

Hypersenzitivní pneumonitida – komplexní pohled na patogenezi, diagnostiku a terapeutické možnosti

Martina Doubková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno a LF MU, Brno

Hypersenzitivní pneumonitida, dříve označovaná jako exogenní alergická alveolitida, je imunitně zprostředkované intersticiální plicní onemocnění způsobené opakovanou inhalací organických nebo anorganických antigenů. Současná klasifikace rozlišuje HP na nefibrotickou a fibrotickou formu, přičemž fibrotická forma je spojená s horší prognózou. Diagnostika vyžaduje multidisciplinární přístup. Základem léčby je eliminace expozice, u symptomatických pacientů lze zvažovat glukokortikoidy; u fibrotické formy je možné nasazení antifibrotické léčby. Včasná diagnostika a identifikace původního antigenu jsou klíčové pro zlepšení prognózy.

Klíčová slova: hypersenzitivní pneumonitida, fibrotický a nefibrotický fenotyp, expozice antigenům, glukokortikoidy, antifibrotika.

Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive overview of pathogenesis, diagnostics and therapeutic options

Hypersensitivity pneumonitis, formerly known as extrinsic allergic alveolitis, is an immune-mediated interstitial lung disease triggered by repeated inhalation of organic or inorganic antigens. Current classification distinguishes between non-fibrotic and fibrotic forms, with the fibrotic phenotype associated with worse outcomes. Diagnosis requires a multidisciplinary approach. Management is based on antigen avoidance, with glucocorticoid therapy considered in symptomatic patients; antifibrotic treatment may be appropriate for progressive fibrotic disease. Early diagnosis and identification of the causative antigen remain crucial for optimizing patient prognosis.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, fibrotic and non-fibrotic phenotype, antigen exposure, glucocorticoids, antifibrotic drugs.

Úvod

Hypersenzitivní pneumonitida (HP), známá i jako exogenní alergická alveolitida, je imunitně zprostředkovaný intersticiální plicní proces (IPP) způsobený opakovanou inhalací antigenních organických částic nebo prachů (1). Pojmy hypersenzitivní a alergická jsou ale zavádějící, HP není atopickým onemocněním a není spojená se zvýšeným počtem eozinofilních granulocytů nebo zvýšením hladiny imunoglobulinu E. Rovněž pojem alveolitida je nepřesný, protože nemoc postihuje nejen plicní alveoly, ale i plicní intersticiu a dýchací cesty. Rozlišujeme nefibrotickou formu (zánětlivou, často reverzibilní

a fibrotickou formu, která má horší prognózu. Klíčová je včasná diagnostika a odstranění expozice.

Epidemiologie a rizikové faktory

HP je vzácné onemocnění. Prevalence HP kolísá v závislosti na rizicích prostředí (koncentrace antigenu, frekvence a trvání expozice, rozpustnost antigenu, velikost částic, použití respirátorů na pracovišti). Prevalence HP se liší podle expozice prostředí. Prevalence farmářské plíce se odhaduje na 0,01–2 % v obecné populaci a 0,25–10,4 % u osob pracujících v zemědělství (2). Některé možné domácí expozice vedoucí

k onemocnění ukazuje tabulka 1. Významnou úlohu ve vzniku nemoci hraje individuální vnímavost. Byly popsány vzácné i rodinné formy HP, kdy více členů rodiny onemocnělo při stejné expozici. Kuřáci mají nižší prevalenci HP než nekuřáci. Kuřáky může chránit snížená tvorba specifických protilátek proti organickým antigenům v důsledku imunosupresivního vlivu cigaretového kouře. Pokud už HP vznikne, má méně vyjádřen zánět (menší lymfocytóza v bronchoalveolární tekutině). Kuřáci mají sice nižší riziko HP, ale horší prognózu, pokud onemocní (větší rozsah plicní fibrózy, horší odpověď na léčbu) (3).

V současné době bylo popsáno více než dvě stě antigenů, které mohou stát za rozvojem HP. Jde o malé antigeny (průměr menší než 3–5 µm), které mohou dosáhnout až periferie plic. K těmto antigenům patří termofilní aktinomykety, plísňe, různé živočišné a rostlinné proteiny a chemikálie. HP může být profesním onemocněním (chovatelé holubů, sekáči třtiny, výrobci sladu a pivovarníci, výrobci sýra, pěstitelé žampionů). Uvádá se, že u 30–50 % případů není identifikován vyvolávající agens (4).

Patogeneze

Patogeneze nemoci je podle současných názorů způsobena kombinací humorálních a buněčných mechanismů. Prvním krokem v patogenezi HP je opakovaná expozice inhalačním antigenům u predisponovaných jedinců. Typickými antigeny jsou plísňe (*Thermophilic actinomyces*, *Aspergillus* spp., *Penicillium*, *Cladosporium* – ve vlhkém seně, zvlhčovačích, ventilačních systémech), dále ptačí proteiny (trus, peří, sérové bílkoviny) a některé chemikálie (např. izokyanáty u lakýrníků). Plísňe produkují spory a enzymy a jsou vysoce antigenní. Následuje aktivace imunitního systému: antigeny stimulují alveolární makrofágy a T-lymfocyty, vznikají IgG protilátky a rozvíjí se imunitní odpověď (kombinace imunopatologických mechanismů). Opakovaná stimulace vede k chronickému zánětu, aktivaci fibroblastů a ukládání kolagenu (5).

Rozvoj HP závisí také na individuální vnímavosti – genetické predispozice, zejména některé HLA haplotypy, zvyšují riziko onemocnění tím, že ovlivňují způsob prezentace antigenu T-lymfocytům (5, 6). HP v posledních letech doznala změn stran chápání podstaty této nemoci. Současná úroveň poznání vedla ke změně přístupu k hodnocení, zohledněna je především přítomnost známek fibrotizace plicní tkáně, protože představuje pro nemocného důležitý aspekt ve volbě terapie a paralelně je prognostickým ukazatelem (1, 4).

Klinický obraz

Klinický obraz je variabilní. U nefibrotických forem dominují celkové příznaky včetně febrilií, pocení, myalgii a bolesti hlavy, námahová dušnost a zhoršení příznaků po kontaktu s inhalačním antigenem. U fibrotických forem, pokud je nemocný trvale exponován inhalační-

mu antigenu, může chybět anamnestický údaj o zhoršení dušnosti po kontaktu s inhalačním antigenem.

Klasifikace HP se v průběhu let měnila (7). Dle dělení podle ATS/JRS/ALAT (*American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax*) je odklon od klasifikace akutní/subakutní a chronická. Toto je nahrazeno z důvodů prognostických a terapeutické strategie na **nefibrotická HP**: zánětlivá, reverzibilní forma s často příznivou prognózou po včasné odstranění expozice. A **fibrotická HP** (s fibrotizací, UIP-like – *usual interstitial pneumonia*, NSIP-like – *nonspecific interstitial pneumonia*) s horší prognózou, vyšší mortalitou a mnohdy nutností antifibrotické léčby (1).

Diagnostika

Diagnostika zahrnuje multidisciplinární přístup, protože žádné jednotlivé vyšetření není dostačující, vždy jde o syntézu vyšetření. Klíčem k diagnóze HP je pečlivá pracovní a sociální anamnéza (informace o pracovním a domácím prostředí, o domácích zvířatech, koníčkách, o průběhu nemoci, o výskytu podobného onemocnění u členů rodiny a spolupracovníků), viz tabulka 2. Pacienti dostávají dotazníky se zaměřením na možnou expozici, viz tabulka 3. Ptačí antigeny (trus, peří) jsou nejčastější příčina HP v Evropě. Forma inhalace je při kontaktu s polštářem z peří, nebo krmení papoušků, peří v bundě atd. Fyzikálním vyšetřením můžeme slyšet inspirační krepitus nebo i jemné inspirační pískoty při postižení malých dýchacích cest, paličkovité prsty u nemocných s pokročilou fibrotickou formou.

Laboratorním vyšetřením mohou sérologické testy prokázat specifické protilátky (obvykle z třídy IgG) proti danému antigenu během symptomatických epizod. Tyto protilátky ale nemají dostatečnou senzitivitu a specifitu (jsou falešně pozitivní u pouhé expozice alergenu bez průkazu HP a naopak). Jejich nepřítomnost nevylučuje diagnózu HP (8, 9).

U HP neexistuje typický rentgenový nálezní a skiagram hrudníku může být normální i u symptomatických osob. V nefibrotické akutní fázi jsou přítomny na skiagramu hrudníku difúzní nodulace způsobené granulomatózními změnami. V chronickém fibrotickém stadiu vidíme v závislosti na rozsahu plicní fibrózy zmenšení objemu plic a difúzní retikulonodulární zastínění nejčastěji ve středních a horních plicních polích, v terminálním stadiu u pokročilých forem fibrózy obraz „jizvící se“ plíce. Při vyšetření počítačovou tomografií s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) pozorujeme u nefibrotické formy: opacity mléčného skla, mozaiková perfuze, spíše v horních lalocích, centrilobulární

Tab. 2. Praktický postup v managementu hypersenzitivní pneumonitidy

Krok/Cíl	Postup
Najdi antigen	Důkladná anamnéza, spec. IgG
Potvrď diagnózu (multidisciplinární tým MDT)	HRCT hrudníku, BSK s BAL, ev. biopsie
Zamez expozici	Zásadní pro prognózu
Potlač zánět/fibrózu	GK, jiná imunosupresiva, antifibrotika
Sleduj progresi	FVC, DLco, symptomy, HRCT

Vysvětlivky: IgG – specifické protilátky; HRCT – výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností; GK – glukokortikoidy; FVC – forsírovaná vitální kapacita; DLco – difúzní plicní kapacita

Tab. 1. Příklady domácí expozice

Příklady plísňí v domácnostech:
Zvlhčovače vzduchu bez pravidelné výměny vody
Dechové nástroje: saxofon, klarinet, flétna
Staré textilie, koberce, matrace ve vlhkých bytech
Klimatizace, ventilace v autech
Kompostéry, zahradní práce na podzim

Tab. 3. Dotazník pro pacienty s podezřením na hypersenzitivní pneumonitidu

Oblast	Otázka	Ano	Ne	Upřesnění
Pracovní anamnéza	Práce se senem, obilím, slámou			
	Kontakt s plísní, kompostem, vlhkým prostředím			
	Práce se dřevem, pilinami, textilní/papírenský průmysl			
	Práce s chemikáliemi (např. izokyanáty, laky, barviva)			
Domácí prostředí	Chov ptáků (andulky, papoušci, holubi, slepice)			
	Používání péřových polštářů, přikrývek, bund			
	Zvlhčovač, klimatizace, kompostér, akvárium			
	Plísně v bytě (zdi, koberce, matrace)			
Koníčky a zájmy	Hra na dechové nástroje (klarinet, saxofon, flétna)			
	Chov zvířat, zahradničení			
Klinické příznaky	Dušnost či kašel zhoršující se doma/v práci			
	Úleva při pohybu mimo domov/práci			
	Horečky, zimnice, noční pocení po určité činnosti			

a peribronchiální noduly do průměru 5 mm, organizující se pneumonie. V chronickém stadiu jsou nálezy podobné idiopatické plicní fibróze (IPF) s různě pokročilou intersticiální plicní fibrózou, která může progredovat až do voštinovité plíce (obraz medové plástve). Na rozdíl od akutní formy HP úplně nevymizí nálezy na skiagramu hrudníku a HRCT hrudníku ani po přerušení expozice vyvolávajícím antigenem.

Plicní funkční vyšetření prokazuje podle tíže onemocnění různě závažnou ventilační poruchu, převážně restriktivního typu. Difúzní plicní kapacita pro CO (DLco) je snížena. Hypoxemie v klidu se objevuje až u pokročilých stadií onemocnění.

Bronchoskopickým vyšetřením bronchoalveolární tekutiny (BALte) získané bronchoalveolární laváží prokazujeme při cytologickém rozboru lymfocytární alveolitidu. Většina lymfocytů je CD8+ T buňky, takže poměr CD4+/CD8+ je obvykle menší než 1. Tento nálezy může odlišit HP od jiných intersticiálních nemocí (sarkoidóza, IPF), ale nevyskytuje se u všech nemocných.

Pro nefibrotickou fázi onemocnění je charakteristická přítomnost zánětlivého intersticiálního infiltrátu s lymfocyty, plazmocyty, mastocyty a makrofágy. Většinu zánětlivých buněk tvoří lymfocyty, zejména CD8+ T buňky. Přítomna je bronchiolitida a obliterující bronchiolitida s organizující pneumonií. Dále je patrná infiltrace interalveolárních sept lymfocyty s organizujícím se fibrinovým exsudátem v alveolech a dále nekaseifikujícími granulomy okolo respiračních bronchiolů. Při fibrotické HP dochází k vývoji intersticiální plicní fibrózy a nekaseifikující granulomy ubývají. Celkově se patologický obraz v tomto stadiu podobá obrazu IPF (1, 8, 9).

Plicní biopsie (transbronchiální biopsie nebo transbronchiální kryobiopsie, chirurgicky videotorakoskopicky) nebývá obvykle ke stanovení diagnózy nefibrotické HP nutná. Může však být užitečná při odlišení fibrotické HP od jiných onemocnění. Ačkoliv je histopatologický nálezy charakteristický, nemusí být patognomický (9).

Přítomnost charakteristických klinických a rentgenologických nálezů ve spojení s pečlivou anamnézou, odhalující vyvolávající antigen, vede často k diagnóze HP. Podezření na akutní nefibrotickou HP by se mělo vyslovit u pacienta s chřipkovými příznaky a retikulonodulárními plicními zastíněními na skiagramu hrudníku, zvláště pokud je souvislost s provokujícím činitelem (například chovatelství ptactva, práce se senem, pobyt na vlhké půdě). Charakteristické pro HP je zlepšení, které

nastává během hospitalizace při vyloučení antigenu. V chronickém stadiu je třeba odlišit jiné restriktivní, intersticiální a granulomatózní plicní procesy. Nález voštinovité fibrózní přestavby na HRCT hrudníku je spojen s horší prognózou. Špatnou prognózu má HP bez jasného identifikovatelného antigenu (10).

Terapie

Kdy a jak začít léčit HP? Neexistuje žádný jednotný zavedený algoritmus pro farmakologickou léčbu HP. HP může zpočátku reagovat na glukokortikoidy (GK), ale existuje jen málo důkazů o tom, že GK mají dlouhodobý přínos nebo zpomalují progresi fibrotické HP (11). Při léčebné strategii se rozhodujeme podle těchto faktorů: fibrotická či nefibrotická forma, závažnost symptomů, funkční postižení a odezva na eliminační opatření. Efektivní léčbou je identifikace a **přerušení expozice antigenu**. V akutním stadiu může stačit zabránit další expozici antigenu (úprava prostředí, filtry, respirátory, opuštění pracovního prostředí) a symptomy vymizí spontánně. U nemocných s oběma formami onemocnění (fibrotická i nefibrotická), pokud samotné zamezení expozice nevedlo ke kompletní rezoluci změn, indikujeme léčbu systémovými glukokortikoidy nebo kombinovanou imunosupresní léčbu. Léčíme nemocného **prednisonem** (0,5 mg/kg/d, obvykle 40 mg podobně jako u sarkoidózy, tuto dávku ponecháme po dobu 2–4 týdnů, poté pomalé snižování dávky během 2–3 měsíců, a nakonec se vysazuje. Nicméně v literatuře není uvedena žádná práce, která by sjednotila postup při vedení GK léčby včetně rychlosti vysazování a délky. GK nezamezí progresi plicní fibrózy, pokud expozice trvá. Imunosupresiva (kortikoid-šetřící léčba nebo alternativy; azathioprin 1–2 mg/kg/den nebo mykofenolát mofetil 1000 mg 2× denně) jsou indikovány u pacientů s nesnášenlivostí nebo kontraindikací GK; s přetrvávající zánětlivou aktivitou navzdory léčbě a s potřebou dlouhodobé léčby za účelem redukce dávky GK. Retrospektivní studie však nezjistila rozdíl v poklesu plicních funkcí ani v přežití mezi pacienty léčenými azathioprinem nebo mykofenolátem mofetilem plus prednisonem oproti pacientům léčeným samotným prednisonem (11). V chronickém, fibrotickém stadiu bývá léčba steroidy (nebo kombinovaná imunosupresivní léčba) méně úspěšná. Nenastane-li u chronické HP zlepšení stavu v průběhu 3–6 měsíců od nasazení léčby, je indikováno její ukončení. Další možností je terapie rituximabem (anti-CD-20). Retrospektivní studie 20 nemocných (u nichž

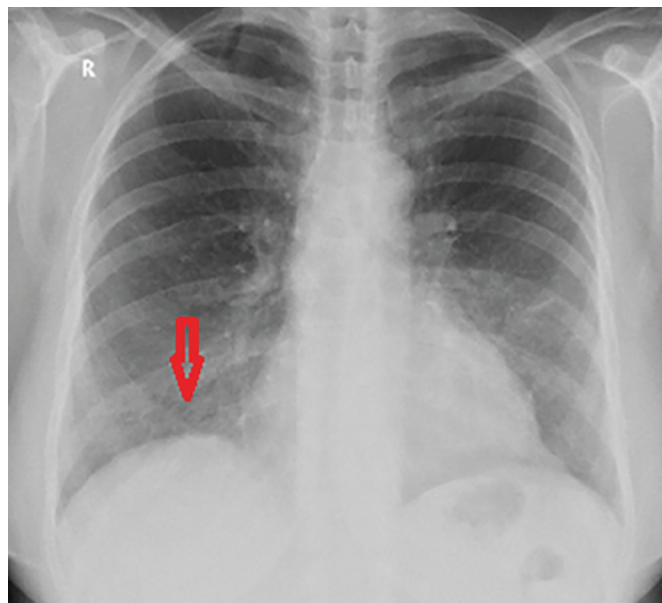
nedošlo ke zlepšení při GK terapii a po odstranění vyvolávajícího činitele) ukázala, že léčba RTX po dobu 6 měsíců vedla ke stabilizaci a zlepšení plicních funkčních ukazatelů (FVC, forsírovaná vitální kapacita a DLco, difuzní plicní kapacita) (11). U chronických, progredujících fibrotických forem je indikována antifibrotická terapie nintedanibem, intracelulární inhibitor tyrozinkináz, zpomalující zhoršování plicní fibrózy v čase (11, 12). Pirfenidon, antifibrotický lék s protizánětlivými účinky, který inhibuje syntézu kolagenu a působí proti TGF beta, nebyl zkoumán u HP v randomizovaných dvojité zaslepených kontrolovaných studiích. Některé retrospektivní studie prokázaly jeho vliv na plicní funkce, jiné nikoliv (11, 13, 14). Progredující plicní fibrózu (radiologicky, klinicky a funkčně) potvrzuje Centrum pro diagnostiku a léčbu IPP, respektive jeho multidisciplinární tým, který sdružuje pneumologa, radiologa a další odbornosti. U některých pacientů s pokročilou plicní fibrózou onemocnění dále progreduje i přes vyloučení expozice antigenem. U pokročilých forem s respirační nedostatečností je indikována domácí dlouhodobá oxygenoterapie a popřípadě je zvažována transplantace plic, pokud věk a celkový stav toto umožňuje. Je třeba, aby byla jasně vyřešena expozice a nemoc nerecivovala i po transplantaci. Plicní rehabilitace zlepšuje toleranci zátěže a vnímání dušnosti. Psychosociální podpora je důležitá především při změně zaměstnání nebo opuštění koníků. Nutriční podpora u hubnutí, kachexie.

V rámci sledování se provádí komplexní plicní funkční vyšetření (spirometrie, bodypletygmografie, difuzní plicní kapacita, saturace O₂ nebo krevní plyny) každých 3–6 měsíců, zadopřední snímek hrudníku a HRCT hrudníku dle klinického vývoje, probíhají opakované edukace ohledně expozice a popřípadě psychologická/paliativní podpora u pokročilých případů.

Prognóza

Prognóza závisí na včasné diagnostice, rozsahu fibrózy a identifikaci antigenu. Pacienti s fibrotickou formou a obrazem voštinovité plíce

Obr. 1. Kazuistika I. Zadopřední snímek hrudníku. Lehké snížení transparence v dolních třetinách



Tab. 4. Faktory asociované s mortalitou; podle (11)

Vnitřní faktory	Starší věk, mužské pohlaví, genetické dispozice
Expozice	Neidentifikovatelný antigen, trvání expozice
Funkční parametry + nálezy BALte	Nízké FVC, DLco, pokles PFV parametrů v čase, nízké zastoupení lymfocytů v BALte
Radiologické nálezy	Přítomnost a rozsah plicní fibrózy na HRCT hrudníku, nálezy UIP
Histologie	UIP, fibrotická NSIP

Vysvětlivky: BALte – bronchoalveolární tekutina; FVC – forsírovaná vitální kapacita; DLco – difuzní plicní kapacita; PFV – plicní funkční ukazatele; UIP – běžná intersticiální pneumonie; NSIP – nespecifická intersticiální pneumonie

mají přežití podobné idiopatické plicní fibróze. Faktory asociované s mortalitou ukazuje tabulka 4.

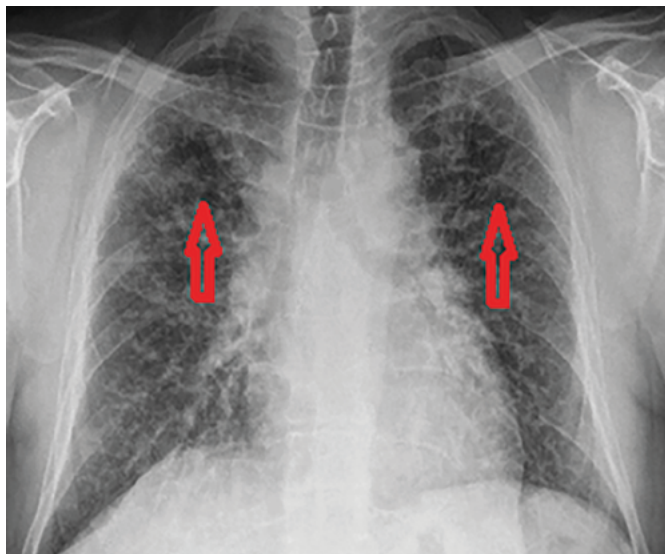
Kazuistiky

Kazuistika I: 42letý muž, pracoval jako farmář s plesnivým senem. Šest hodin po manipulaci se senem měl horečku, zimnici, suchý kašel, dušnost a únavu. Fyzikálním poslechoвым nálezem jsme zjistili dýchání alveolární s chrůpkou a inspirační pískoty a tachypnoe. Na HRCT hrudníku opacities mléčného skla, centrilobulární nodularity. Bronchoalveolární laváž v BALte: převaha lymfocytů 50 %, poměr CD4+/CD8+ byl nižší než 1. Zjištěny specifické IgG proto *Aspergillus fumigatus*. Funkčně byla potvrzena těžká porucha plicní difuze. Léčba sestávala z okamžitého odstranění expozice, GK Prednison 0,5 mg/kg na 4–6 týdnů (viz obrázky 1 a 2).

Kazuistika II: 67letá žena, dlouhodobě chová andulky (více než 15 let). Pozvolna pozorovala dušnost při námaze, suchý kašel, hubnutí, únavu. Toto trvalo měsíce. Fyzikálním vyšetřením jsme prokázali dýchání alveolární + inspirační krepitus, cyanózu a paličkovité prsty. Na HRCT hrudníku byla přítomnost fibrotických změn, retikulace, bronchiektazie, mozaiková perfuze. V BALu mírná lymfocytóza, poměr snížený. Plicní funkční vyšetření prokázalo středně těžkou restrikci se středně těžkou poruchou plicní difuze. Transbronchiální plicní biopsií byla potvrzena přítomnost granulomů a intersticiální plicní fibrózy. Terapeuticky byla doporučena přísná eliminace kontaktu s ptáky, imunosupresivní terapie GK. V případě progresu a při neúčinnosti stávající léčby (kombinované IS

Obr. 2. Kazuistika I. Mlhovité opacities, centrilobulární noduly, mozaiková perfuze, air trapping



Obr. 3. Kazuistika II. Retikulace difúzně oboustranně s maximem v horních a středních plicních polích

terapie) bude zvažována antifibrotická terapie. Prognóza je v tomto případě nejistá a bude záviset na rozsahu plicní fibrózy (viz obrázky 2 a 3).

Závěr

HP je onemocnění na pomezí imunologie, pneumologie a environmentální medicíny, vyžadující multidisciplinární přístup. Diagnostika

Obr. 4. Kazuistika II. Dominují fibrózní změny. Peribronchovaskulární fibróza, mozaiková perfuze, centrilobulární opacity

se opírá o syntézu vyšetření (anamnéza expozice, HRCT hrudníku, bronchoskopie, specifické IgG). Terapie zahrnuje eliminaci antigenu, glukokortikoidy u aktivní zánětlivé formy a antifibrotika u chronické progredující fibrotizující formy. Prognóza závisí na včasnosti diagnózy, rozsahu fibrózy a přetrvávající expozici. Progredující fibrotické formy onemocnění patří do péče specializovaných center pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů, kde je zajištěn multidisciplinární přístup a dostupnost antifibrotické terapie.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(1):150-151. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2022;206(4):518.
2. Koschel D, Behr J, Berger M, et al; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) (federführende Fachgesellschaft) und; Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI); Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP); Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM); Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG); Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP). Diagnostik und Therapie der exogen-allergischen Alveolitis [Diagnosis and Treatment of Hypersensitivity Pneumonitis - S2k Guideline of the German Respiratory Society and the German Society for Allergy and Clinical Immunology]. Pneumologie. 2024;78(12):963-1002.
3. Blanchet MR, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(8):903-9.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(9):e18-e47.
5. Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Strek M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Allergy. 2022;77(2):442-453.
6. Vasakova M, Selman M, Morell F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(3):301-308.
7. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al; HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(8):952-958.
8. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021;160(2):e97-e156.
9. Šterclová M. Exogenní alergická alveolitida – doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování. Sekce intersticiálních plicních procesů České pneumologické a ftiseologické společnosti. Aktualizace 21. 12. 2024. www.ceskapneumologie.cz. Navštíveno dne 11. 7. 2025.
10. Salisbury ML, Gu T, Murray S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. Chest. 2019 Apr;155(4):699-711.
11. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir Rev. 2022;31(163):210169.
12. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-1727.
13. Shibata S, Furusawa H, Inase N. Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: a real-life experience. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2018;35(2):139-142.
14. Mateos-Toledo H, Mejía-Ávila M, Rodríguez-Barreto Ó, et al. An Open-label Study with Pirfenidone on Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2020;56(3):163-169.