

Różne postacie alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych. Opis 5 przypadków

Hypersensitivity pneumonitis. Report of 5 cases

TADEUSZ M. ZIELONKA, ANDRZEJ DĄBROWSKI, KATARZYNA GÓRSKA, JOANNA DOMAGAŁA-KULAWIK, RYSZARDA CHAZAN

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Warszawie, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

W pracy przedstawiono opis 5 przypadków alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych reprezentujących różne postaci płuca hodowców ptaków. W oparciu o nie omówiono podział AZPP na ostrą postępującą, ostrą przepuszczającą niepostępującą i nieostrą nawracającą. Podział ten być może lepiej oddaje dynamikę zmian w tej chorobie w porównaniu z podziałem na ostrą, podostrą i przewlekłą. Omówiono trudności diagnostyczne związane z brakiem precyzyjnych kryteriów rozpoznania choroby. Przedstawiono również przetrwałą zmianę u chorych na AZPP po zaprzestaniu kontaktu z alergenem i kortykoterapii, które dotyczą szczególnie zmian w składzie komórkowym płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) oraz zmian czynnościowych układu oddechowego.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(1), 47-51

Słowa kluczowe: *alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, płuco hodowców ptaków, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, precipityny*

The authors describe 5 different cases of hypersensitivity pneumonitis (HP) representing various conditions of bird fanciers' lungs. On the basis of the presented cases, the HP was divided into acute progressive, acute intermittent nonprogressive and recurrent nonacute. Apparently, the above nomenclature will better illustrate the dynamic changes in the condition relative to the division into acute, subacute and chronic. The work discusses difficulties resulting from the lack of precise diagnostic criteria. Furthermore, discussion focuses also on persistent changes in patients with HP, in particular regarding cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid and pulmonary function tests, following termination of contacts with allergen and corticotherapy.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(1), 47-51

Key words: *hypersensitivity pneumonitis, bird fancier's lung, bronchoalveolar lavage, precipitins*

Płuco hodowców ptaków jest, obok płuca farmera, najczęstszą postacią alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP) [1]. Wynika to z rozpowszechnienia hodowli ptaków i narażenia dużej populacji na kontakt z ich antygenami [2]. Wśród osób ekspozowanych na te alergeny jedynie około 10% zapada na AZPP [1,2]. Najczęściej chorobę powoduje kontakt z antygenami gołębi, ale możliwe jest również AZPP u hodowców drobiu (kaczek, gęsi, indyków i kur) a także hodowców papug i karnarków. Choroba może mieć bardzo różnorodny przebieg, od burzliwego z ostrym początkiem, po przypadki rozpoczynające się skrycie i przebiegające powolnie. Istniejący podział AZPP na ostre, podostre i przewlekłe przypadki nie oddaje w pełni obserwowanej dynamiki i różnorodności obrazów klinicznych w tej chorobie [1]. Trudno powiedzieć czy różnice te wynikają z odmiennej intensywności narażenia na alergen, czy ze zróżnicowanej odpowiedzi na alergen u poszczególnych chorych. Powstaje też niewyjaśnione znaczenie zmian w BAL wykrywanych

u części osób mających kontakt z alergenem, ale bez objawów klinicznych (tzw. subkliniczne AZPP).

OPIS PRZYPADKÓW

Pacjent 1

30-letnia, zdrowa w przeszłości, kobieta przyjęta została do rejonowego szpitala w ciężkim stanie, z dusznością spoczynkową, przyspieszoną liczbą oddechów, sinicą, krótkotrwałą zwyżką temp do 38°C, bez istotnego zwiększenia wartości markerów zapalenia (OB, CRP, WBC). Przed hospitalizacją od tygodnia obserwowała narastającą duszność po wysiłku, bez współistniejącego kaszlu. U podstawy płuc słyszalne były obustronnie trzeszczenia. Zdjęcie radiologiczne uwidocznilo zagęszczenia śródmiąższowe w dolnych polach płuc. Zastosowana antybiotykoterapia (amoksycylina z kwasem klawulanowym i klaritromycyna) nie przyniosła wyraźniej poprawy i chora przeniesiona została do Kliniki Pneumonologii. Stan

chorej był średni, u podstawy płuc wysłuchiowano szmer oskrzelowy, liczba oddechów 40/min., czynność serca 120/min. Chora mieszkała na wsi i była narażona na antygeny ptasie. Objawy wystąpiły w jakiś czas po zatrudnieniu w zakładzie ogrodniczym przy hodowli roślin. Z powodu niewydolności oddechowej ($\text{PaO}_2 - 45 \text{ mm Hg}$) chora wymagała tlenoterapii (maska – 60% O_2). Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT) wykazała obraz drobnoguzkowych nieostro odgraniczonych zmian w obu płucach, typowy dla ostrej postaci AZPP. Stwierdzono znacznego stopnia zaburzenia czynnościowe układu oddechowego (tab. I) oraz zmiany w składzie odsetkowym komórek w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF) (tab. II). W surowicy wykazano precypityny przeciwko antygenom ptactwa domowego. U chorej rozpoznano AZPP i zastosowano prednizon 40 mg/dobę. Stan chorej szybko uległ poprawie. Po roku chora nie zgłaszała objawów, obraz radiologiczny płuc był prawidłowy, ale utrzymywały się zmiany czynnościowe układu oddechowego (tab. I) oraz zaburzenia w składzie komórkowym BALF z przewagą komórek o fenotypie CD4^+ ($\text{CD4}^+/\text{CD8}^+ - 3,5$) (tab. II). Utrzymano podtrzymujące leczenie 5 mg prednizonu.

Tabela I. Zmiany czynnościowe układu oddechowego u chorych na AZPP po ekspozycji i w rok po zaprzestaniu narażenia na antygen (bis)

	FVC	FVC bis	FEV1	FEV1 bis	Cst	Cst bis	DLco	DLco bis
					kPa/l	kPa/l		
1	46%	95%	45%	81%	0.86	1.25	30%	63%
2	69%	82%	78%	90%	1.08	1.68	55%	62%
3	46%	84%	35%	81%	2.38	2.36	72%	83%
4	88%	84%	89%	99%	2.34	3.26	96%	81%
5	59%	95%	63%	91%	1.61	1.83	43%	60%
łącznie	62%	88%	62%	88%	1,65	2,08	59%	70%

Tabela II. Skład odsetkowy komórek w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego u chorych na AZPP po ekspozycji i w rok po zaprzestaniu narażenia na antygen (bis)

	Makrofagi	Makrofagi bis	Limfocyty	Limfocyty bis	Neutrofile	Neutrofile bis	Eozynofile	Eozynofile bis
1	26%	28%	40%	57%	34%	14%	0%	0%
2	8%	8%	73%	87%	14%	5%	5%	0%
3	24%	51%	57%	48%	18%	1%	1%	0%
4	10%	61%	29%	37%	51%	2%	10%	0%
5	16%	36%	80%	56%	4%	7%	0%	1%
łącznie	17%	37%	56%	57%	24%	6%	3%	0%

Pacjentka 2

51-letnia kucharka przyjęta została do rejonowego szpitala z powodu klinicznych i radiologicznych cech prawostronnego zapalenia płuc. Od kilku miesięcy zgłaszała osłabienie, suchy kaszel i narastającą duszność powysiłkową. Po leczeniu penicyliną obserwowane dolegliwości i zmiany radiologiczne szybko ustąpiły całkowicie. Po 7 dniach pobytu w domu powróciła do szpitala z powodu gorączki do 39°C , silnego nieproduktywnego kaszlu i duszności. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej wykazało ponownie zagęszczenia miąższowe w tym samym polu prawego płuca. Objawy kliniczno-radiologiczne szybko ustąpiły w szpitalu po amoksycylinie z kwasem klawulanowym, ale zaraz po powrocie do domu ponownie pojawiła się duszność wysiłkowa, suchy kaszel i przemijające zwiększenie ciepłoty ciała. Spowodowało to kolejne dwie hospitalizacje. Chorą skierowano do Kliniki Pneumonologii celem wyjaśnienia przyczyny choroby. Stwierdzono, że występujące przy przyjęciu do szpitala zmiany radiologiczne ustąpiły, bez stosowania antybiotyków. W wywiadzie ustalono, że dolegliwości wystąpiły w kilka miesięcy po rozpoczęciu hodowli papug w domu. U podstawy obu płuc słyszalne były trzeszczenia. Zdjęcie radiologiczne płuc uwidocznilo zmiany o typie siateczki. W surowicy wykryto precypityny przeciwko antygenom odchodów papug. Próby czynnościowe układu oddechowego wykazały restrykcyjny typ zaburzeń wentylacji, wzrost oporów sprężystych i zmniejszenie zdolności dyfuzyjnej (DLco) (tab. I). Istotne zmiany stwierdzono w składzie komórek w BALF (tab. II). Chora zaprzestała hodowli papug, ale ze względu na duszność wysiłkową i istotne zmiany czynnościowe układu oddechowego rozpoczęto leczenie prednizonem w dawce 40 mg/dobę. Po 6 tygodniach rozpoczęto stopniowe zmniejszanie dawki leku. Po roku wykonano kontrolne badania. Chora czuła się dobrze, ustąpił kaszel, zmniejszyła się duszność i skarżyła się jedynie na łatwą męczliwość. Odnotowano poprawę parametrów czynnościowych układu oddechowego, ale nadal utrzymywał się zwiększony odsetek limfocytów w BALF (tab. II). Z tego względu kontynuowano leczenie podtrzymujące prednizonem w dawce 10 mg a następnie 5 mg przez kolejnych 6 miesięcy.

Pacjent 3

30-letni mechanik samochodowy zgłosił się do kliniki z powodu nawracających dolegliwości ze strony układu oddechowego, które wiązał z kontaktem z gołębiami. Od 15 lat hodował gołębie, ale od 2 lat zaobserwował, że w kilka godzin po sprzątaniu gołębnika występowały dreszcze, bóle kostno-stawowe, nagła, silna duszność suchy kaszel. Objawy te po kilku godzinach samoistnie ustępowały. Krótkotrwałe stałe kontakty z gołębiami nie powodowały takich dolegliwości. W badaniu fizykalnym nie

odnotowano nieprawidłowości. W surowicy wykryto precypityny przeciwko antygenom jaj gołębi. Badanie radiologiczne klatki piersiowej było prawidłowe. Wykonano próbę ekspozycji w warunkach naturalnych. W 7 godzin po sprzątaniu gołębnika występowały bóle w klatce piersiowej, temperatura 38,5°C i silna duszność. Spirometria wykazała znaczne stopnia zmniejszenie FVC (tab. I), a w BALF obserwowano duże zmiany w składzie komórkowym (tab. II). Chory zaprzestał hodowli ptaków. Kontrolne badanie po roku nie wykazało istotnych zmian klinicznych, radiologicznych i czynnościowych. Utrzymywał się natomiast zwiększony odsetek limfocytów w BALF.

Pacjent 4

Do kliniki przyjęty został 40-letni inżynier, celem wyjaśnienia przyczyny trwającego od 4 lat osłabienia, duszności i suchego kaszlu. W wywiadzie ustalono, że od 10 lat hoduje gołębie. Fizykalnie nie stwierdzono istotnych odchyleń. W surowicy wykryto precypityny przeciwko antygenom jaj gołębi. Obraz radiologiczny klatki piersiowej oraz próby czynnościowe układu oddechowego były prawidłowe (tab. I). Wykonano próbę prowokacyjną w warunkach ekspozycji naturalnej. Po 6 godzinach od sprzątania gołębnika wystąpiły objawy złego samopoczucia, krótkotrwały stan podgorączkowy (37,4°C), przemijający wzrost liczby leukocytów o 3,2 tys./mm³. 24 godziny po ekspozycji odnotowano w BALF typowy dla ostrej fazy AZPP wzrost odsetka neutrofilów (tab. II). Chory zaprzestał hodowli ptaków. W rok później stwierdzono całkowite ustąpienie zgłaszanych wcześniej dolegliwości. Badanie fizykalne, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej oraz próby czynnościowe układu oddechowego były prawidłowe (tab. I), ale w BALF obserwowano przetrwały wzrost odsetka limfocytów (tab. II). Chory nie wymagał leczenia.

Pacjent 5

53-letni urzędnik Ministerstwa Rolnictwa z powodu rozpoznanej astmy od 5 lat był leczony flutikazonem, salmeterolem i w razie duszności salbutamolem. Pomimo stosowanego leczenia zgłaszał narastające zmniejszenie tolerancji wysiłku, okresowe nasilenia duszności, z towarzyszącym kaszlem i odkrztuszaniem śluzowej wydzieliny. U podstawy obu płuc słyszalne były jedynie obustronne trzeszczenia. W badaniu spirometrycznym stwierdzono zmiany restrykcyjne (TLC – 71%), bez cech obturacji (tab. I). Badanie radiologiczne uwidocznilo przyoskrzelowe zagęszczenia w obu środkowych polach płucnych. W obrazie HRCT uwidoczniono w górno-środkowym miąższu obu płuc rozlane obszary szkła mlecznego. W gazometrii tętnicznej PaO₂ – 69 mm Hg. Stwierdzono dodatni odczyn precypitacji z antygenami ptaków domowych. Chory negował hodowanie ptaków, ale po uzyskaniu wyniku precypityn przypomniał sobie, że wizytował

fermy drobiu i zauważył nasilenie duszności po tych podróżach służbowych. W BALF odnotowano wzrost odsetka limfocytów z przewagą komórek o fenotypie CD4⁺ (CD4⁺/CD8⁺ – 3,5) (tab. II). Wykonano otwartą biopsję płuc a ocena morfologiczna miąższu płucnego wskazywała na podostrą postać AZPP. Rozpoczęto leczenie metylprednizolonem 24 mg/dobę. Kontrolne badania po roku wykazały poprawę kliniczną, radiologiczną i czynnościową (tab. I) oraz w składzie komórkowym BALF (tab. II). Utrzymano leczenie podtrzymujące metylprednizolonem (8 mg).

DYSKUSJA

Ustalenie rozpoznania AZPP nie zawsze jest proste. Brak jest jednoznacznych kryteriów rozpoznania choroby. Niewątpliwie starannie zebrany wywiad, uwzględniający miejsce pracy i zamieszkania oraz hobby ma decydujące znaczenie dla ustalenia właściwego rozpoznania [1,3,4]. Jednak nie zawsze udaje się zidentyfikować narażenie na organiczne alergeny lub natrafia to na duże trudności (przypadek 1 i 5).

Przebieg kliniczny AZPP może być bardzo różnorodny, co obrazują przedstawione przypadki. Stosowany powszechnie podział choroby na postać ostrą, podostrą i przewlekłą nie zawsze dobrze odzwierciedla dynamikę zmian obserwowaną w tej chorobie. Z tego powodu niektórzy autorzy zalecają podział choroby na 3 inne postaci różniące się przebiegiem i rokowaniem: ostrą piorunującą, ostrą przepuszczającą niepostępującą oraz nawracającą nieostrą [1,5]. Choć w opisanych przypadkach rozpoznano tę samą chorobę to ich przebieg i obraz radiologiczno-czynnościowy istotnie się różniły. Pierwszy przypadek reprezentował ostrą, postępującą, piorunującą przebiegającą postać AZPP prowadzącą do niewydolności oddychania. W drugim przypadku dominował ostry, ale nawracający po ekspozycji przebieg choroby. Oba przypadki bardzo przypominały zapalenie płuc. Bardzo szybkie całkowite ustąpienie zmian radiologicznych, czasami nawet bez stosowania antybiotyków (przypadek 2) może wskazywać na AZPP i nie jest charakterystyczne dla bakteryjnego zapalenia płuc [1,6]. Typowe dla ostrej przepuszczającej i niepostępującej postaci (przypadek 2) jest ustępowanie zmian po zaprzestaniu kontaktu z alergenem (pobyt w szpitalu) i ostre nawroty po kolejnych kontaktach z alergenem (powrót do domu). W trzecim przypadku również obserwowano ostre objawy choroby po dużej ekspozycji na antygen, ale przebieg choroby, pomimo wieloletniego kontaktu z ptakami, nie miał charakteru postępującego i duże zmiany czynnościowe stwierdzane bezpośrednio po ekspozycji na antygen szybko ustępowały całkowicie. Przypadek ten odpowiadał postaci ostrej przepuszczającej, niepostępującej, ale bardzo różnił się od 2 przypadku. Objawy występowały po masowym kontakcie z alergenem (sprzątanie gołębnika)

i miały charakter szybko przemijających objawów grypopodobnych. W czwartym przypadku objawy nie miały ostrego charakteru i nie powodowały postępujących zmian w układzie oddechowym, ale nawracały one po kontakcie z alergenem (nieostra, nawracająca postać). W piątym nieostrym, nawracającym przewlekłym przypadku pomimo zaostrzeń przez wiele lat nie rozpoznano AZPP. Choroba klinicznie sugerowała astmę, ale zmiany czynnościowe i radiologiczne układu oddechowego podobnie jak i przebieg kliniczny oraz reakcja na leki nie wskazywały na to rozpoznanie. Przypadki przebiegające przewlekłe sprawiają szczególnie duże trudności diagnostyczne i uważa się, że wiele z nich nie jest rozpoznanych i traktowane są jako samoistne włóknienie płuc [1].

Przy tak dużej różnorodności przebiegu klinicznego stosowane metody diagnostyczne często nie pozwalają jednoznacznie rozpoznać AZPP. Obraz radiologiczny nie jest charakterystyczny dla tej choroby i jedynie lokalizacja w środkowo-górnych polach rozsianych zmian śródmiąższowych może sugerować AZPP [1]. Bardziej pomocny jest obraz HRCT z typowymi małymi guzkami, obszarami szkła mlecznego, włóknienia i rozedmy, który w niektórych przypadkach sugeruje rozpoznanie AZPP (np. przyp. 1 i 5) [4,6].

Badania czynnościowe układu oddechowego są mało przydatne w różnicowaniu AZPP z innymi chorobami śródmiąższowymi płuc [7,8]. Restrykcyjne zaburzenia wentylacji stwierdza się głównie po ekspozycji na alergen i zwykle mają one charakter przemijający [8]. Tylko jeden opisany chory miał prawidłową spirometrię po ekspozycji na antygen, ale u wszystkich chorych była prawidłowa spirometria w rok po zaprzestaniu narażenia i po ewentualnie stosowanym leczeniu (tab. I). Zmniejszenie podatności statycznej płuc (Cst) obserwowano w części przypadków (przyp. 1, 2 i 5) i pomimo pewnej poprawy po roku wciąż utrzymywało się u tych chorych umiarkowane zwiększenie sprężystości płuc (tab. I). Pomiar zdolności dyfuzyjnej tlenu węgla (DLco) jest bardzo czułym parametrem zmian czynnościowych w AZPP i tylko w jednym przypadku w okresie narażenia na alergen nie stwierdzono zmniejszenia DLco (przyp. 4). Po zaprzestaniu kontaktu z alergenem i po korytkoterapii stwierdzono wyraźną poprawę DLco, ale u większości chorych niewielkie zmiany były mierzone po roku obserwacji. Rzadko w przebiegu AZPP dochodzi do niewydolności oddechowej (przyp. 1). Obserwowana jest ona w ostrych przypadkach o piorunującym przebiegu, lub w zaawansowanych przewlekłych postaciach choroby [1].

Ważnym elementem rozpoznania AZPP jest wykazanie humoralnej lub komórkowej odpowiedzi na antygen [1,9]. Wykrycie swoistych precypityn nie jest dowodem choroby, a jedynie wskazuje na ekspozycję na antygen.

U wielu osób mających kontakt z antygenem można stwierdzić wysokie miano swoistych precypityn we krwi obwodowej, bez objawów klinicznych, radiologicznych lub czynnościowych układu oddechowego [1,10]. Z kolei u niektórych chorych na AZPP nie zawsze udaje się wykryć odpowiednie przeciwciała, szczególnie przy wieloletnim narażeniu [1,7].

W diagnostyce przypadków 3 i 4 wykorzystano próbę prowokacyjną w warunkach naturalnych (sprzątanie gołębnika). Jest ona pomocna dla ustalenia rozpoznania AZPP, ale istotnym ograniczeniem tej metody jest brak standaryzacji [1]. W ocenie próby prowokacyjnej wykorzystuje się: objawy kliniczne, temperaturę ciała, liczbę neutrofilów we krwi, wentylację minutową, spirometrię, DLco, a także obraz radiologiczny i niekiedy ocenę BALF [11]. Próby prowokacyjne w warunkach laboratoryjnych są stosunkowo rzadko wykonywane, gdyż obarczone są ryzykiem wystąpienia groźnych powikłań, a nawet zgonu. W przypadkach przewlekłej postaci choroby (przypadek 5) pomocna jest biopsja otwarta płuca [12]. Jest to jednak metoda inwazyjna, wykonywana w przypadkach, w których obraz kliniczno-radiologiczny jest niecharakterystyczny. U części chorych obraz kliniczny i HRCT wraz z oceną immunologiczną umożliwiają rozpoznanie choroby bez uciekania się do biopsji płuca.

Obserwowane zmiany w składzie komórkowym BALF były typowe dla AZPP i w dużej mierze zależały od czasu, jaki upłynął od ostatniej ekspozycji na antygen (tab. II). W krótkim czasie po ekspozycji w BALF dominują neutrofile, ale z czasem dochodzi do wzrostu odsetka limfocytów, które stanowią 60-80% wszystkich komórek [13]. Choć początkowo stwierdza się wyraźną przewagę limfocytów T CD8⁺, to jednak w przewlekłych postaciach dochodzi do zwiększenia liczby CD4⁺ i stosunku CD4⁺/CD8⁺ (przypadek 1 i 5). Bardzo charakterystyczna dla AZPP jest poprawa kliniczna, radiologiczna i czynnościowa po zaprzestaniu kontaktu z antygenem (obserwowana we wszystkich przypadkach). Pomimo to u chorych na AZPP utrzymują się istotne zmiany w składzie komórkowym BALF. Normalizacji odsetka neutrofilów i eozynofiliów towarzyszy przetrwały istotny wzrost odsetka limfocytów (tab. II). Zjawisko to, choć o niewyjaśnionym znaczeniu, opisywano już wcześniej [1,13]. Być może jest to wyrazem gotowości chorego do odpowiedzi na kontakt z alergenem. Również u osób bez objawów choroby po ekspozycji na antygen można stwierdzić wzrost odsetka limfocytów w BALF (subkliniczne AZPP) [13]. Do wystąpienia AZPP przyczynia się wiele czynników wewnątrzpochodnych (głównie genetycznych) i zewnątrzpochodnych (stopień narażenia na antygen, czynniki meteorologiczne takie jak temperatura, wilgotność, nasłonecznienie) [1,10,14].

WNIOSKI

Przebieg kliniczny AZPP może być bardzo zróżnicowany. Rozpoznanie choroby nie jest łatwe i opiera się na ocenie obrazu klinicznego, radiologicznego, czynnościowego, immunologicznego i morfologicznego. Po zaprze-

staniu kontaktu z alergenem ustępują objawy kliniczne i radiologiczne, wyraźnie poprawiają się zaburzenia czynnościowe układu oddechowego, ale utrzymują się zaburzenia w składzie komórkowym BALF (subkliniczne AZPP), wymagające dalszej obserwacji.

Piśmiennictwo

1. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G i wsp. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 32): 81-92.
2. Banham SW, McSharry C, Lynch PP i wsp. Relationship between avian exposure, humoral immune response, and pigeon breeder's among Scottish pigeon fanciers. *Thorax* 1986; 41: 274-278.
3. Jacobs RL, Andrews ChP, Coalson J. Organic antigen-induced interstitial lung disease: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 30-41.
4. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis *Chest* 1997; 111: 534-536.
5. Boyd G, McSharry CP, Banham SW i wsp. A current view of pigeon fancier's lung. *Clin Allergy* 1982; 12(suppl): 53-59.
6. Malinen AP, Erkinjuntti-Pekkanen RA, Partanen PL i wsp. Long-term sequelae of farmer's lung disease in HRCT: a 14-year follow-up study of 88 patients and 83 matched control farmers. *Eur Radiol* 2003; 13: 2212-2221.
7. Bourke SJ, Banham SW, Carter R i wsp. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon fancier's lung. *Thorax* 1989; 44: 415-418.
8. Kokkarinen J, Tukiainen HO, Terhy O. Recovery of pulmonary function in farmer's lung. A five-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 793-796.
9. Rodrigo MJ, Benavent MI, Cruz MJ i wsp. Detection of specific antibodies to pigeon serum and blood antigens by enzyme linked immunosorbent assay in pigeon breeder's disease. *Occupational Environ Med* 2000; 57: 159-164.
10. Ando M, Suga M, Kohrogi H. A new look at hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulmon Med* 1999; 5: 299-304.
11. Ohtani Y, Kojami K, Sumi Y i wsp. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000; 118: 1382-1389.
12. Suda T, Chida K, Hayakawa H i wsp. Development of bronchus-associated lymphoid tissue in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1999; 115: 357-363.
13. Cormier Y, Belanger J, LeBlanc P. Bronchoalveolar lavage in farmers' lung disease: diagnostic and physiological significance. *Brit J Ind Med* 1986; 43: 401-405.
14. Takahashi T, Ohtsuka Y, Munakata M i wsp. Occurrence of farmer's lung disease is relevant to meteorological conditions: a 20-year follow-up field survey analysis. *Am J Industr Med* 2002; 41: 506-513.