszel, gorączka i osłabienie 4 do 6 godzin od ekspozycji na antygen. Pacjenci z ostrą postacią alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych

zwykle wyglądają na ciężko chorych. Ich stan zazwyczaj szybko się poprawia po usunięciu źródła antygeny. Podostra postać choroby jest skutkiem powtarzalnej ekspozycji na niskie stężenie antygeny. W jej przebiegu zwykle występują duszność, zmęczenie i stany podgorączkowe, które ustępują po usunięciu antygeny, ale wracają przy kolejnej ekspozycji. Przewlekła lub częsta ekspozycja na antygeny może prowadzić do przewlekłej postaci AZPP powodującej nieodwracalne zwłóknienie płuc.

Rozpoznanie alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych jest trudne. Proponowano różne algorytmy diagnostyczne, jednak ich ograniczenie stanowi brak walidacji. Ustalenie rozpoznania tej choroby wymaga zestawienia danych z wywiadu oraz objawów radiologicznych i patologicznych. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych rozwija się u podatnych na zachorowanie osób po ekspozycji na antygen rozpylony w postaci aerozolu. Rozpylane cząsteczki muszą być dostatecznie małe ( $\leq 3 \mu\text{m}$ ), aby dotrzeć do pęcherzyków płucnych. W związku z tym u pacjentów z podejrzeniem AZPP należy przeprowadzić szczegółowy wywiad środowiskowy. Chorobę wywołuje wiele antygenów, jednak szczególną rolę w jej rozwoju odgrywa ekspozycja na białka ptasie. Podostra lub przewlekła postać występuje u osób podatnych na zachorowanie, które nieustannie lub regularnie mają kontakt z antygenem. Przewlekłe alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest trudne do różnicowania z innymi chorobami śródmiąższowymi płuc. Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych, danych z wywiadu i wyników badań patomorfologicznych. W przebiegu ostrej postaci choroby RTG klatki piersiowej często ujawnia siateczkowo-guzkowe nacieki w dolnych polach płucnych. W HRCT widoczne są zacienienia o typie mlecznej szyby z jasnymi mikroguzkami. U pacjentów z podostrą i przewlekłą postacią choroby w HRCT można stwierdzić mikroguzki, linearne włóknienie i rzadką mozaikę. W zaawansowanej przewlekłej postaci w HRCT widać zmiany o charakterze plastra miodu i rozstrzenie oskrzeli z pociągania, dlatego AZPP jest trudne do odróżnienia od końcowych stadiów chorób płuc o innej etiologii. W ustaleniu rozpoznania pomocne mogą być przeciwciała precypitujące (zwykle IgG) swoisty antygen, niemniej można je stwierdzić również u osób zdrowych. U niektórych osób ekspozowanych na antygen, a nawet z nasiloną reakcją na niego, alergiczne zapalenie płuc się nie rozwija, co przemawia za osobniczą podatnością na zachorowanie. Choroba występuje niemal wyłącznie u osób niepalących tytoniu. Prawdopodobnie dzieje się tak, ponieważ immunosupresyjny efekt palenia hamuje immunologiczne mechanizmy konieczne do rozwoju objawów.<sup>11</sup> Wzrost w BAL licznych komórek z wyrażoną limfocytozą potwierdza rozpoznanie AZPP. Choć limfocyty w BAL nie są specyficzne dla rozpoznania tej choroby, ich brak sprawia, że alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest mało prawdopodobne.<sup>12</sup>

Opisywany przypadek wskazuje, jak ważne jest zebranie szczegółowego wywiadu. Tylko dzięki pełnemu wywiadowi pulmonologicznemu, zawierającemu informacje o ekspozycji na antygeny w domu i miejscu pracy, można uzyskać niezbędne dane koniecz-

ne do ustalenia właściwego rozpoznania. Chociaż najważniejsze pytania zawarte w wywiadzie mogą zrażać pacjenta, w przypadku podejrzenia alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych ich bezpośrednia forma może go skłonić do przypomnienia sobie istotnych zdarzeń, które zostały zapomniane lub pominięte.<sup>13</sup> Po zebraniu szczegółowego wywiadu i zadaniu licznych pytań kontrolnych udało nam się zidentyfikować czynnik wywołujący objawy i ustalić właściwe rozpoznanie. Dzięki temu wdrożono odpowiednie postępowanie terapeutyczne, które doprowadziło do

stabilizacji i poprawy czynności płuc oraz pozwoliło uniknąć dalszych inwazyjnych badań.

Poprawne odpowiedzi:  
1d, 2a, 3b, 4b, 5e

Adres do korespondencji: Margaret M. Johnson, MD, Division of Pulmonary Medicine, Mayo Clinic Florida, 4500 San Pablo Rd, Jacksonville, FL 32224. E-mail: johnson.margaret2@mayo.edu.

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

1. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008;246(1):288-297.
2. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(4):807-811.
3. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Oct 15;168(8):952-958. Epub 2003 Jul 3.
4. Yi ES. Hypersensitivity pneumonitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002;39(6):581-629.
5. Drent M, Mulder PGH, Wagenaar SS, et al. Differences in BAL fluid variables in interstitial lung disease evaluated by discriminant analysis. *Eur Respir J* 1993;6:803-810.
6. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):661-670.
7. 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(1):3-5.
8. Judson MA, Sahn SA. Bird-years as well as pack-years [letter]. *Chest* 2004;125(1):353-354.
9. Cormier Y, Bélanger J. Long-term physiologic outcome after acute farmer's lung. *Chest* 1985;87(6):796-800.
10. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(5):401-411.
11. Cormier Y, Gagnon L, Bérubé-Genest F, Fournier M. Sequential bronchoalveolar lavage in experimental extrinsic allergic alveolitis: the influence of cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1104-1109.
12. Cormier Y, Bélanger J, Lebalnc P, Lavolette M. Bronchoalveolar lavage in farmer's lung disease: diagnosis and physiological significance. *Br J Ind Med* 1986;43(6):401-405.
13. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med* 2004;25(3):409-419.



**Komentarz:**  
dr n. med. Ewa Bogacka  
Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Alergologii i Geriatrii  
we Wrocławiu

Uosób w podeszłym wieku duszność występuje często, ale ponieważ może towarzyszyć wielu chorobom, należy zebrać szczegółowy wywiad i przeprowadzić badanie przedmiotowe, by podjąć decyzję o dalszej diagnostyce. W komentowanym artykule należy zwrócić uwagę, że na podstawie danych z wywiadu zbyt pochopnie podejrzewano astmę oskrzelową. W wywiadzie pacjentka wyraźnie opisuje postępującą duszność związaną początkowo z umiarkowanym wysiłkiem fizycznym (a nie duszność napadową!), nie ma natomiast informacji o wcześniejszej astmie. Również zmiany osłuchowe mogłyby raczej sugerować zastój w płucach niż obturację (pacjentka chorowała na nadciśnienie tętnicze). Jeśli jednak lekarz nadal byłby skłonny myśleć o astmie, wystarczyło w czasie wizyty wykonać spirometrię z użyciem leku rozkurczającego oskrzela, aby szybko ocenić, czy zmiany mają charakter odwracalny. Postępowanie to jest bezpieczniejsze niż zlecenie stosowania leku rozkurcza-

jącego oskrzela lub – co zdarza się w Polsce coraz częściej – preparatu zawierającego kortykosteroid wziewny i  $\beta$ -mimetyk, w dodatku wypisywanego na receptę oznaczoną literą P. Jako specjalista obserwuję wzrost liczby rozpoznawanych „astm” u osób dorosłych przy jednoczesnym zbyt niskim rozpoznawaniu jej u dzieci. Dodatkowo trzeba też zaznaczyć, że zlecenie osobie starszej terapii lekiem rozkurczającym oskrzela jest obciążone większym ryzykiem wywołania zaburzeń rytmu serca.<sup>1</sup>

Na podstawie przedstawionych wyników badań wstępnych rzeczywiście najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem jest śródmiąższowa choroba płuc. Chociaż nie wiemy, dlaczego pacjentka zażywała kłopidogrel. Lek ten jest stosowany w ramach wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z objawową miażdżycą po zawale mięśnia sercowego, szczególnie leczonym inwazyjnie (np. po wszczępieniu stentu podczas zabiegu przez-skórnej plastyki wieńcowej), w przypadku niestabilnej choroby niedokrwiennej serca i niedokrwiennego udaru mózgowego. Kolejnym wskazaniem jest objawowa miażdżycowa choroba naczyń obwodowych. Lek ten stosuje się także jako alternatywę dla kwasu acetylosalicylowego (ASA) w prewencji wtórnej po zawale mięśnia sercowego u osób, które nie tolerują ASA (np. z idiosynkrazją aspirynową, czynną chorobą wrzodową).

Nie wiadomo także, z jakiego powodu pacjentka stosowała sertralinę. Być może lekarz podstawowej opieki zdrowotnej traktował początkową zadyszkę jako objaw nerwicowy, ponieważ u ludzi w podeszłym wieku często obserwuje się nadpobudliwość nerwową, stany lękowe lub depresję. Podejrzenie depresji można zweryfikować za pomocą odpowiedniego testu (Geriatryczna Skala Oceny Depresji)<sup>2</sup>, którego wynik uzasadnia

włączenie leku przeciwdepresyjnego. Lekarz POZ może zastosować taką terapię, natomiast rozpoznanie chociaż raz powinien zweryfikować psychiatr, aby uniknąć niepotrzebnego leczenia lekami psychotropowymi.

Ostatnie z proponowanych rozpoznań różnicowych dotyczy eozynofilii płucnej. Jest to heterogenna grupa obejmująca następujące zmiany: eozynofilię w przebiegu chorób pasożytniczych i grzybiczych (alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna [ABPA – *allergic bronchopulmonary aspergillosis*]), zespół Löfflera, przewlekłe i ostre eozynofilowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, eozynofilię idiopatyczną (dawniej: zespół hipereozynofilii), zespół Churga-Strauss.<sup>2</sup> Wspólną cechą tej grupy chorób jest hipereozynofilia we krwi, natomiast przebieg kliniczny i rokowanie mogą się całkowicie różnić. Można więc obserwować zespoły hipereozynofilii praktycznie bez objawów klinicznych i o dobrym rokowaniu (zespół Löfflera, eozynofilie pasożytnicze), objawy podobne do tych jak w prezentowanym przypadku o dobrym rokowaniu (przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli) i wreszcie choroby o ciężkim przebiegu i złym rokowaniu (ostre eozynofilowe zapalenie płuc, zespół Churga-Strauss, eozynofilia idiopatyczna, zaawansowana ABPA). Objawy ostrego eozynofilowego zapalenia płuc różnią się zasadniczo od tych, które występowały u opisywanej pacjentki. Choroba rzeczywiście przebiega jak zapalenie płuc z gorączką, bólami mięśniowymi i bólami klatki piersiowej, ale szybko (w ciągu kilku dni) prowadzi do niewydolności oddechowej. Prezentowany w artykule przypadek mógłby raczej przypominać przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, które występuje głównie u kobiet w średnim wieku i z czasem przechodzi w astmę oskrzelową. Zmiany w badaniu RTG w tej chorobie mogą być podobne do opisu zmian RTG płuc pacjentki, ale brak eozynofili w krwi pozwala wykluczyć to rozpoznanie.<sup>3</sup>

Zastrzeżenie budzi decyzja o natychmiastowej bronchoskopii w tak ciężkim stanie pacjentki. Bronchoskopia, szczególnie połączona z możliwością biopsji czy BAL, jest bardzo wartościowym badaniem w diagnostyce chorób płuc o niejasnej etiologii. Na specjalistycznych oddziałach i w uzasadnionych sytuacjach można ją wykonać mimo przeciwwskazania, jakim jest m.in. ciężka niewydolność oddechowa (hipoksemia <50 mmHg). W omawianym przypadku bezpieczniejszym byłoby ją wykonać po zastosowaniu glikokortykosteroidów podanych w bolusie i tlenoterapii (nie widzę u pacjentki przeciwwskazań do włączenia krótkiego kursu glikokortykosteroidów).

Przedstawiony w artykule przypadek dotyczy stosunkowo rzadkiej choroby alergicznej, natomiast prześledzenie procesu diagnostycznego daje okazję do powtórki wiedzy medycznej z zakresu patologii układu oddechowego. Termin stosowany w oryginale artykułu – zapalenie płuc z nadwrażliwości (HP – *hypersensitivity pneumonitis*) – funkcjonuje w terminologii polskiej jako alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP). We wcześniejszych pracach anglosaskich można się jeszcze spotkać z terminem *extrinsic allergic alveolitis* (zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych). Jest to jednostka opisywana albo w rozdziałach o chorobach alergicznych, albo o chorobach śródmiąższowych. Ze względu na patomechanizm AZPP kwalifikuje się do alergii IgE-niezależnej: wżewnym alergenem są białka zwierzęce (ptaków, gryzoni, ryb, krewetek, pasożytów zbóż), antygeny grzybów (*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Cryptosoma*, *Penicillium*, *Pullularia*, *Alternaria*, *Mucor*, *Botritis*), antygeny bakteryjne (*Bacillus*, *Mycobacterium*), promieniowców (*Saccharopolyspora*, *Thermoactinomyces*, *Microspolyspora*), petzaków (*Naegleria*, *Acanthamoeba*), ale również związki chemiczne – głównie izocyjaniany, siarczek miedzi czy bezwodnik ftalowy.<sup>4,5</sup> Choroba prawdopodobnie ma podłoże

genetyczne; nie jest jasny jej związek z paleniem tytoniu – rzadziej rozwija się u palaczy, ale jeśli już u nich występuje, prowadzi do postaci przewlekłych o cięższym przebiegu niż u osób niepalących.<sup>3</sup> Reakcja immunologiczna na wziewne alergeny polega na wytworzeniu swoistych przeciwciał, zwykle klasy IgG, które tworzą kompleksy immunologiczne aktywujące układ dopełniacza. Na tym etapie objawy kliniczne przypominają ostre zakażenie dróg oddechowych – występuje kaszel, gorączka, bóle mięśni, stawów, ogólnie osłabienie i (co nietypowe) duszność, czasami tak nasilona, że wymaga hospitalizacji. AZPP może przebiegać klinicznie jako postać ostra, podostra i przewlekła.<sup>3</sup> W ostrej postaci AZPP stwierdza się przyspieszone OB, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, leukocytozę z przewagą neutrofilów, a w badaniu RTG płuc brak zmian lub rozsiane, obustronne zmiany śródmiąższowe w środkowych i dolnych partiach płuc. Można więc chorobę pomylić z zapaleniem płuc, grypą i nie pogłębiać diagnostyki we właściwym kierunku. Jeśli ekspozycja na alergen zostanie przerwana, objawy ustępują samoistnie bez zmian wytwórczych w płucach – reakcja powtarza się jednak każdorazowo po kontakcie z alergenem, a jej ciężkość zależy od stopnia ekspozycji. W ten sposób może przebiegać AZPP, gdzie alergenem jest grzyb (okresowy kontakt ze źle konserwowaną klimatyzacją, pleśnią w domach i saunach, spleśniałą żywnością, zbiornikami ze stojącą wodą itp.).<sup>4,5</sup> Jeśli ekspozycja na małe ilości alergenu powtarza się regularnie, reakcja immunologiczna rozszerza się na makrofagi i limfocyty T i przebiega bardziej jako nadwrażliwość komórkowa (typ IV wg klasyfikacji Gella i Coombsa) niż typ III (ostre AZPP). Powstają ziarniaki w obwodowych drogach oddechowych (oskrzeliki, pęcherzyki płucne i przydanka), a następnie dochodzi do nieodwracalnego włóknienia miąższu płucnego. Na tym etapie (postać podostra i przewlekła) każdorazowa ekspozycja wywołuje tylko niewielkie objawy przeziębieniowe lub kaszel. W badaniu osłuchowym mogą się pojawiać przemijające trzeszczenia, często w górnych partiach płuc (stadium podostre). W badaniach podstawowych zwykle

nie stwierdza się wzrostu markerów zapalnych, natomiast jeśli weźmie się pod uwagę AZPP, można wykryć specyficzne przeciwciała klasy IgG. Obraz na zdjęciu RTG nadal może być prawidłowy lub wykazywać drobnoguzkowe zmiany albo początki objawu „mlecznej szyby” w środkowych i górnych partiach płuc. W przypadku przewlekłej ekspozycji (praca zawodowa, hobby) stopniowo narasta niewydolność oddechowa, utrata tknienia, zmniejszanie się masy ciała, osłabienie, kaszel z wykrztuszaniem wydzieliny, pojawia się sinica, palce pałeczkowate, niewydolność prawokomorowa. W badaniu przedmiotowym płuc stwierdza się ściszenie szmeru pęcherzykowego i stałe trzeszczenia. Badanie RTG płuc wykazuje zmniejszenie ich objętości oraz rozsiane, nieregularne zacielenia linijne i plamiste w środkowych oraz górnych partiach płuc, może się też pojawić obraz „plastra miodu”.<sup>3</sup>

Na tym etapie powrót do pełnego zdrowia jest niemożliwy. Zaleca się zaprzestanie kontaktu z alergenem, co jednak nie skutkuje poprawą zdrowia pacjenta jak we wcześniejszych stadiach, może tylko zwalniać postęp choroby. Żadna metoda leczenia nie została zweryfikowana, dlatego w cięższych klinicznie lub gwałtownie postępujących przypadkach można podjąć próbę zastosowania glikokortykosteroidów. Zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 0,5 mg/kg/24h przez 4 tygodnie, następnie stopniową jej redukcję przez 2 miesiące i ocenę efektu leczniczego po 6 miesiącach.<sup>3</sup> Moim zdaniem pacjentka powinna skorzystać z próby steroidowej, ponieważ sama karencja alergologiczna nie przyniosła zadowalającej poprawy (kobieta korzysta z tlenoterapii).

#### Piśmiennictwo:

1. Salpeter SR. Cardiovascular Effects of  $\beta$ -agonist in patients with Asthma and COPD – a Meta-Analysis. *Chest* 2004;125(6):2309-2321.
2. Zarys Gerontologii Klinicznej. Red. J. Kocemba, T. Grodzicki. UJ Kraków, 2000.
3. Rowińska-Zakrzewska I, Bistry I. Choroby śródmiąższowe płuc. W: Choroby Wewnętrzne. Red. A. Szczekliki, Med Prakt, Kraków, 2010.
4. Zielonka TM. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. W: Postawy alergologii. Red. W. Mędrala. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006.
5. Zielonka MT. Choroby śródmiąższowe płuc o znanej przyczynie. W: Pneumologia praktyczna. Red. R. Chazan. Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała, 2005.