

# HIPERSENZITIVNI PNEUMONITIS SA ČESTIM HEMOPTIZIJAMA

## AUTORI

Snežana B. Knežević<sup>1</sup>, Ljiljana P. Đurović<sup>1</sup>, Biljana R. Srećković<sup>1</sup>, Jelena A. Vulović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija

<sup>2</sup> Opšta bolnica Paraćin, Služba anestezije i reanimacije, Paraćin, Srbija

## SAŽETAK

**Uvod:** Hipersenzitivni pneumonitis je kompleksan pulmološki problem imunološki posredovan i uzrokovan inhalacijom antigena na koje je pacijent bio ranije senzibilisan. Sa kliničke strane hipersenzitivni pneumonitis može se podeliti na akutni, subakutni i hronični oblik. Karakterišu ga iznenadni napadi kašlja, dispneje, zamaranja i gubitka težine koji se razvijaju tokom nekoliko nedelja do meseci.

**Prikaz slučaja:** Pacijentkinja strosti 52 godine, u februaru 2017. godine dolazi sa visokom temperaturom, teskobom u grudima, otežanim disanjem, upornim kašljem i gubitkom više od 6 kilograma težine. Radiografija i kompjuterizovana tomografija pluća pokazuju slabo definisane male difuzne centrilobularne bilateralne nodularne promene. Fizikalnim pregledom čuju se inspirijumski pukoti. Laboratorijske analize u fiziološkim granicama. Bronhoalveolarna lavaža i biopsija video-asistiranom torakoskopskom hirurgijom utvrdila je prisustvo difuznih limfocitnih infiltrata i džinovskih ćelija sa ne-nekrotizujućim granulomima i celularni bronchiolitis. Dijagnostikovano je hipersenzitivni pneumonitis. Ordinirani su 35 mg deflazakorta, bronhodilatatori da prošire disajne puteve i tablete etamsilata. Nismo uspeli da utvrdimo uzročnik, uključujući okruženje kuću, posao i rekreaciju.

**Zaključak:** Postavljanje tačne dijagnoze je ključno za terapiju i prognozu. Pacijente sa hipersenzitivnim pneumonitisom treba uputiti u referentne centre zbog preklapanja dijagnoze sa drugim intersticijskim plućnim bolestima. Ključni faktor u kontroli ove bolesti je izbegavanje potencijalnog uzročnika, mada ga često nije moguće u potpunosti ukloniti.

**Ključne reči:** Bolest vezivnog tkiva, ekstrizični alergijski alveolitis, idiopatska plućna fibroza, intersticijska bolest pluća, diferencijalna dijagnoza, lečenje.

## ENGLISH

### HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS WITH FREQUENT HEMOPTYSIS

Snežana B. Knežević<sup>1</sup>, Ljiljana P. Đurović<sup>1</sup>, Biljana R. Srećković<sup>1</sup>, Jelena A. Vulović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Health centre Kraljevo, Serbia

<sup>2</sup> Paracin General Hospital, Anesthesia and Resuscitation Service, Serbia

### SUMMARY

**Introduction:** Hypersensitivity pneumonitis is a complex pulmonary syndrome mediated by the immune system and caused by inhalation of antigens to which the patient has been previously sensitized. From the clinical point of view hypersensitivity pneumonitis can be divided into acute/subacute, and chronic phenotypes. It is characterized by an insidious onset of cough, dyspnea, fatigue, and weight loss that develop over several weeks to a few months.

**Case report:** A 52-year-old patient came in February 2017 with high temperature, chest tightness, dyspnea, persistent cough, hemoptysis and weight loss of more than 6 kilograms. Radiography and computerized tomography showed poorly defined small diffuse centrilobular bilateral nodules. Inspiratory crackles were detected by physical examination. Routine laboratory tests were regular. Bronchoalveolar lavage fluid analysis and lung biopsies by video-assisted thoracoscopic surgery indicated the presence of diffuse lymphocytic infiltrates and giant cells with non-necrotizing granulomas and cellular bronchiolitis. Hypersensitivity pneumonitis diagnosed. She was given 35 mg deflazacort, bronchodilators to widen the airways and etamsilat pills. We did not identify the causative agents, including home, workplace and recreational environmental factors.

**Conclusion:** Making the correct diagnosis has critical therapeutic and prognostic implications. Patients with hypersensitivity pneumonitis should be referred to expert centers, as the overlap with other forms of interstitial lung disease may be deceiving. The mainstay in managing this illness is to avoid the causative antigen, though complete removal is not always possible.

**Key words:** Connective tissue disease, extrinsic allergic alveolitis, idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, differential diagnosis, management.

## UVOD

Hipersenzitivni pneumonitis (HP) je kompleksan plućni sindrom koji karakteriše difuzna inflamacija plućnog parenhima, alveola, alveolarnog intersticijuma i terminalnih bronhiola kao odgovor na inhalaciju alergena na koje je pacijent prethodno senzibilisan, sa ili bez sistemskih manifestacija bolesti [1]. Sinonim za bolest je ekstrinzični alergijski alveolitis [2]. Informativna reakcija je odgovor organizma na ponovljenu inhalaciju supstanci na koje je osoba senzibilisana, prvenstveno organske prašine životinjskog ili biljnog porekla, ređe hemikalije [3].

Bolest je prvi put opisao italijanski naučnik Bernardino Ramazzini, 1713. godine, kod osoba u 52 različite profesije koje su bile izložene malim česticama prašine, prvenstveno farmeri i uzgajivači stoke [1]. Mnoštvo je supstanci koje se optužuju kao uzročnici HP, podeljene su u grupe antigena kao bakterije, gljivice i kvasci, mikobakterije, životinjski proteini, hemikalije, ptičja prašina, plesan, katalizator boje, šećerna trska, seno, gljive, urin pacova, duvan, uređaji za grejanje i hlađenje vode, prašina kore javora, previranje piva, prašina od plute, plastični ostaci, epoksidna smola, enzimi deterdženti, pšenična buđ ili prašina [1,2].

Prevalencu bolesti je teško utvrditi obzirom da se ovaj entitet teško i često pogrešno dijagnostikuje, ne postoji jasan konsenzus oko dijagnostičkih kriterijuma, različite su dijagnostičke metode, geografski uslovi, modaliteti izloženosti alergenima, agrikulturna i industrijska praksa i faktori rizika [3]. U Evropi, prema registrima intersticijskih bolesti pluća (ILD) hipersenzitivni pneumonitis ima 4-15% svih obolelih od ILD, mada prevalenca bolesti varira u različitim zemljama pa i unutar jedne zemlje u zavisnosti od geografskih, klimatskih i sezonskih faktora [4].

## PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo pacijentkinju staru 52 godine, kojoj prve tegobe vezane za disajne puteve počinju u februaru 2017. godine, kada se javila na pregled zbog povišene temperature (38,2°C), kašlja i iskašljavanja krvi, preznojavanja, bolova u grudima i gubitka u telesnoj težini od oko 6 kilograma za dva meseca. Ona je bila normotenzivna, tahikardična, tahipnoična i febrilna. Auskultatorno obostrano nad plućima pooštrjen disajni šum, desno bazalno kasnoinspirijumski pukoti. Ostali nalaz po sistemima je bio uredan.

U laboratorijskim analizama sedimentacija eritrocita 11 mm/1h, leukociti  $9,9 \times 10^9/L$ , C-reaktivni protein 8,2 µg/mL, trombociti  $266 \times 10^9/l$  i ostatak svih biohemijskih analiza je bio u referentnim granicama. Radiografija pluća je ukazala na pneumoniju desno bazalno i ordinirana je antibiotska terapija. Uočene su takođe nodularne senke, grublji bronhovaskularni crtež i naglašen intersticijum. Pacijentkinja se nešto bolje osćala nakon sprovedene terapije ali tegobe nisu prestale.

U martu i aprilu iste godine ponavljali su se periodi iskašljavanja krvi, febrilnosti i radiološki dijagnostikovanih pneumonija pa je pacijentkinja hospitalizovana i počinje opsežna dijagnostika. Laboratorijske analize u referentnim granicama. Nalaz otorinolaringologa uredan. Hemokultura sterilna. Mikrobiološki nalaz sputuma na bacil Tuberkuloze negativan. Bronhoskopsko ispitivanje je endoskopski uredno, bronhoaspirat je patohistološki pokazao ćelije respiratornog epitela sa znacima skvamozne metaplazije. Kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša opisala neoštro ograničene centrolobularne mikronodularne promene bazalno i subpleuralno kao i medijastinalnu limfadenopatiju. Bronhodilatatorski test je bio negativan.

Spirometrija: FVC 88%, FEV1 68%, TLC 67%, PEF 79%, saturacija O<sub>2</sub> 94%. Negira alergije. Nisu uočeni maljičasti prsti niti periferna cijanoza. CT abdomena bio uredan. Opservirane dojke, digestivni trakt, ginekološki trakt, štitasta žlezda, konsultovan hematolog. Pacijentkinja se potom upućuje u tercijernu ustanovu radi dalje dijagnostike. Za to vreme ima gotovo svakodnevnepne epizode hemoptizija, izbaci oko 20 mililitara sveže krvi tokom napada kašlja, koji se dešavaju jednom do dva puta dnevno, spava na boku i na visokom uzglavlju, malaksala je, često febrilna, nema apetita, muče je bolovi u grudima, izgubila je 16 kilograma u telesnoj težini od februara do juna te godine. Video-asistiranom torakoskopskom hirurijom eksplorisane su medijastinalne limfne žlezde i učinjena biosija bronhija i plućnog tkiva.

Patohistološki nalaz je ukazao na hipersenzitivni pneumonitis u peribronhijalnom intersticijumu sa limfoidnim agregatima, nakupine multinuklearnih histiocita Langhansovog tipa bez formiranja jasno definisanog granuloma. Hematološkom obradom nađen poremećen VII faktor koagulacije (0,79), ostali parametri hemostaze uredni. Nakon mesec dana ponovljena laboratorija je pokazala uredan nalaz ovog faktora. Tumor markeri u serumu negativni, kvantiferni test takođe, ACE negativan, u imunološkim analizama nađena povišena antiiglatkomišićna antitela klase IgG (1:320). Isključena sarkoidoza. Pacijentkinja je ponovo hospitalizovana dva meseca kasnije zbog istih tegoba. Ponovljeno bronhoskopsko ispitivanje kada citološkim pregledom aspirata bronha i sputuma sa srednjeg reznja nisu nađene maligne ćelije, niti acido-rezistentni bacili i bakterije a utvrđen je povećan broj limfocita sa odnosom CD4+/CD8+ manjim od 1. Zbog hemoptizija je sprovedena i pulmoangiografija, nije bilo znakova tromboembolijske bolesti pluća. Na selektivnoj angiografiji bronhijalnih arterija one su normalnih angiografskih karakteristika, bez patološke vaskularne mreže. Ponovljeni CT toraksa pokazuje u plućnom parenhimu u srednjim i gornjim partijama obostrano difuzne i nejasno ograničene noduse veličine 5-15 mm, moguće zapaljenske etiologije. Nema izliva i pneumotoraksa. Ordinirano je 35 mg deflazakorta/dan, bronhodilatatori i u periodima hemoptizija koristi etamsilat 250 mg, više puta na dan. Etiološki uzročnik pneumonitisa nikada nije otkriven.

## DISKUSIJA

Hipersenzitivni pneumonitis može biti uzrokovan mnogobrojnim agensima poput mikroorganizmima, životinjskim i biljnim proteinima, organskim i neorganskim hemikalijama. Inhalirani antigeni manji od 5 µm u prečniku dopiru u plućni parenhim i limfatičke sudove i deponuju se u bronhiole gde dolazi do infiltracije inflamatornih ćelija. Vrednosti IgE i eozinofila u krvi obično nisu povišene. Reakcija je imunološki posredovana po tipu 3 ili 4, gde su uključeni i humoralni i ćelijski mehanizam imunopatogeneze [5].

Sindrom pokazuje varijabilnost u ozbiljnosti simptoma, kliničkoj prezentaciji i prognozi u zavisnosti od prirode uzrokujućeg agensa, dužini ekspozicije i karakteristikama antigena [5]. Latentni period od ekspozicije do ispoljavanja simptoma je različit, varira od nekoliko meseci do decenija, pa je često izazov za primarnu zdravstvenu zaštitu i kliničara u pravcu otkrivanja antigena, pogotovo kod niske izloženosti [6]. U većini slučajeva može se brzo utvrditi uzročnik koji se nalazi bilo gde, uključujući kuću, radno mesto ili okruženje za rekreaciju [7].

Sa kliničkog aspekta, bolest se može podeliti na akutnu/subakutnu i hroničnu formu. Akutni oblik se javlja nekoliko sati ili dana nakon ekspozicije antigenu. Simptomi počinju kao groznica, kašalj, otežano disanje, malaksalost, mišaljigije, umor i traju oko nedelju dana. Egzarcebacija tegoba se javlja pri povratku u okruženje gde postoji alergen, a opada pri napuštanju te sredine. Auskultatorno se mogu čuti kasnoinspirijumski pukoti obostrano ili nalaz može biti potpuno normalan [1].

Subakutni hipersenzitivni pneumonitis nastaje usled prolongirane ekspozicije niskim dozama alergena i karakteriše ga podmukao kašalj, stezanje u grudima, umor, gubitak u težini koji se razvijaju tokom nekoliko nedelja i meseci. Poremećaji plućne funkcije su restriktivnog ili mešovitog tipa udruženi sa sniženim difuznim kapacitetom pluća [1]. Hronična forma traje godinama sa sporo progredirajućim kašljem, ekspiratorijom, zamorom i gubitkom težine. Uzrokovana je kontinuiranom izloženosti antigenima što posledično vodi konstantnoj inflamaciji. Nekada nedostaje akutna epizoda. Hroničan HP karakteriše progresivna dispneja sa epizodama wheezinga i rekurentnom subfebrilnom temperaturom. Ovaj oblik može progredirati u fibrozu i plućnu hipertenziju koje su povezane sa povećanom stopom smrtnosti [8,9].

Centrilobularni nodusi uvek su u odnosu sa centrilobularnom arterijom i jasno demarkirani sa subpleuralnom poštedom, a ukoliko su peribronhijalno lokalizovani formiraju takozvani "tree-in-bud" („znak pupoljka“) koji ukazuje na infekciju bronhiola. Glatka zadebljanja interlobularnog i intralobularnog intersticijuma, sa homogenom distribucijom ukazuju na edem. Lezije iz ove grupe promena nastaju „zamenom“ vazduha iz alveola celularnim infiltratom, fibrozom ili patološkom tečnošću koja uzrokuje pojavu povišene atenuacije u plućnom parenhimu sa prikazom krvnog suda „ground glass“ - promene po tipu mlečnog stakla, odnosno konsolidacije. Kombinacija ground glass i retikularnih lezija interlobularnog intersticijuma grade radiološku sliku znaka kaldrme (crazy paving) koja je karakteristična za intraalveolarni hemoragični sadržaj i alveolarnu proteinozu kao i odmakle stadijume hipersenzitivnog pneumonitisa [10].

CT vrlo retko u akutnoj fazi bolesti pokazuje abnormalnosti, pa se u slučaju teških kliničkih manifestacija može videti eksudativna faza difuznog alveolarnog oštećenja [11]. Studijska grupa je 2003. godine analizirala HP pacijente i

utvrdila 6 značajnih prediktivnih faktora, izloženost antigenima, prisustvo precipitirajućih antigena, rekurentni respiratorni i sistemski simptomi, inspirijumski pukoti pri fizikalnom pregledu, simptomi koji se javljaju 6-8 časova nakon ekspozicije i gubitak telesne težine [12].

Radiološke pretrage mogu biti korisne u zavisnosti od stepena zahvaćenosti plućnog parenhima. U akutnoj i subakutnoj formi vide se bilateralni intersticijumski i alveolarni nodularni infiltrati difuzni ili homogeni, dok su u hroničnoj bolesti prisutni difuzni retikulonodularni infiltrati i fibrozne promene. Rendgen sam po sebi nije dovoljan niti normalan nalaz radiografije isključuje HP [13]. Kod HP u odmakloj fazi najčešće vidimo traktione bronhiektazije, koje su sastavni deo nastalih fibrozni promena [14].

Bronhoalveolarna lavaža se pokazala korisnom za utvrđivanje alveolitisa, pri kojoj je ukupan broj ćelija u lavatu vrlo visok, prisustvo limfocita u većem procentu od 50% u tečnosti ukazuje na granulomatoznu bolest, naročito kada su neutrofili zastupljeni u većem procentu od 3%, i mastociti više od 1% [1,15].

Mogućnosti transbrohijalne biopsije su ograničene zbog 48% nespecifičnih rezultata uzoraka, mada se pokazala korisnom u slučaju nalaza difuznog limfocitnog infiltrata koji snažno sugeriše na HP [16]. Transtorakalna biopsija pluća je senzitivnija od transbrohijalne biosije i u subakutnoj fazi može pokazati interstijalni limfoplazmotični pneumonitis, gigantske ćelije, nenekrotične granulome ili celularni bronhiolitis. Kada je u pitanju hronična faza predominiraju fibroza i znaci hronične intersticijske pneumonije [17].

Patološki se karakteriše bronhiolocentričnom intersticijalnom infiltracijom mononuklearima, malim neformiranim granulomima epiteoidnih ćelija, difuznim pneumonitisom i različitim stepenom plućne fibroze. Granulomi unutar zida bronhiola i alveolarnih duktusa su manji od onih kod sarkoidoze (150 µm u prečniku) [18].

Nepušači češće obolevaju od HP. Pušenje inhibira aktivaciju makrofaga i proliferaciju limfocita, tako da predstavlja na neki način zaštitni faktor. S druge strane, kada su pušači u pitanju i dogodi im se ova vrsta zdravstvenog problema, bolest je povezana sa ozbiljnijim tokom i većom smrtnošću [19].

Kortikosteroidi se u lečenju koriste 0,5-1 mg/kg/d (do maksimalno 60 mg po dozi) 1-2 nedelje kod akutnog HP i 4-8 nedelja kod hroničnog, uz oksigenu terapiju ukoliko je saturacija kiseonika ispod 90%, bronhodilatori i opioidi za kontrolu kratkoće daha ili hroničnog kašlja, transplantacija pluća kod hronične forme koja ne odgovara na sprovedenu terapiju [20].

Pacijenti sa akutnim HP, ukoliko su blagovremeno dijagnostikovani i lečeni, imaju odličnu prognozu. Hronična forma bolesti, pogotovo kod uzgajivača ptica može voditi u tešku formu plućne fibroze i završiti se letalno unutar nekoliko godina [1].

HP se često ne prepozna i pomeša sa respiratornim infekcijama ili idiopatskim bolestima pluća zbog svoje niske incidence u populaciji i vrlo širokih kliničkih manifestacija bolesti. Kada se posumnja na HP, dijagnostički postupak treba da podrazumeva ne samo utvrđivanje uzročnog agensa, nego i vezu između vremenskog odnosa između izlaganja okolini u kojoj je prisutan antigen i početnih simptoma kao i privremenih kliničkih manifestacija. Fizikalni pregled i rutinske laboratorijske analize nisu od velike koristi. Često utvrdimo povišen nivo ukupnih IgG, eozinofila, pozitivan reumatoidni faktor a serumski IgE su obično normalni. Za otkrivanje

drugih bolesti koriste se serološki testovi i zasijavanje dobijenog materijala na razne podloge (za psitakozu i druge pneumonije) kao i određivanje autoantitela (za kolageno- vaskularne bolesti). Osumnjičeni uzročni agent mogao bi se utvrditi na osnovu identifikacije specifičnih precipitirajućih antitela u serumu obolelih, pažljivo odabranih na osnovu panela antigena iz okruženja i profesionalne sredine, ali nedostatak koncenzusa o definiciji bolesti onemogućava postavljanje standarda [7].

Dijagnoza bolesti se često teško postavlja algoritam efikasnog lečenja progresivne forme nedostaje još uvek. Postoji potreba za donošenjem ekspertskog koncenzusa o definiciji bolesti, treba uspostaviti prihvatljive i validirane

dijagnostičke kriterijume, definisati faktore koji utiču na pojavu i prirodnu istoriju bolesti, razviti bateriju standardizovanih i lako dostupnih antigena koji će se koristiti u kliničkim i istraživačkim okruženjima [1]. Najvažnija mera u lečenju HP je izbegavanje uzročnika bolesti, mada njegovo kompletno otklanjanje i nije uvek moguće.

Postavljanje dijagnoze a kasnije i lečenje ovih bolesnika je veoma kompleksno i zahteva multidisciplinarni pristup. U ovom procesu učestvovati primarna zdravstvena zaštita, pulmolozi, radiolozi, patofiziolozi disanja, bronholozi, hirurzi i patolozi koji će svojom međusobnom saradnjom doći do prave dijagnoze, što je od velikog značaja za prevenciju, dalje lečenje i prognozu bolesti [21,22].

## LITERATURA

1. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25(4): 237-250.
2. Galeazzo G, Sforza R, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy* 2017; 15(6): 1-8.
3. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(7): 792-8.
4. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 114-118.
5. Selman M, Buendía-Roldán I. Immunopathology, diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 543-54.
6. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 110-30.
7. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2012; 142: 208-17.
8. Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Höffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2012; 190: 295-302.
9. Pereira CAC, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy* 2016; 9: 171-81.
10. Dragišić D, Pena Karan S, Kuruc V, Kašiković, Lečić S. Značaj pregleda kompjuterizovanom tomografijom visoke rezolucije u dijagnostici intersticijskih bolesti pluća. *Respiron* 2016; 52(2): 10-17.
11. Hewitt MG, Miller WT Jr, Reilly TJ, Simpson S. The relative frequencies of widespread ground-glass opacity: a retrospective cohort. *Eur J Radiol* 2014; 83: 1970-76.
12. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-58.
13. Silva CIS, Chung A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 334-44.
14. Tateishi T, Ohtani Y, Takemura T, Akashi T, Miyazaki Y, Inase N, et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 272-79.
15. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(9): 1004-14.
16. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 1997; 112: 1459-65.
17. Barrios RJ. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 199-203.
18. Katzenstein AL. Surgical pathology of the non-neoplastic lung disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 151-8.
19. 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: 903-9.
20. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial lung disease*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House-USA; 2011. p. 597-635.
21. Kuruc V. Intersticijske bolesti pluća. *Respiron* 2016; 52(2): 6-10.
22. Petrov-Kiurski MD, Živanović SR, Kondić-Ivanović ND. Pristup pacijentu sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća u opštoj medicini. *Opšta medicina* 2019;24(1-2):9-20.