

Exogenní alergická alveolitida - navrhovaný doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování

Sekce intersticiálních plicních procesů České Pneumologické a Ftiseologické společnosti

Autor návrhu standardu: Martina Šterclová, 15. 10. 2017

1. Definice onemocnění a úvod

Exogenní alergické alveolitidy (hypersenzitivní pneumonitidy, EAA) zahrnují skupinu intersticiálních plicních procesů vyvolaných opakovanou expozicí inhalačnímu antigenu u predisponovaných osob. Možných vyvolávajících antigenů je celá řada, může se jednat o části bakterií (např. *Saccharopolyspora rectivirgula*, *termofilní aktinomycety*-farmářská plíce, *Mycobacterium avium intracellulare* – hot-tub lung), hub (např. *Trichosporon cutaneum*- EAA letního typu popisovaná v Japonsku), proteinů (plíce chovatelů ptáků) či o chemické sloučeniny (např. methylen difenyl diisocyanát – isokyanátová plíce) (1).

Rozsáhlejších studií, které by objasňovaly **patogenezi onemocnění**, zabývaly se stanovením diagnostických kritérií nebo léčebných postupů, není v literatuře mnoho. Onemocnění je v české populaci pravděpodobně častější než idiopatická plicní fibróza (IPF), epidemiologická data však chybí. Podle prací zahraničních autorů může EAA představovat třetí nejčastější skupinu intersticiálních plicních procesů, a to po IPF a nespecifické intersticiální pneumonii (NSIP) (2). Literární data z větších souborů nemocných se týkají převážně nemocných s farmářskou plící a plící chovatelů ptáků, není však jasné, zda lze poznatky o těchto formách EAA aplikovat na celou skupinu EAA (3).

V roce 2017 byla navržena **nová klasifikace EAA** a současně se v literatuře objevuje několik nových studií, které hodnotí léčebné možnosti tohoto onemocnění (4). Zároveň byla publikována studie, která ukazuje značnou nejistotu lékařů center zabývajících se intersticiálními plicními procesy ohledně diagnózy EAA. Na rozdíl od IPF, kde dosažení konsenzu nečiní v současné době problém, představuje EAA značný diagnostický oříšek (5). **Lze předpokládat, že zavedení jednotných diagnostických kritérií může významně dopomoci k tomu, aby byla diagnóza**

přesnější, případně aby mohli být nemocní s EAA zahrnováni do klinických studií testujících nové léčivé přípravky.

Předkládaný navrhovaný diagnostický a léčebný postup odráží nové poznatky, které na poli EAA máme k dispozici.

2. **Klasifikace** (tabulka č.1)

Není jednoznačný konsenzus, jak EAA klasifikovat. V literatuře je opakovaně uváděno dělení na akutní, subakutní a chronickou formu onemocnění, nicméně řada autorů poukazuje na nevhodnost tohoto dělení. Podle našich zkušeností pacienti s první epizodou akutní EAA péči pneumologa obvykle nevyhledají, onemocnění probíhá pod obrazem akutního horečnatého onemocnění s kašlem a chřipkovými příznaky. Na pneumologických pracovištích vídáme spíše pacienty s pokročilejšími formami onemocnění. Vašáková M. a kol. navrhují ve své práci **změnu klasifikace EAA na akutní a chronickou formu onemocnění** (4). Klasifikační schéma postihuje nejen histopatologické nálezy a radiologický obraz, ale i možný vývoj v čase. Schéma je jednodušší a pro kliniku více uplatnitelné, shrnuto je v tabulce 1.

Z hlediska dalšího léčebného přístupu k nemocným lze považovat za racionální **specifikovat, zda onemocnění v čase progreduje, zda jsou nějaké známky aktivity procesu či zda je onemocnění neaktivní** (6).

Tabulka č. 1 Klasifikace exogenních alergických alveolitid dle Vašákové a kol. (4)

	Akutní EAA (obtíže <6 měsíců)	Chronická EAA (obtíže >6 měsíců)
Průběh onemocnění	Většinou reverzibilní Možná úprava ad integrum Příznaky se objevují v časové souvislosti s expozicí (často při expozici v zaměstnání)	Může být částečně reverzibilní Riziko progresse
Radiologický obraz	Postižení horních a středních laloků Dominují mlhovité opacity, centrilobulární noduly, mozaiková	Postižení horních a středních laloků, baze relativně ušetřeny

	perfúze, air trapping, výjimečně konzolidace	Dominuje fibróza, peribronchovaskulární fibróza, mozaiková perfúze, air trapping, mohou být centrilobulární noduly
Histopatologický obraz	<p>Obraz zánětlivý/buněčný</p> <p>Lymfoplasmocytární/mononukleární infiltráty</p> <p>Peribronchiálně vázané lymfocytární infiltráty</p> <p>Vágně formované granulomy</p> <p>Mnohojaderné obrovské buňky</p> <p>Nespecifická intersticiální pneumonie</p>	<p>Obraz fibrózy</p> <p>Podobný obvyklé intersticiální pneumonii</p> <p>Podobný nespecifické intersticiální pneumonii</p> <p>Peribronchiální fibróza</p> <p>Nespecifická a neklasifikovatelná fibróza</p> <p>Možná kombinace se zánětlivým postižením jako u akutní formy</p>

3. Navrhovaná diagnostická kritéria

Neexistují celosvětově uznávaná diagnostická kritéria EAA. Řada autorů se pokusila kritéria stanovit, je však nutno mít na paměti, že kritéria vhodná pro pacienty s akutní EAA nelze aplikovat na nemocné s chronickou formou onemocnění (7-11). Většina prací je zaměřena na nemocné s EAA typu farmářská či holubářská plíce a není jasné, zda lze získané poznatky aplikovat i na nemocné s EAA vyvolanými jinými antigeny. Navrhovaná kritéria jsou syntézou literárních údajů a vlastních zkušeností.

a. Anamnéza a příznaky

Anamnestický údaj o možné expozici inhalačnímu antigenu v pracovním prostředí, v rámci koníčku pacienta, v domácnosti je jedním z hlavních střípků v mozaice diagnózy EAA. Odběr anamnestických dat doporučujeme při návštěvách pacienta **opakovat**, nemocného je třeba upozornit na možnou souvislost mezi expozicí inhalačnímu antigenu a stávajícím onemocněním. U **akutních forem**

dominují celkové příznaky včetně febrilií, pocení, myalgii a bolesti hlavy, námahová dušnost a zhoršení příznaků po kontaktu s inhalačním antigenem. U **chronických forem**, pokud je nemocný trvale exponován inhalačnímu antigenu, může chybět anamnestický údaj o zhoršení dušnosti po kontaktu s inhalačním antigenem. U vybraných nemocných může pomoci **dotazník zaměřený na možnou expozici** – takto získané informace mohou lékaře i pacienta upozornit na možný zdroj, kterému by jinak pacient nepřikládal význam, a který by takto mohl být opominut (příloha 1).

b. Vyšetření plicních funkcí

Vyšetření plicních funkcí slouží k posouzení tíže a typu poškození plicního parenchymu. Nejčastěji se setkáváme s **restrikční ventilační poruchou a snížením plicní difuzní kapacity**. U nemocných může být patrná i **obstrukční ventilační porucha**, zvláště pokud jsou známky emfyzému nebo anamnéza nikotinismu (12). Izolované vyšetření plicních funkcí neodliší EAA od jiných intersticiálních plicních procesů, pomůže zhodnotit tíži plicního postižení a vývoj v čase. **Na základě normálního spirometrického nálezu bez vyšetření difuzní plicní kapacity nelze vyloučit u žádného pacienta intersticiální plicní proces!**

c. Bronchoalveolární laváž (BAL)

-akutní formy a formy s přetrvávající aktivitou onemocnění: vyšší procentuální zastoupení lymfocytů v BALTe (tekutina získaná bronchoalveolární laváží) (nad 20 % u kuřáků, 30 % u nekuřáků), obvykle nízký poměr CD4/CD8 T-lymfocytů v BALTe (13, 14), vyšší procentuální zastoupení eosinofilů a žírných buněk.

-chronické formy bez známek aktivity onemocnění: lymfocyty v BALTe mohou být v normě (do 20 %), hodnoty CD4/CD8 variabilní, i zvýšené (15), při výrazném fibrotickém plicním postižení vyšší procentuální zastoupení neutrofilů.

Je nutné si uvědomit, že zatímco **vyšší procentuální zastoupení lymfocytů v BALTe u nemocného s anamnézou expozice organickému inhalačnímu antigenu pravděpodobnost diagnózy EAA zvyšuje, normální hodnoty tuto diagnózu nevylučují.**

**d. Počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT)
hrudníku**

-*akutní formy a formy s přetrvávající aktivitou onemocnění*: opacity mléčného skla, mosaiková perfúze, spíše v horních lalocích, centrilobulární a peribronchiální noduly do průměru 5 mm, organizující se pneumonie (OP) (16).

-*chronické formy*: mohou perzistovat centrilobulární a peribronchiální noduly, ale není podmínkou. Retikulonodulace, voština, může být v kombinaci s air-trappingem a emfyzémem či s výše popsanými noduly. U neaktivního onemocnění mohou voština a retikulonodulace dominovat bazálně, obvykle ale bývají spíše v horních lalocích (17).

e. Histologie

-*akutní formy a formy s přetrvávající aktivitou onemocnění*: alveolitida s intraalveolárními exsudáty, neostře ohraničené nenekrotizující granulomy, bronchiolitida.

-*chronické formy*: neostře ohraničené nenekrotizující granulomy (nejsou podmínkou), zesílení interalveolárních sept, centrilobulární fibróza, nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP), plicní fibróza obvyklého typu (UIP) (18, 19, 20).

Transbronchiální biopsie má u nemocných s akutními formami onemocnění omezenou výtěžnost, dle některých studií jsou zhruba v polovině případů odebrané vzorky nedignostické (21). **U chronických forem EAA je transbronchiální biopsie spíše nepřínosná.** U nemocných s pochybnostmi o diagnóze lze zvážit **kryobiopsii nebo chirurgickou plicní biopsii** (22). Kryobiopsii volíme zejména u starších nemocných s fibrotizující složkou plicního postižení a nižšími plicními funkcemi, respektujeme riziko rozvoje akutní exacerbace onemocnění v souvislosti s chirurgickou plicní biopsií stejně tak, jako je tomu u nemocných s IPF. **Poměr rizika a přínosu plicní biopsie hodnotíme u každého pacienta individuálně, dle celkového stavu, komorbidit, plicních funkcí, rozsahu a charakteru postižení a v neposlední řadě s ohledem na pacientovy preference.**

f. Laboratorní vyšetření

U pacientů s nejasným zdrojem expozice (navzdory opakovanému odběru anamnézy) lze diagnózu podpořit vyšetřením sérových precipitinů či **specifických sérových imunoglobulinů G (IgG)**, je však nutno mít na paměti omezenost spektra vyšetřitelných protilátek a absenci referenčního rozmezí pro zdravou populaci. Naše zkušenosti však ukázaly, že vysoké koncentrace těchto imunoglobulinů mohou pomoci identifikovat vyvolávající agens (23). **U nemocných s profesním postižením** je doporučeno EAACI (European Academy for Allergology and Clinical Immunology) provést sběr suspektního materiálu přímo v pracovním prostředí pacienta (např. prach usazený na osobních ochranných pomůckách nebo s využitím osobních sběrných systémů). Antigenní extrakty mohou sloužit buď přímo ke stanovení specifických IgG nebo v inhibičních testech (24).

g. Provokační testy

Dalším literárním diagnostickým kritériem je pozitivita provokačních testů, které lze realizovat jako inhalační nebo kožní. V České republice tyto testy pro diagnostické účely prováděny nejsou, a to ani na pracovištích nemocí z povolání (25). Španělští autoři mají dobré zkušenosti s **inhalačními provokačními testy**, senzitivita inhalačního provokačního testu je dle dostupných literárních údajů 73 %, specifická 84 % (26). **EAACI doporučuje zvážit provedení inhalačního provokačního testu zejména u nemocných se suspektním profesním postižením, pokud byly vyčerpány všechny ostatní diagnostické metody nebo pokud se nedaří stanovit zdroj inhalačního antigenu, případně v případech, kdy předpokládaný antigen nebyl v minulosti popsán jako možný vyvolavatel EAA** (24). Alternativou může být **test se zamezením další expozice vyvolávajícímu antigenu** alespoň po dobu 14 dnů s kontrolou plicních funkcí a počtu leukocytů v periferní krvi. U nemocných s chronickou EAA má tento přístup poměrně nízkou senzitivitu (51 %), potenciálně využitelný je u nemocných s profesní expozicí (27).

h. Pracovní lékařství

Pokud má lékař na základě anamnestických údajů pacienta podezření, že k **expozici dochází v pracovním prostředí**, měl by nemocného odeslat na příslušné Oddělení nemocí z povolání. Zde je nutno bedlivě uvážit rozsah postižení, věk

pacienta a míru rizika, že nemoc v příčinné souvislosti s relevantní expozicí vznikla a dle toho navrhnout nápravná opatření.

Shrnutí

Je nutné si uvědomit, že diagnóza EAA vzniká na základě syntézy výsledků výše uvedených vyšetření. U řady nemocných s jednoznačnou anamnézou expozice inhalačnímu antigenu není nutno přistupovat k chirurgické plicní biopsii. U části nemocných lze diagnózu podpořit i na základě provedení transbronchiální biopsie nebo kryobiopsie, které mohou u nemocných s aktivními formami onemocnění zachytit výše popsané granulomy. Nejobtížnější je stanovení diagnózy u nemocných s chronickými formami onemocnění, pokud to stav nemocného a ventilační parametry dovolují, měly by být v těchto případech v diagnostickém procesu využity všechny výše uvedené modalities (obr. 1). Navzdory tomu literární údaje ukazují, že až u 50 % nemocných se nepodaří zdroj inhalačního antigenu vypátrat, a to zejména v případech, dochází-li k expozici v domácnosti nemocného (28). Pro tyto případy bylo navržen termín **kryptogenní chronická EAA** (4). Je nutné zdůraznit, že pátrání po možné expozici inhalačním antigenům by mělo být skutečně důsledné a opakované, identifikace zdroje expozice a zamezení dalšímu kontaktu zlepšuje prognózu nemocných s EAA.

Stejně jako pro pacienty s IPF i pro nemocné s EAA platí, že diagnóza by měla být stanovena na podkladě **multidisciplinárního přístupu** (22). Zejména nemocní s fibrotickým plicním postižením (HRCT obrazem, jehož součástí jsou retikulace a/nebo voština) by měli být konzultováni v Centru pro intersticiální plicní procesy, které možnost multidisciplinárního přístupu má. **Pacienty s chronickou EAA je nutné v čase sledovat, protože u části z nich může onemocnění navzdory zamezení expozici progredovat.**

Tabulka č. 2 Diagnostická kritéria exogenní alergické alveolitidy – návrh

	Akutní	Chronická
Anamnéza expozice inhalačnímu antigenu	+	+/-
Krepitus	+/-	+
Transfer faktor	↓	↓

Vyšší procentuální zastoupení lymfocytů v BALTe (>20 % kuřáci, >30 % nekuřáci)	+	+/-
BALTe CD4/CD8	↓	↓/norma/↑
Radiologický obraz (HRCT)	Centrilobulární noduly, mlhovité opacity, mozaiková perfúze, kondenzace	Centrilobulární noduly, mlhovité opacity, mozaiková perfúze, kondenzace, zesílení intersticiálních sept, trakční bronchiektázie, voština, emfyzém
Histologický obraz	Granulomy, OP, DIP	Granulomy, OP, DIP, NSIP, UIP, CPFE

BALTe: tekutina získaná bronchoalveolární laváží, HRCT: počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, OP: organizující pneumonie, DIP: deskvamativní intersticiální pneumonie, NSIP: nespecifická intersticiální pneumonie, UIP: obvyklá intersticiální pneumonie, CPFE: syndrom kombinace fibrózy a emfyzému.

Možná chronická EAA: chybí anamnéza expozice inhalačním antigenům + lymfocytóza v BALTe + typický radiologický/histologický obraz

Pravděpodobná chronická EAA: anamnéza expozice inhalačním antigenům + typický radiologický/histologický obraz

Jistá chronická EAA: anamnéza expozice inhalačním antigenům + lymfocytóza v BALTe + typický radiologický/histologický obraz

4. Léčba EAA

V první řadě je třeba nemocnému **vysvětlit podstatu jeho onemocnění a motivovat pacienta ke spolupráci při léčbě**. Pokud lze identifikovat vyvolávající inhalační antigen, měl by být odstraněn z životního prostředí pacienta. Nemocný by měl být poučen, že při dalším styku s vyvolávajícím antigenem dojde velmi pravděpodobně k relapsu onemocnění a ke zhoršení plicních funkcí. Někdy je nezbytné zamezit kontaktu s celou skupinou antigenů (holubářská plíce, pérové lůžkoviny apod.).

U nemocných s akutní formou onemocnění nepřináší systémová kortikoterapie výraznější benefit, pokud jako kontrolní skupinu použijeme taktéž pacienty s akutní EAA, kteří zamezili další inhalační expozici vyvolávajícímu antigenu (29).

U pacientů s výraznými příznaky nebo výrazným poklesem plicních funkcí při aktivním onemocnění lze doporučit **systémovou kortikoterapii** v dávce 0,5 mg prednisonu na kg hmotnosti. Po stabilizaci stavu pacienta je vhodné dávku snižovat, nicméně v literatuře není dostupná žádná práce zabývající se rychlostí, jakou by měly být kortikosteroidy detrahovány a dobou, po kterou by měly být podávány. Některé práce doporučují systémovou kortikoterapii nepodávat déle než 4 týdny (30). U nemocných s chronickou formou onemocnění lze zvážit dlouhodobou léčbu systémovými kortikosteroidy nebo **kombinovanou imunosupresní léčbu**. Nejsou zatím k dispozici práce, které by jednoznačně prokazovaly, jaká imunosupresiva pro případnou kombinovanou léčbu volit a u kterých nemocných ji indikovat. Nejčastěji používaným lékem je pravděpodobně **azathioprin a mykofenolát mofetil**. U nemocných léčených kombinovanou imunosupresní léčbou zahrnující buď kombinaci prednison+azathioprin nebo prednison+mykofenolát mofetil bylo v porovnání s nemocnými léčenými monoterapií prednisonem prokázáno signifikantní snížení nežádoucích účinků spojených s léčbou a to o 54 % pro azathioprin a 66 % pro mykofenolát mofetil. Léčba mykofenolátem měla nejen příznivější bezpečnostní profil a byla pacienty lépe tolerována, umožnila ale také snížit dávku prednisonu, aniž by bylo snížení provázeno poklesem usilovné vitální kapacity (31). Kombinovaná léčba s mykofenolátem mofetilu také vede k signifikantnímu vzestupu transfer faktoru v porovnání s nemocnými léčenými azathioprinem (32).

Dle zkušeností našeho pracoviště je na místě **kombinovanou imunosupresivní léčbu zvážit u nemocných s EAA, kteří mají dle HRCT hrudníku a/nebo BALTe známky aktivity onemocnění (vyšší procentuální zastoupení lymfocytů v BALTe, mlhovité opacity, centrilobulární noduly) navzdory systémové kortikoterapii nebo je k udržení kontroly nad nemocí nutná vyšší dávka systémově podávaných kortikosteroidů. U nemocných netolerujících azathioprin nebo při progresi dokumentované navzdory této léčbě je na místě zvážit kombinaci s mykofenolátem.**

Vzhledem k tomu, že některé formy EAA jsou prognosticky nepříznivé, spojené s výraznou fibrotizací plicního parenchymu, sníženou kvalitou života a délkou přežití,

probíhají klinické studie zaměřené na efekt antifibrotik u vybrané skupiny nemocných s EAA.

5. Paliativní léčba EAA

Zejména skupina pacientů s progredujícím fibrotickým plicním postižením bývá kandidáty paliativní péče. U nemocných s respirační insuficiencí, kteří splňují kritéria ČPFS pro indikaci **dlouhodobé domácí oxygenoterapie**, by měla být zvážena tato možnost. Nemocní s nadváhou nebo podváhou mohou profitovat z péče **nutričního specialisty**. Nemocným s chronickou EAA by měla být nabídnuta možnost **plicní rehabilitace**, případně dle stavu pacienta a plicních funkcí lázeňská léčba. Důležitá je **léčba komorbidit a screening komplikací dlouhodobé systémové kortikoterapie**, zejména osteoporózy.

Pacienti s fibrotickým plicním postižením bývají limitováni také **kašlem**, který mnohdy přispívá k sociální izolaci nemocných. Někdy kašel mírní systémová kortikoterapie v dávce 5-10 mg prednisonu nebo ekvivalentu. U nemocných s neproduktivním suchým kašlem lze zvážit symptomaticky **gabapentin nebo opiáty, případně kromoglykát**, jehož přínos byl prokázán u nemocných s IPF (33).

Vybraná část nemocných může profitovat z **plicní transplantace** – v porovnání s pacienty s IPF je u nemocných s EAA signifikantně nižší riziko akutní rejekce a signifikantně lepší přežívání nemocných po plicní transplantaci (34). U nemocných indikovaných k plicní transplantaci je nezbytně nutné zamezení další expozice inhalačním antigenům – byla popsána rekurence onemocnění v transplantované plíci.

Shrnutí

Návrh léčebného postupu zohledňující míru diagnostické jistoty (pro chronickou EAA)

1. Jistá chronická EAA a pravděpodobná chronická EAA

- zamezení další expozice vyvolávajícímu agens
- systémové kortikosteroidy - 0,5 mg/kg/den prednisonu s postupnou detrakcí
- pokud dojde při detrakci k progresi EAA, zkontrolovat znovu, zda bylo zamezeno expozici, vyloučit vliv komorbidit, zvážit přidání

azathioprinu 100-150 mg/den (při kontraindikaci či nežádoucích účincích možnou variantou mykofenolát mofetil 1,5-2 g/den)

- posoudit rozsah postižení a prognostické faktory k identifikaci případných kandidátů plicní transplantace
- DDOT při rozvoji respirační insuficience (jsou-li splněna indikační kritéria ČPFS)

2. Možná chronická EAA

- systémové kortikosteroidy - 0,5 mg/kg/den prednisonu s postupnou detrakcí
- po 4-6 týdnech léčby systémovými kortikosteroidy vhodná kontrola a posouzení efektu léčby
- při absenci efektu vhodná konzultace aktuálních nálezů (včetně aktuálního HRCT hrudníku) ve specializovaném centru

6. Prognóza EAA

Jak bylo zmíněno výše, prognóza nemocných s EAA je značně variabilní. Zatímco u nemocných s akutní EAA může mít choroba po zamezení expozice inhalačnímu antigenu průběh příznivý, u pacientů s chronickou EAA vídáme v některých případech progresi navzdory zamezení dalšímu kontaktu s inhalačním antigenem.

Obecně je ale jedním z negativních prognostických ukazatelů právě neidentifikovaný zdroj expozice!

Identifikace markerů špatné prognózy může být důležitá zejména u nemocných, kde připadá v úvahu plicní transplantace jako léčebná modalita. U pacientů, kde byla diagnóza stanovena s pomocí **histologie**, lze očekávat lepší prognózu, pokud byly v tkáni zachyceny vágně formované granulomy a/nebo buněčná NSIP. Naopak nedobrou prognózu lze očekávat u nemocných s histologicky zachycenou fibrotickou NSIP, UIP a bronchiolocentrickou fibrózou (35).

Radiologicky se jako poměrně dobrý ukazatel, kterým lze identifikovat prognosticky závažné případy EAA, jeví objem plicních cév (pulmonary vessel volume = součet objemů plicních arterií a vén vyjma cév v plicním hilu), který lze ovšem měřit pouze automatickým systémem CALIPER (Computer-Aided Lung

Informatics for Pathology Evaluation and Rating). Přesahuje-li procentuálně PVV (vztaženo k objemu celých plic, měřeného stejným systémem) hodnotu 6,5, je průměrná doba přežití nemocných s EAA $35,3 \pm 6,1$ měsíce. Prediktorem mortality je také vizuálně stanovený rozsah retikulací, bronchiektazií a voštiny (36).

7. Akutní exacerbace chronické fibrotické EAA

V literatuře jsou zmíněny případy akutní exacerbace chronické EAA, jednoznačná kritéria však chybí. Část autorů přejímá či různě modifikuje **Collardova kritéria akutní exacerbace IPF** či **Kondohova kritéria** téhož (37, 38). Navrhujeme převzetí **definice akutní exacerbace chronické fibrotické EAA dle Olsona et al.** (39).

1. známá diagnóza chronické fibrotické EAA
2. nevysvětlitelné zhoršení či rozvoj dušnosti v posledních dvou měsících
3. nové opacity bilaterálně patrné na skiagramu hrudníku či HRCT
4. vyloučení infekce (bakteriální, virové, mykotické, mykobakteriální, negativní imunofluorescenční barvení na *Pneumocystis jiroveci* v materiálu získaném z respiračního traktu)
5. vyloučení jiné příčiny příznaků a radiologických nálezů (zejména vyloučení kardiální etiologie obtíží a plicní embolizace)

Optimální léčebná strategie u těchto pacientů není známa. Podávání pulzů kortikosteroidů, kombinace systémové kortikoterapie s jinými imunosupresivy či umělá plicní ventilace jsou zmiňovány jako možné, chybí však rozsáhlejší studie, které by potvrdily jejich klinický efekt. Mortalita nemocných s akutní exacerbací fibrotické EAA se pohybuje kolem 85 %.

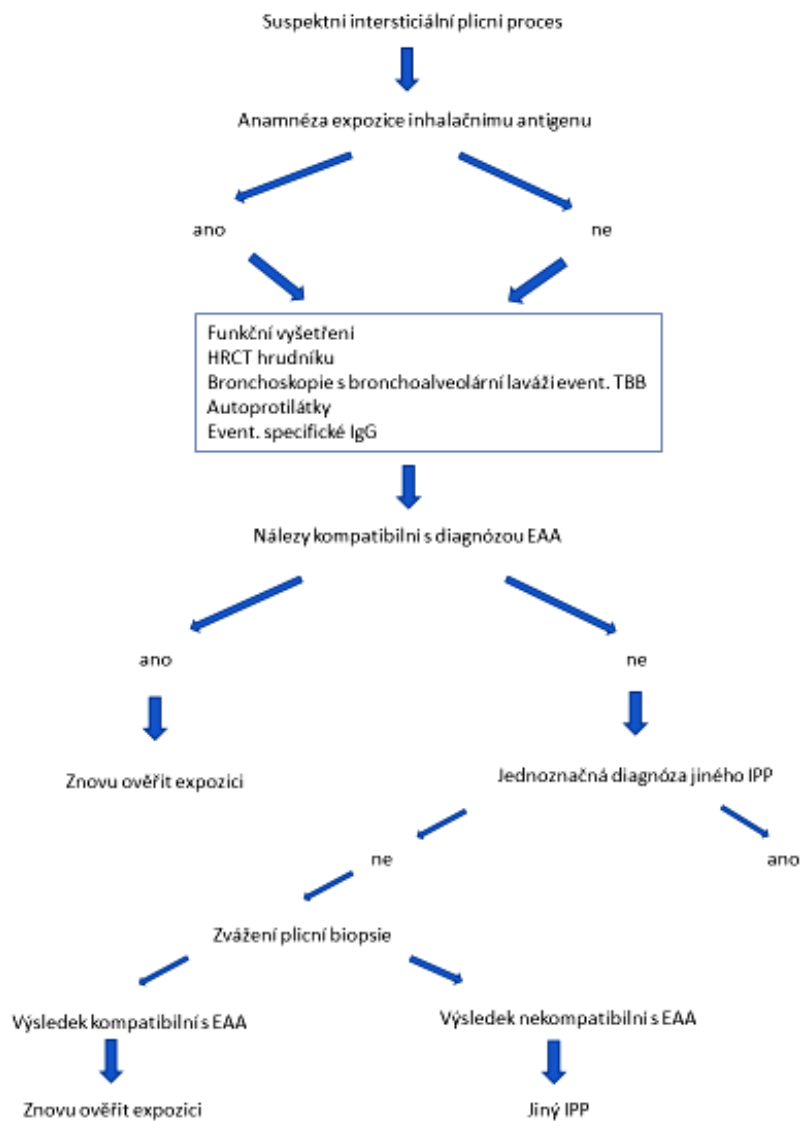
Použitá a doporučená literatura:

1. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006, 1:25.
2. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* 2014; 108: 793-9.
3. Morris GD. Gold, silver and bronze metals, medals and standarts in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168: 909-917.
4. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:680-689.
5. Walsh SL, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, Nunes H, Valeyre D, Brillet PY, Kambouchner M, Morais A, Pereira JM, Moura CS, Grutters JC, van den Heuvel DA, van Es HW, van Oosterhout MF, Seldenhijk CA, Bendstrup E, Rasmussen F, Madsen LB, Gooptu B, Pomplun S, Taniguchi H, Fukuoka J, Johkoh T, Nicholson AG, Sayer C, Edmunds L, Jacob J, Kokosi MA, Myers JL, Flaherty KR, Hansell DM. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4:557-65.
6. Lacasse Y, Selman M, Costabel U et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168:952-958.
7. Terho EO. Diagnostic criteria for farmer's lung disease. *Am J Ind Med* 1986, 10:329.
8. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allerg Clin Immunol* 1989, 84: 839-844.
9. Cormier Y, Lacasse Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: the role of serum precipitins, lung biopsy and high-resolution computed tomography. *Clin Pulm Med* 1996, 3: 72-77.
10. Schluyer M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997, 111:534-536.
11. Kuepeli E, Karnak D, Kayacan O, Beder S. Clues for the diferential diagnosis of hypersensitivity pneumonitis as an expectant variant of diffuse parenchymal lung disease. *Postgrad Med J* 2004, 80: 339-345.
12. Lalancette M, Carrier G, Laviolette M et al. Farmer's lung. long-term outcome and lack of predicitive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Resspir Dis* 1993, 148: 216-221.
13. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141:S169-S202.
14. Drent M, Gutters JC, Mulder PG et al. Is the different T helper cell activity in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis also reflected by the cellular

- bronchoalveolar lavage fluid profile? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997, 14: 31-38.
15. Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Hasegawa S. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis: association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chests* 1993, 104: 38-43.
 16. Hansell DM, Moskovic E. High-resolution computed tomography in extrinsic allergic alveolitis. *Clin Radiol* 1991, 43: 8-12.
 17. Adler BD, Padley SP, Muller NI et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology* 1992, 185: 91-95.
 18. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cool CD et al. Nonspecific interstitial pneumonitis as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2002, 112: 490-493.
 19. Jacobs RL. Hypersensitivity pneumonia: UIP/IPF histopathologic presentation. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110:532-533.
 20. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation: an application of the ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2005, 60: 665-671.
 21. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 1997, 112:1459-1465.
 22. Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur Respir Rev* 2017; 26:170012.
 23. Šterclová M, Vašáková M, Metlická M, Homolka J. Význam specifických IgG při stanovení diagnózy exogenní alergické alveolity. *Studia Pneumophthiologica* 2010; 5: 214-219.
 24. Quirce S, Vandeplans O, Campo P, Cruz JM, de Blay F, Koschel D, Moscato G, Pala G, Raulf M, Sastre J, Siracusa A, Tarlo SM, Walusiak-Skorupa J, Cormier Y. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016; 71: 765-779.
 25. Pelclová D, Lebedová J, Fenclová Z, Lukáš E. *Nemoci z povolání a intoxikace*, Praha 2002, Nakladatelství Karolínium, ISBN 80-246-0433-7
 26. Munoz X, Sánchez-Ortiz M, Torres F, Villar A, Morell F, Cruz JM. Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1658-1665.
 27. Tsutsui T, Miyazaki Y, Okamoto T, Tateishi T, Furusawa H, Tsuchiya K et al. Antigen avoidance tests for diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig* 2015; 53: 217-224.
 28. Fernandez Perez ER, Swigris JJ. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013; 144:1644–1651.

29. Kokkarinen JI, Tukianenn HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Resp Dis* 1992, 145: 3-5.
30. Mönkäre S, Haahtela T. Farmer's lung--a 5-year follow-up of eighty-six patients. *Clin Allergy* 1987;17:143-51.
31. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, Bhanot D, Robinson L, Bullick S, Chen L, Hsu S, Churpek M, Hedeker D, Montner S, Chung JH, Husain AN, Noth I, Strek ME, Vij R. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2017;3(3). pii: 00016-2017.
32. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, Fell CD, Manganas H, Dubé BP, Wolters PJ, Collard HR, Ryerson CJ, Ley B. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2017;151:619-625.
33. Saunders P, Maher T. Cough in fibrotic lung disease: An unresolved challenge. *Respirology* 2017; 22:1491-1492.
34. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, Greenland J, Wolters P, Ghio E, Jones KD, Leard L, Kukreja J, Blanc PD. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2015; 147:1558-1565.
35. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johannson KA, Assayag D, Lee J, Wolters PJ, Collard HR, Koth LL. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* 2017; 152:502-509.
36. Jee AS, Jo HE, Corte TJ. Hypersensitivity pneumonitis: A protean and challenging disease. *Respirology* 2017; 22:1489-1490.
37. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1993, 103: 1808-1812.
38. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 16:636-643.
39. Olson AL, Huie TJ, Grohong SD et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest* 2008, 134: 844-850.

Obr. 1 Návrh diagnostického procesu při suspekci na EAA



Dotazník pro nemocné se suspektní exogenní alergickou alveolitidou

1. Máte nebo jste měl/a doma nebo v práci cokoliv z níže uvedených?

	Ano	Ne
Zvlhčovač		
Sauna		
Vířivka/ Jacuzzi		
Klimatizace		
Ptactvo (holub, hrdlička, papoušek, andulka, korela, kuře, kachna, husa, bažant)		
Poškození vodou		
Plísně		
Zvířata		

2. Jste v práci nebo v místě Vašeho bydliště vystaven/a kouři nebo prachu?

_____ano _____ne

3. Prosím vypište všechna zaměstnání, která jste doposud vykonával/a (po dobu delší než 6 měsíců, minimálně 20 hodin týdně)

Povolání – Zaměstnání (název)	Co přesně Vaše povolání zahrnovalo? Jaké služby a/nebo výrobky byly produkovány?	Od roku	Do roku

4. Zaškrtněte, pokud jste byl/a zaměstnán/a v některém z níže uvedených průmyslových odvětví:

- | | | |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| _____ Těžební průmysl | _____ Slévárství | _____ Výroba umělých hmot |
| _____ Práce v lomu | _____ Železnice | _____ Stavba tunelů |
| _____ Celulózka a papírna | _____ Výroba izolací | _____ Dřevozpracující průmysl |
| _____ Pekařství | _____ Zpracování korýšů | _____ Výroba a zpracování hliníku |
| _____ Sklářství | _____ Nakládání s odpady | _____ Keramický průmysl |
| _____ Kovoobrábění | | |

5. Vykonal/a jste ve svém životě některé z následujících povolání?

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Zemědělec | <input type="checkbox"/> Automechanik | <input type="checkbox"/> Tesař |
| <input type="checkbox"/> Malíř | <input type="checkbox"/> Svářeč | <input type="checkbox"/> Pracovník s odpadem |
| <input type="checkbox"/> Laborant | <input type="checkbox"/> Obsluha tryskacího/omílacího stroje | |
| <input type="checkbox"/> Práce s izolačním materiálem | <input type="checkbox"/> Přístavní dělník | |
| <input type="checkbox"/> Instalatér, klempíř | <input type="checkbox"/> Soustružník | |

6. Byl/a jste někdy exponována některému z následujících zdrojů? (v rámci bydliště, zaměstnání, aj.)

Chov zvířat a zemědělská výroba	Kovy/nerosty	Potravinářství/ rostlinná výroba	Různé
Ptactvo – zakroužkujte druh Holub, hrdlička, korela, andulka, papoušek, kuře, husa, kachna, bažant	Berylium	Sýr	Průmyslové čisticí roztoky
Peří	Barium	Mouka	Olejové kapky do nosu
Rybí moučka	Kobalt	Enzymy	Isokyanáty
Insekticidy	Cín	Káva/čaj	Jíl, hrnčířská hlína
Hnojiva	Oxidy železa	Houby	Talek
	Hliník	Olej	Barvy
	Chrom	Slad	Cement
	Slída	Maso	Trubky
	Křemík	Bavlna	Brzdy
	Azbest	Dřevný prach	Keramické dlaždice
	Uhlí	Korek	

7. Máte podezření, že Vaše obtíže způsobila jiná expozice?

8. Prosím zaškrtněte podle toho, co platí:

- Nadále pracuji.
- Jsem v pracovní neschopnosti od _____ (datum).
- Jsem v předčasném/invalidním důchodu pro svoje plicní onemocnění od _____ (datum).
- Jsem ve starobním důchodu.