

Arh. hig. rada, 20 (1969) 319.

ALERGIČNI ALVEOLITIS

T. BERITIĆ, DUNJA BERITIĆ, ANA MARKIĆEVIĆ, D. DIMOV

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada JAZU, Zagreb

(Primljeno 2. IX 1969)

Fauces, pulmones, oculi labem non parvam persentiunt; fauces enim illo pulvere replentur, et exarescunt, pulmonares fistulae pulverulenta materia incrustantur, unde tussis sicca ac ferina subsequitur, oculi pariter valde rubent, ac plorant. Sic omnes fere tum cribratores tum menses, qui ex tali arte vicitant, anhelosi sunt, cachectici, ac raro consenescent, quin facillime in orthopnoeam ac tandem in hydropem decidunt. Talem porro acredinem habet is pulvis, ut pruritus ingentem per totum corpus excitet, qualis in esseris interdum observatur.

B. Ramazzini (1)

Opisana je suvremena imunološka podjela alergijskih afekcija bronhopulmonalnog sistema, temeljena na principima nove podjele u četiri alergijske reakcije po Coombsu i Gellu. Iscrpno je prikazan odnos bronhalne alergijske reakcije prema prvom, reaginom posredovanom, tipu alergije te odnos alveolarne alergijske reakcije prema trećem, Arthusovom, precipitinom posredovanom, tipu alergije. Alergički alveolitis prikazan je kao patogenetski entitet koji uključuje niz etiološki vrlo različitih bolesti, koje gotovo od reda treba smatrati profesionalnim. Iznijeti su opširno svi dostupni podaci o dvanaest etioloških varijanata alergičkog alveolitisa (farmerska pluća, bolest javorove kore, bagasoza, suberoza, pluća gljivarskih radnika, bolest uzgajivača ptica, pluća ušmrkivača hipofize, bolest uzrokovana pšeničnim žiškrom, sekvojoza, pluća pivarskih radnika, bolest perača sira i deterdžentska bolest pluća). Opširno je opisana bolest poznata kao farmerska pluća ne samo zbog njezine goleme važnosti u kliničkoj medicini općenito, a u medicini rada posebno, nego i kao patogenetski model za sve ostale varijante.

Čovjek je u svom dodiru s okolinom koja ga okružuje gotovo oduvijek bio – u većoj ili manjoj mjeri – prisiljen udisati prašinu anorganskog ili organskog porijekla. Gdje god je prašine bilo vrlo mnogo, a udisanje

Ovaj je prikaz dio naučno-istraživačkog projekta IV a/1–3 »Problemi specifične preosjetljivosti organizma« djelomično financiranog iz Saveznog fonda za financiranje naučnih djelatnosti (ugovor br. 3468/1-1969).

opetovano, svakodnevno i dugotrajno, čovjek je uočio i posljedice: spoznao je da udisanje anorganske, mineralne, npr. kremene prašine u rudniku uzrokuje »rudarsku astmu«, a da udisanje organske, vegetabilne prašine npr. brašna u mlinu uzrokuje »mlinarsku astmu«.

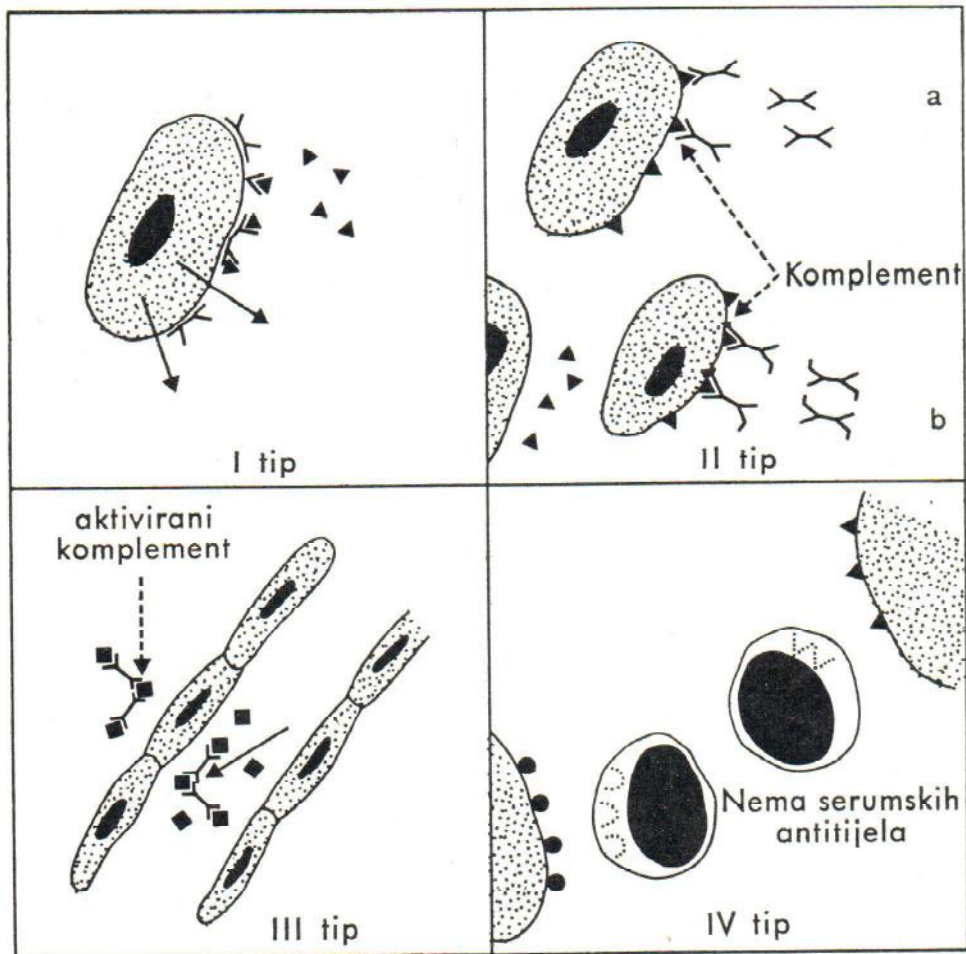
Već je davno nestalo naziva »rudarska astma«, jer je davno već postalo jasno da to nije uopće astma, da to nije primarno bolest bronha, već da je to pneumokonioza npr. silikoza, ali tek odnedavno postaje jasno da ni dobar dio astma uzrokovanih organskom prašinom također nije primarno bolest bronha, pa prema tome zapravo ni to nije astma.

U korak s tim kliničkim, dakle praktičkim zapažanjima, išla su i fundamentalna teoretska istraživanja koja su s pomoću suvremenih imunoloških (seroloških, imunoelektroforetskih i drugih) metoda stvorila znanstvenu bazu za diferenciranje kliničkih fenomena. Tako je danas postalo moguće da se s više sigurnosti raščlane inače vrlo zamršeni procesi, koji se zbivaju u odnosu čovjeka prema njegovoj antigenoj okolini.

Na temelju praktičnih zapažanja i uporednih seroloških istraživanja danas je postalo jasno da inhalacija organskih prašina može uzrokovati dva glavna oblika alergične bolesti, već prema tome zahvaća li bolest bronhe, pa uzrokuje astmu kao bronhalnu reakciju, ili zahvaća periferno plućno tkivo pa izazivlje »astmu« kao pretežno alveolarnu reakciju. Analizom faktora koji određuju te važne razlike tj. da li će netko reagirati afekcijom bronha ili afekcijom alveola, pokazalo se da je urođena imunološka reaktivnost individua najvažniji faktor koji određuje tip alergičke reakcije. Pokazalo se, naime, da osobe »sklone alergiji« ili osobe s atopijom daju bronhalne astmatičke reakcije, posredovane reaginskim, neprecipitirajućim antitijelima tj. tipom I alergije, a osobe bez atopije daju pretežno alveolarne reakcije posredovane precipitirajućim antitijelima tj. alergijom tipa III. Očito je, dakle, da se ta dva oblika reakcije ne razlikuju samo klinički nego i imunološki. Štaviše, danas je upravo njihovo imunološko razlikovanje postalo temeljem kliničkog razlikovanja, pa je za razumjevanje klinike postalo neophodno poznavanje imunologije tj. tipova alergične reakcije. Zbog toga je potrebno prvo objasniti novu klasifikaciju tipova alergičke reakcije. To je klasifikacija po *Coombsu* i *Gellu* (2), danas općenito prihvaćena kao najjednostavnija i klinički najprihvatljivija.

TIPOVI ALERGIČKIH REAKCIJA

Prema *Coombsu* i *Gellu* (3) sve alergičke reakcije mogu se svesti na 4 osnovna tipa. Elementi tih reakcija su pogođene stanice, antigeni, antitijela, komplementi i medijatori ili posrednici reakcija. To su prvi tip ili anafilaktička reakcija (reakcija ovisna o reaguinu), drugi tip ili citolitička odnosno citotoksička reakcija, treći tip, Arthusova reakcija ili sindrom toksičkog kompleksa te četvrti tip ili kasna reakcija odnosno reakcija tuberkulinskog tipa (sl. 1).



●▲◆ Antigeni —→ Oslobađanje histamina i drugih farmakološki aktivnih supstancija > X X antitijela -----> Mjesto učešća komplementa) > Mehanizmi u mononuklearnim stanicama upravljani protiv dvaju određenih antigena

Sl. 1. Tipovi alergičnih reakcija. Uzeto iz Gell i Coombs (2)

Prvi osnovni tip (anafilaktička reakcija ili reakcija ovisna o reagentu)

Antitijela stvorena negdje u tijelu imaju citofilna svojstva pa se zbog toga smjeste ili »fiksiraju« na membrani stanovitih stanica i pasivno ih senzibiliziraju ili »alergiziraju«. Pogodene stanice (»stanice-mete«, »target cells«) u humanoj alergiji pretežno su tkivne bazofilne stanice ili mastociti, smješteni ispod respiratorne sluznice, u koži i drugim tkivima po tijelu, zatim funkcionalno njima slični bazofilni leukociti u krvi vjerojatno i ostali granulociti u krvi, a možda i druge stanice u tijelu npr. vaskularne endotelne stanice. Bazofilne stanice sadrže zrnca bogata histaminom, vjerojatno ionski vezanim ili na heparin ili na protein. Reakciju započinje alergen koji s antitijelima na membrani stanica specifički reagira, ali točan lanac molekularnih zbivanja, koja slijede nakon kombinacije antigena s antitijelom na staničnoj membrani nije poznat. Sigurno je da se, čim ta reakcija započne, »otkoči otponac« (3) koji s pomoću nepoznata mehanizma izbacuje citoplazmatska granula na površinu stanice, a ta granula onda iz svoje sadržine istisnu i izluče u tkiva vazovaktivne supstancije, npr. histamin i druge medijatore (farmakološki aktivne supstancije, npr. serotonin, SRS-A supstancija). Kako je poznato glavni učinak svih tih supstancija je lokalni edem i kontrakcija glatke muskulature. Treba istaknuti da u krvi polovicu izlučenog histamina daju bazofilni leukociti, a drugu polovicu ostali granulociti.

Citofilna svojstva, zbog kojih se fiksiraju na površini stanica, imaju antitijela već dugo poznata pod klasičnim nazivom reagini. S pomoću standardnih seroloških metoda ta se antitijela – reagini – zapravo ne mogu dokazati pa ih se do nedavna proučavalo samo s pomoću pasivne senzibilizacije ljudske kože upotrebom poznatog Prausnitz-Küstnerova testa (4). Mnogo godina alergolozi nisu mogli riješiti zagonetku odkuda toliki raskorak između bioloških i seroloških testova za reaginska antitijela: jedan alergički serum može senzibilizirati kožu čak kad se razrijedi i u omjeru 1 : 1000, dok posve nerazrijeđeni serum neće uopće precipitirati niti vezati komplement sa specifičkim antigenom (4). To je zapažanje bilo teško uskladiti s nekada proširenim »unitarističkim« nazorom o djelovanju antitijela, jer se nekada držalo da molekule različitih antitijela sudjeluju više ili manje jednako u većini seroloških ili bioloških reakcija, pa se tako i reaginsko djelovanje pripisivalo gotovo svakom imunoglobulinskom tipu. Međutim, u najnovije vrijeme problem je, čini se, uglavnom riješen nalazom da je sva ili gotovo sva reaginska aktivnost sadržana u imunoglobulinskoj vrsti IgE, koja do tada nije bila opisana. IgE je dokazan na ljudskim leukocitima i tkivnim bazofilima preko sposobnosti anti-IgE seruma da izazove lučenje histamina *in vitro* ili u koži. Ne zna se da li i druga humana antitijela osim klasičnih reagina mogu senzibilizirati ljudske stanice da bi se izazvao tip I alergičke reakcije.

Radovima *Ishizake* i sur. (5) uspjela je identifikacija IgE kao pretpostavljenog reaginskog antitijela, a radovima *Johanssona* i sur. (6) iz-

rađene su metode za njegovo kvantitativno određivanje. Ti radovi su dali uvida u veliku kliničku i biološku važnost reagina. Pokazalo se npr. da bolesnici s alergijom imaju 6 puta više reagina nego kontrolni ispitanici, da 63% bolesnika s ektrinzičkom astmom ima povišene IgE, a samo 5% onih s intrinzičkom astmom, što je potvrdilo postojanje imunoloških razlika među njima; štaviše, pokazalo se da se kod multiple alergične senzibilizacije stvara i više reagina pa da je količina IgE proporcionalna broju alergena (5). Dokazi da je IgE imunoglobulin s reaginskim djelovanjem su ovi: 1) fizikalnokemijska sličnost između IgE i poznatih karakteristika reagina; 2) povišene vrijednosti IgE kod astme, polenske hunjavice i ekcema; 3) IgE mijelomski protein specifično inhibira Prausnitz-Küstnerovu reakciju; 4) postoje in vitro testovi s pomoću kojih se može dokazati specifično vezanje IgE s alergenom (7). Danas se upravo kod astme pridaje velika važnost reaginima koji su izvanredno biološki aktivni makar im je količina vrlo mala pa iznosi samo jednu četrdesettisućinku količine IgE i jednu pettisućinku količine IgE, a mjeri se u nanogramima (1 ng je jedna milijuntina 1 mg) (7). Višeći ispitivanja s antiserumom protiv IgE mijeloma uspjelo je dokazati da svi ljudi imaju IgE, ali osobe s alergijom mnogostruko više. Zašto je to tako, nije poznato. Očito je da za alergično stanje postoji nasljedna baza, pa se čini da se senzibilizacija kod ljudi s atopijom zbiva transmukoznim putem. Kada se novi antigen primijeni putem injekcije reaginska antitijela će se mnogo razvijati i kod osoba s atopijom i kod osoba bez atopije, ali kad se taj antigen primijeni intranazalno reagini će se razviti samo kod osoba s atopijom.

Klinički primjeri reakcije prvog tipa su »opća anafilaksija« i »lokalna anafilaksija« po *Coombsu* i *Gellu* (2, 3). Opća anafilaksija odgovara sindromu teškog generaliziranog šoka. Preživi li ga čovjek mogu se pojaviti i »lokalniji« znakovi kao što su bronhalna astma, plućni edem i urtikarija. Takva reakcija može nastati ako antigen u velikim količinama dospije u cirkulaciju jako senzibiliziranih osoba, npr. u toku desenzibilizacije na pelud, kod uboda ose ili pčele i prsnućem ehinokokove ciste.

Lokalna anafilaksija može nastati u koži, u respiratornom traktu te u gastro-intestinalnom traktu pa i u drugim organima. Lokalna anafilaksija u koži čovjeka klinički je urtikarija, a eksperimentalno je to generalizirani edem u koži npr. štakora. Kod još »lokalnijih« oblika je to u čovjeka dijagnostički kožni test i Prausnitz-Küstnerova reakcija, a u laboratorijskih životinja pasivna kožna anafilaksija. Lokalna anafilaksija u respiratornom traktu in vivo je komponenta opće anafilaksije u nekih specijesa npr. u čovjeka i zamorca, a inače se klinički manifestira u čovjeka kao peludna kijavica i astma. Možda je uzrokom i »smrti u kolijevci« dojenčadi. Lokalna anafilaksija gastrointestinalnog trakta in vivo je komponenta opće reakcije koja se vidi u nekih specijesa više nego u drugih, npr. u psa, štakora, zamorca, čovjeka. Klinički se kod čovjeka manifestira u izoliranijem obliku kod stanovitih forma alergije na hranu. In vitro se može demonstrirati kao Schultz-Daleova reakcija.

Drugi osnovni tip reakcije (citolitička ili citotoksička reakcija)

Taj tip reakcije pokreće i započinje antitijelo koje reagira s nekom antigenom komponentom bilo same (tkivne) stanice ili s nekim antigenom (npr. bakterijskim produktom) ili s nekim haptenom (npr. medikamentom) koji se intimno spojio s membranom stanice. Antitijelo je obično »klasičnog tipa« tj. pripada imunoglobulinu G (IgG) ili M (IgM). Komplement je često, ali ne mora biti uvijek, potreban da bi interakcija rezultirala u celularnom i tkivnom oštećenju. U ovaj tip reakcije može se uključiti i reakcija antitijela s necelularnim membranama i potpornim tkivima (2, 3).

Očiti klinički primjeri reakcije tipa II su inkompatibilne transfuzijske reakcije, hemolitička bolest novorođenčeta, glomerulonefritis zbog autoantitijela (i eksperimentalni sindrom s nefrotoksičkim antiserumom) te citotoksičke reakcije kod drugih autoalergičnih bolesti. Generalizirana purpura koja nastaje zbog nekih medikamenata npr. Sedormida, nastaje vjerojatno zbog lezija koje su posljedica oštećenja trombocita. Do hemolitičke anemije može doći kod reakcije antitijela na stanovite medikamente (npr. PAS, kinidin) koji se vežu na eritrocite. Sličnim mehanizmom se i kod leukocita može razviti medikamentna agranulocitoza. Antitijela protiv bakterijskih antigena mogu reagirati s membranama ili sa stanicama koje adsorbiraju te antigene ili sa stanicama koje nose antigene unakrsnih reakcija.

Danas postoji dokaz da antitijelo i komplement ne mora litički i destruktivno djelovati na stanice, naročito kad su u tkivima nego, djelujući na staničnoj membrani, mogu stimulirati stanični lizozomalni sistem i tako povećavati izlučivanje lizozomnih enzima iz stanice.

Treći osnovni tip reakcije (Arthusova reakcija, sindrom toksičkog kompleksa)

Temelj moderne koncepcije ovog tipa reakcije je zapažanje da su kompleksi između antigena i antitijela stvoreni kod umjerenog viška antigena lokalno toksički u tkivima u kojima nastaju. Precipitirajuća antitijela stvaraju u malim krvnim žilama ili oko njih mikroprecipitate, koji sekundarno oštećuju stanice. Već prema tome gdje se ti precipitati stvore ili nasele ovisi i slika čitave reakcije.

Dvije su klasične situacije, možemo ih nazvati modelnim, u kojima takvi kompleksi između antigena i antitijela mogu nastati. U prvoj situaciji u krvnoj struji cirkuliraju velike količine antigena, a antitijela netom se stvore u limfoidnom sistemu odmah se kombiniraju s antigenom čim taj uđe u cirkulaciju; u drugoj situaciji antitijela su prisutna u krvi, a antigen se injicira u tkivo u velikoj lokalnoj koncentraciji. Prvu situaciju predstavlja klasična serumska bolest, a drugu Arthusov fenomen. Razumije se, stvoreni kompleks se kod serumske bolesti lokalizira u sa-

mom vaskularnom sistemu, dok će kod Arthusove reakcije antigen deponiran intrakutano ili supkutano vjerojatno difundirati s tog mjesta, i u nekom času će se u zoni difuzije antigen susresti s antitijelima donešenim krvnom strujom; kad antitijela dostignu potrebnu koncentraciju stvoriti će se toksički kompleksi nastali kombinacijom antitijela i antigena u suvišku (2, 3).

Kad se stvore takvi kompleksi izazvati će se: a) lokalno oslobađanje histamina, a možda i aktivnih citotoksičkih enzima; b) kemotaktičko nakupljanje leukocita iz cirkulacije, i c) aktivacija lokalnog vaskularnog endotela, kojom će se zaustaviti i prikupiti pogođeni leukociti i trombociti te nakupiti fibrin. Upalne reakcije su na tim mjestima naročito izražene. Kad se radi o lokalnoj klasičnoj Arthusovoj reakciji injicirana visoka koncentracija antigena u tkivima može reagirati s cirkulirajućim antitijelom i u stijenci žila. Ta reakcija može također biti generalizirana. Kod klasične serumske bolesti upravo sintetizirano antitijelo dolazeći u cirkulaciju reagira s persistirajućim antigenom stvarajući topljive komplekse koji se lokaliziraju i čine žarište upale u glomerularnoj bazalnoj membrani, a i u stijenci drugih žila. Kad je komplement uključen i aktiviran na tim kompleksima, na ta mjesta su kemotaktički privučeni polimorfnonuklearni leukociti. Prevladavanje tih stanica karakterizira te reakcije. Ekscesivna fagocitoza agregata, koju vrše ti »neskloni« (3) polimorfni leukociti, hiperstimulira lizozome i proteaze, oslobađaju se upalni hormoni i pirogeni. Histološki se vidi fibrinoid i leukocitni debris. Trombi se stvaraju u oštećenim malim krvnim žilama te dolazi do krvarenja koja karakteriziraju kožna oštećenja.

Treba istaknuti da se interakcija između antigena i antitijela u trećem tipu odvija neovisno o stanicama i o tkivima. Stanice u ovoj reakciji sudjeluju tek sekundarno, pa su tek sekundarno i oštećene bilo zbog iritativnog djelovanja kompleksa antigen-antitijelo, bilo zbog farmakološki aktivnih supstancija koje se izlučuju pod utjecajem tih kompleksa.

U kliničkoj medicini su danas kožna Arthusova reakcija i klasična serumska bolest rijetki, jer se strani serum ne daje više u velikim količinama, ali tzv. sindrom toksičkog kompleksa (ili »imunog kompleksa«) misli se da čini temelj glomerulonefritisa, sistemnog eritematodesa, kvartane malarije i streptokoknog akutnog glomerulonefritisa (makar to može biti i reakcija tipa II). Misli se da je i kod alergičnog vaskulitisa uključen taj mehanizam, a možda na sličan način i kod poliarteritisa ako je ta bolest uopće u vezi s alergijom. *Coombs* i *Gell* ističu da je vjerojatno da su i mnogi slučajevi preosjetljivosti na lijekove, naročito na penicilin i sulfonamide, primjeri reakcije trećeg tipa, nastali mehanizmom sličnim serumskoj bolesti. Konačno, danas se već može sa sigurnošću ustvrditi da treći tip reakcije dominira alergičnom reakcijom perifernog plućnog tkiva na udisanje organske prašine, pa je prema tome odgovoran za alergični alveolitis.

Za sve reakcije trećeg tipa, a za alergični alveolitis posebno, treba podvući činjenicu da lezije regrediraju i nestaju upravo onako kao što

nestaju i kod klasične serumske bolesti – ako je antigen primljen jednokratno; ali ako je primljen opetovano, kao npr. kod liječenja penicilinom ili kod ekspozicije organskoj prašini, lezije će se ponovno pojaviti ali sada u znatno većem opsegu (2, 3).

Četvrti osnovni tip reakcije («kasna» ili osjetljivost tuberkulinskog tipa)

Ovoj je reakciji temelj kasna preosjetljivost – nazvana kasnom, jer joj je potrebno 24–48 sati da se razvije do maksimuma kad se antigen injicira u kožu. U pokretanju te reakcije ne učestvuju serumska antitijela tj. aktivnosti stanica ne ovise o slobodnim antitijelima. Za taj tip se katkada upotrebljava oznaka »stanicom posredovana alergija« (»cell-mediated allergy«), ali *Coombs* i *Gell* (2) kažu da bi taj izraz bio idealan samo u slučaju kad i reakcije tipa I i II ne bi također bile posredovane stanicama. Misli se da početni korak predstavlja interakcija alergena, obično lokaliziranog, i limfocita koji imaju na membrani fiksirane specifične receptore poput antitijela. Vrlo se malo zna o zbivanjima koja slijede, ali se iz eksperimentalnih analiza nazire da alergen stimulira reaktivne limfocite da započnu mitozu s eventualnom diferencijacijom mladih stanica. Pogodne stanice reagiraju tako da izluče upalne hormone (npr. »faktor permeabiliteta limfnog čvora«), koji poremećuju vaskularni permeabilitet i za proteine i za leukocite. Čini se da ima dokaza da se izlučuje i jedan faktor koji može spriječiti akumulaciju, proliferaciju i migraciju makrofaga. Ta opažanja pridonose tumačenju histološke slike koja se prilično konstantno nađe kod te reakcije, a to je perivaskularno nakupljanje mononuklearnih stanica i histiocitna proliferacija. Pa ipak, teško je preciznije objasniti patološke promjene kod tih reakcija, jer dosada uopće ništa nije poznato o fiziološkim aktivnostima tih reaktivnih stanica, ako ih uopće ima, osim izazivanja same alergičke reakcije. Pitanje je imaju li te limfoidne stanice, koje specifično reagiraju, takvih značajnih aktivnosti prema stanicama koje sadrže antigene kakvih inače nemaju slobodna antitijela. Mnoge okolnosti ukazuju da imaju, ali je analiza teška (2, 3).

Reakcije tipa IV učestvuju u nastajanju mnogih infektivnih i autoalergičnih bolesti. Čini se da se npr. kod kontaktnog dermatitisa radi o gotovo čistoj reakciji tipa IV. Ta reakcija, vjerojatno, igra važnu ulogu i kod odbacivanja homolognih transplantata.

Organska narav antigenih prašina koje uzrokuju alveolarnu reakciju i prisustvo precipitina ukazuju da alergične afekcije alveola i serumska bolest imaju zajedničku imunopatološku bazu (8). Od serumske bolesti se razlikuju samo po tome što je serumska bolest obično izazvana injekcijom i što se sistemna pojava tkivnih reakcija može pripisati reakcijama na antigen u cirkulaciji. Kod alergične afekcije alveola alergen ulazi u tijelo inhalacijom. Kod serumske bolesti doza injiciranog heterolognog

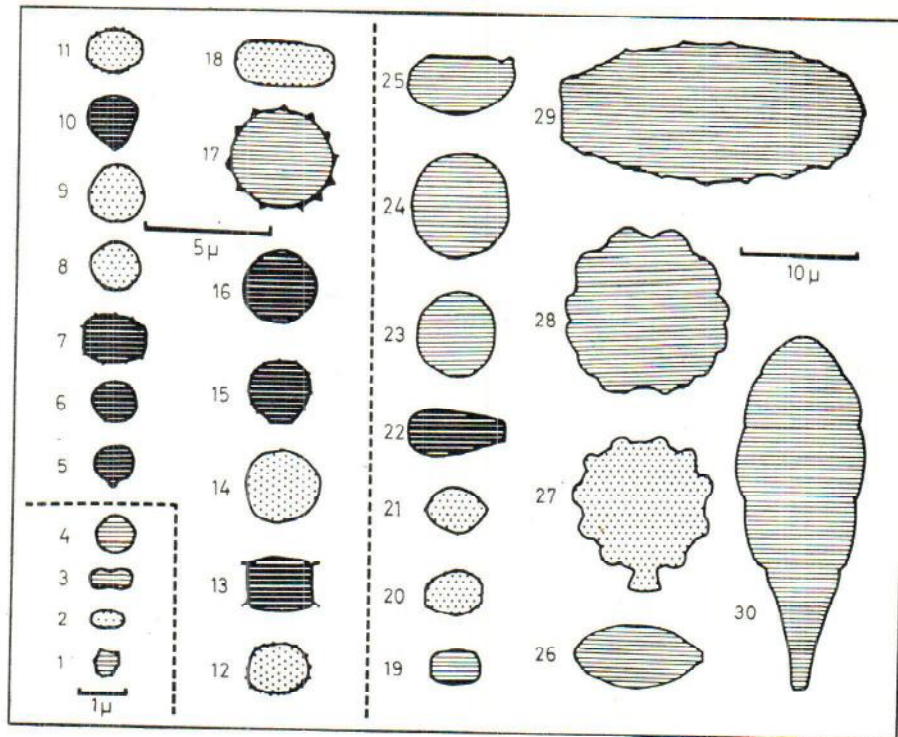
seruma određuje i broj osoba koje će dobiti serumsku bolest, pa, ako je dostatno velika, od serumske bolesti će stopa oboljevanja biti 100%. Analogno tome može se očekivati da će i sve više osoba iz neatopijske grupe oboljeti nakon inhalacije sve većih količina antigena iz organske prašine.

ANTIGEN (ALERGEN) I TIP REAKCIJE

Koji će oblik plućne alergične bolesti izazvati udisanje organske prašine ovisi u prvom redu o konstitucionalnoj reaktivnosti eksponirane osobe, tj. da li ta osoba pripada atopijskoj grupi pa reagira prvim tipom alergične reakcije ili pripada neatopijskoj grupi pa reagira trećim tipom alergične reakcije. Drugim riječima, o samoj eksponiranoj osobi ovisi da li će reagirati pretežno reaginima tj. antitijelima prvog tipa reakcije ili precipitinima tj. antitijelima trećeg tipa. Međutim, to nije jedini faktor koji određuje tip reakcije: da se razvije alergični alveolitis potrebno je i da antigen, u ovom slučaju organska prašina, doista i dopre do alveole. Danas se još ne zna tačno koja su sve fizikalna odnosno kemijska svojstva prašine odgovorna za izazivanje alergičnih plućnih reakcija, ali je nedvojbeno ustanovljeno da samo one čestice prašine koje su dostatno malene da u većim količinama mogu penetrirati do alveole, mogu biti uzrokom alergičnog alveolitisa. Prema tome i veličina čestica prašine utječe na tip reakcije. Danas se zna da čestice veličine 4-6 mikrona mogu još prodrijeti do alveola.

Organske prašine sadrže mnoštvo antigena i drugih reaktivnih supstancija vegetabilnog ili animalnog porijekla među kojima najvažnije mjesto pripada gljivicama (fungima), drugim mikro-organizmima i materijalu koji potječe od insekata. Budući da je veliki broj slučajeva alergičnog alveolitisa različite etiologije uzrokovan udisanjem spora različitih gljivica, korisno je prikazati relativne veličine spora koje izazivlju alergične i mikotičke bolesti pluća kod čovjeka i životinja. Na slici 2 prikazani su izgled i veličina zrakom nošenih spora poredanih prema redosljedu veličina. Iz tog se *Austwickova* crteža (8) razabire da upravo spore najčešćih uzročnika alergičnog alveolitisa imaju veličinu ispod 6 mikrona, štaviše spore dvaju najvažnijih uzročnika ne dosižu čak ni jedan mikron.

I drugi faktori kao što su frekvencija ekspozicije i antigenost inhaliranog materijala mogu također utjecati i modificirati reakciju. Vjerojatno je da svaka organska prašina ma iz kojeg ona izvora potjecala može uzrokovati III tip alergičkih plućnih reakcija. Sve se te organske prašine susreću u svakodnevnom životu i u različitim zanimanjima. Prepoznavanje eventualnih učinaka te ekspozicije pridonosi uvelike razumjevanju plućnih bolesti općenito, ali i obavezuje na pronalaženje pravih uzroka bolesti kod svih onih bolesnika kod kojih se pronađu mijarne mikronodularne infiltracije, odnosno fibroza ili druge kliničke, fiziološke ili histološke manifestacije koje ukazuju da se radi o »difuznoj



1. *Thermoactinomyces vulgaris*, 2. *Streptomyces fradiae*, 3. *Thermomonospora viridis*, 4. *Micropolyspora*, 5. *Histoplasma capsulatum*, 6. *Aspergillus terreus*, 7. *Aspergillus fumigatus*, 8. *Mucor pusillus*, 9. *Absidia corymbifera*, 10. *Blastomyces dermatitidis*, 11. *Penicillium piceum*, 12. *Trichoderma viride*, 13. *Coccidioides immitis*, 14. *Aspergillus candidus*, 15. *Emmonsia rescens*, 16. *Aspergillus flavus*, 17. *Aspergillus niger*, 18. *Absidia ramosa*, 19. *Cryptostroma corticale*, 20. *Aspergillus repens*, 21. *Chaetomium funicola*, 22. *Alescheria boydii*, 23. *Ustilago maydis*, 24. *Papularia sphaerosperma*, 25. *Serpula lacrymans*, 26. *Cladosporium herbarum*, 27. *Humicola lanuginosa*, 28. *Epicoccum nigrum*, 29. *Puccinia graminis*, 30. *Alternaria*.

Sl. 2. Izgled i veličina zrakom nošenih spora. Uzeto iz Pepys (8)

intersticijalnoj fibrozi« ili o »Hamman-Richovom sindromu« (9). Za tu je bolest bio preporučeni i naziv »difuzni fibrozirajući alveolitis« ili »kriptogeni fibrozirajući alveolitis«. Budući da ima činjenica koje ukazuju da se kod nekih bolesnika s fibrozirajućim alveolitisom stvaraju auto-antitijela koja nisu za organ specifična (8, 9) ti bi se slučajevi mogli nazvati i »intrinzički alergički alveolitis« za razliku od ekstrinzičkog alergičkog alveolitisa uzrokovanog inhalacijom organskih prašina. Kod toga ima analogije s astmom, jer se kod »ekstrinzičke alergičke astme« mogu, a kod »intrinzičke astme« ne mogu dokazati alergeni; međutim, kod intrinzičke postoji također tendencija stvaranja za organ specifičnih

antitijela (8). Razlika bi samo bila u specifičnosti tih antitijela: kod kriptogenog alergičkog alveolitisa ona su za organ nespecifična, a kod intrinzičke astme su specifična.

DIFERENCIJALNE KARAKTERISTIKE IZMEĐU BRONHALNE ASTME I ALERGIČKOG ALVEOLITISA

Kod bronhalne astme kao i kod nekih kožnih reakcija preosjetljivosti davno je poznata uloga cirkulirajućih reaginskih antitijela. Takvi se slučajevi često nazivlju ekstrinzičkom astmom da se istakne njihova ovisnost o vanjskim faktorima na koje su oboljeli specifično preosjetljivi. Izuzetno rijetke slučajeve segmentalnih upalnih reakcija kod sindroma prolaznih infiltrata, kod bronhalne astme periferni dio pluća, odgovoran za izmjenu plinova, nije primarno pogođen. Naprotiv, oblik plućne preosjetljivosti kod kojega su u cirkulaciji prisutna precipitirajuća antitijela, a kožni testovi su kasno pozitivni, zahvaća upravo to periferno plućno tkivo – alveole. Kako se i kod tog oblika alergije može dokazati ovisnost o antigenima iz okoline i za njega se dodaje ista oznaka pa ga se obično nazivlje »ekstrinzički alveolitis«.

Ekstrinzička bronhalna astma i ekstrinzički alergički alveolitis znatno se međusobno razlikuju i po općim i po kliničkim značajkama. Te se razlike koje je iscrpno obradio i na tablicama prikazao *Pepys* (8) mogu jasno uočiti na tablicama 1 i 2, koje su samo neznatno modificirane *Pepysove* tablice.

ETIOLOŠKI OBLICI ALERGIČNOG ALVEOLITISA

Kojim god alergenom uzrokovana, slika ekstrinzičkog alergičnog alveolitisa uvijek je u biti ista, upravo kao što je i slika bronhalne astme, bez obzira kojim antigenom se čovjek senzibilizira, zapravo uvijek ista. Tako je i alergički alveolitis zajednički naziv za niz patogenetski istih ali etiološki vrlo različitih bolesti čije je poznavanje od izvanredne važnosti za medicinu rada i preventivnu medicinu općenito. Klasifikacija etioloških varijanata alergičnog alveolitisa po vremenskom redosljedu prvih ili najvažnijih opisa prikazana je na tablici 3.

Budući da su »farmerska pluća« jedna od mnogih bolesti koje pogađaju čovjeka izloženog inhalaciji organske prašine, prikazati ćemo u pojednostima i iscrpno samo taj klinički i patološki najbolje proučen entitet, a zatim ćemo ukratko opisati svaku od tih bolesti kao poseban etiološki entitet. S pravom, naime, ističe *Pepys* (10) da je plućna reakcija kod farmerskih pluća zapravo model hipersenzibilnih reakcija na udisanje organske prašine sa simptomima koji su posljedica reakcije pretežno najperifernih dijelova bronhopulmonalnog stabla.

Tablica I
Bronhalne i alveolarne reakcije na inhalirane organske antigene
(opće značajke)

| Značajka | Osobe iz atopijske grupe Ekstrinzička ne-atopijska astma | Osobe iz ne-atopijske grupe Ekstrinzička ne-atopijska astma Ekstrinzički alergički alveolitis |
|------------------------|--|---|
| Epidemiologija | Manjina pučanstva (oko 10%) | Većina pučanstva |
| Konstitucija | Predispozicija za infantiлни ekcem, rinitis i astmu | Nema »očite« konstitucionalne predispozicije |
| Senzibilizacija | Svakodnevna ekspozicija koja obično dovodi do polisenzibilizacije tj. do senzibilizacije na multiple alergene | U analogiji sa serumskom bolesti jaka ekspozicija može gotovo svakog senzibilizirati. Senzibilizacija na određeni individualni antigen |
| Tip alergične reakcije | Tip I, rana, anafilaktička | Tip III, kasna, Arthus |
| Antitijelo | Neprecipitirajuće, termolabilno, reaginsko, senzibilizira kožu, tkiva i stanice. Aktivnost u Ige. Prisutno u velikim količinama kod atopskih osoba, naročito onih s polisenzibilizacijom. Alergen izazivlje brzu reakciju unutar minuta kad se spoji s reaginom na površini stanica, što dovodi do oslobađanja histamina i drugih tkivnih medijatora | Precipitirajuće antitijelo koje je spojeno s nešto više antigena na koje se fiksira enzimatski aktivirana β_2 C komponenta komplementa. Ti su agregati kemotaktički za neutrofile koji ih fagocitiraju i uništavaju oslobađajući lizozomske enzime, a ti pak uzrokuju ekstracelularnu digestiju i leziju tkiva, dakle pojavu reakcije tipa III. Za te procese je potrebno nekoliko sati |
| Kožni test | Rana urtika, maksimalno izražena nakon 10-15 min., resolvirana za 1-2 sata | Opséžna edemska reakcija sporog razvoja nakon 3-4 sata, maksimalna 7-8 sati, resolvirana unutar 24 sata |
| Inhalacijski test | Ekspozicija ili inhalacijski test uzrokuju brzu astmatsku reakciju | Ekspozicija ili test dovode do sistemnih i plućnih reakcija koje se sporo razvijaju nakon 5-6 ili više sati. Plućna reakcija je uglavnom alveolarna, makar može doći i do astme |
| Tkivne reakcije | Karakterizirane su povišenjem broja cozinofila u krvi, tkivu i sekretima | Infiltracije neutrofila, ali pretežno mononuklearnih stanica. Plućne reakcije su mononuklearne i plazmacelularne, granulomi epitelioidnih stanica; cozinofilne stanice nisu karakteristične |

Tablica 2
 Bronhalne i alveolarne reakcije na inhalirane organske antigene
 (kliničke značajke)

| Značajka | Osobe iz atopijske grupe Ekstrinzička atopijska asma | Osobe iz ne-atopijske grupe Ekstrinzička ne-atopijska asma Ekstrinzički alergički alveolitis |
|------------------------------|--|---|
| Glavna lokalizacija reakcije | Bronhi | Periferno tkivo koje služi izmjeni plinova tj. alveole i bronhioli, manje bronhi. |
| Klinički fenomeni | Fićukanje i dispneja proporcionalna fićukanju. Generalizirani šumovi s produženim ispiranjem. | Kašalj i dispneja neproporcionalni bronhi-tičnim šumovima. Fićukanja u pravilu nema. Sistemna reakcija prisutna u obliku povišene temperature, zimice, slabosti i gubitka težine. |
| Rendgenološke promjene | Nisu karakteristične; može postojati emfizem. | Milijarne mikronodularne infiltracije, nakon kojih slijedi difuzna fibroza i sačaste promjene koje pogodaju naročito gornje režnjeve. |
| Plućne funkcije | Opstruktivni ventilacijski defekt, izoprenalimom reverzibilan. Smanjena ekspiratorna strujaja, znakovi reverzibilne opstrukcije bronha. Smanjenje odnosa FEV ₁ /FVC. | Restriktivni ventilacijski defekt, izoprenalimom ireverzibilan. Smanjenje difuzijskog kapaciteta CO. Smanjenje elasticiteta pluća. U pravilu nema opstrukcije dišnih putova ili je vrlo mala. |
| Ostale značajke | Tip I alergije može biti kompliciran tipom III, Arthusovim, kad je stvaranje precipitina izazvano intenzivnom antigenom stimulacijom npr. bronhopulmonalna aspergiloza. Astma i plućna eozinofilija razvijaju se s prolaznim plućnim infiltratima tipa kolaps-konsolidacija. Dvojne reakcije na kožni test, rana, tipa I, koju slijedi kasna, Arthusova, tipa III. | Rana alergija tipa I može također biti prisutna protiv nekog određenog antigena, ali je slabije izražena i rjeđa nego kod atopijskih osoba. Dvojne reakcije kožnog testa na antigene prikladne za kožno testiranje. |

Tablica 3

*Ekstrinzički alergički alveolitis
(etiološka klasifikacija)*

| Privremeni ili uobičajeni naziv | Zemlja i godina prvog opisa | Izvor antigena | Prisutni precipitini protiv |
|---------------------------------|-----------------------------|---|--|
| Farmerska pluća | V. Britanija 1932. | Pljesnivo sijeno | Micropolyspora faeni Thermoactinomyces vulgaris |
| Bolest javorove kore | SAD 1932. | Pljesniva javorova kora | Cryptostroma corticale |
| Bagassosis | SAD 1937. | Pljesniva bagasa (ostatak šećerne trske) | T. vulgaris |
| (Bovini »fog fever« | SAD 1954. | Pljesnivo sijeno | M. faeni) |
| Suberosis | Portugal 1955. | Pljesniva hrastova kora, prašina od pluta | Prašine pljesniva pluta |
| Šampinjonska (gljivarska) pluća | SAD 1959. | Gljivarsko gnojište | M. faeni i T. vulgaris |
| Bolest uzgajivača ptica | V. Britanija 1966. | Golublje ili grličine (ili drugih ptica) izmetine | Ptičjih serumskih proteina i izmetina |
| Pluća šmrkača hipofize | V. Britanija 1966. | Prašak heterologne hipofize | Serumskih proteina i hipofiznih antigena |
| Bolest pšenična žiška | V. Britanija 1966. | Infestirano pšenično brašno | Sitophilus granarius |
| Sequoiosis | SAD 1967. | Pljesniva pilovina mamutovca | Graphium, Aureobasidium pullulans |
| Pluća pivarskih radnika | V. Britanija 1968. | Pljesniv ječam, sladna prašina | Aspergillus clavatus, Aspergillus fumigatus |
| Bolest perača sira | Švicarska 1969. | Pljesniva kora sira | Penicillium casei |
| Deteržentska bolest pluća | V. Britanija 1969. | Enzimski koncentrat iz Bacillus subtilis | Spora i kristalinične proteaze B. subtilisa |

1. Farmerska pluća

Klasičan primjer ekstrinzičkog alergičkog alveolitisa je bolest koja je u svjetskoj medicinskoj literaturi poznata pod nazivom farmerska pluća.

Terminologija. Nije zapravo sasvim jasno od koga potječe taj naziv koji se stalno susreće u anglo-američkoj literaturi, ali ga prije *Fullerovog* (11) opširnog prikaza 1953. god. ne susrećemo. Taj očito neprikladan naziv koji su kao »le poumon du fermier« preuzeli Francuzi (12, 13), odnosno kao »il polmone dell'agricoltore« Talijani, ili kao »Farmer-lunge« Nijemci, vjerojatno se neće održati pa ga sigurno ne ćemo nikada vidjeti ni prevedenog u latinskoj terminologiji (»pulmo agricolae«?). Već je 1936. g. *Fawcitt* (14) u Vel. Britaniji pokušao naći latinski naziv za bolest koju je opisao *Campbell* (15) pa ju je, misleći da se radi o pravoj mikozi uzrokovanoj penicilijem, aspergilusom ili mukorom, nazvao »bronchomycosis feniseccarum«. U tom je nazivu doduše posve široki pojam »poljoprivrednik (farmer)« zamijenjen pojmom »pripremaoca sijena«, ali, niti se radi o mikozi u pravom smislu riječi (nema rasta patogenog uzročnika), niti je, što je još važnije, uopće pogođen bronhalni sistem. Deset godina kasnije (1946. g) su *Törnell* u Švedskoj (16) i *Hoffmann* u Švicarskoj (17) u nazivu za istu bolest uključili još bližu oznaku rada nazivajući je »pluća vršilaca« odnosno »bolest vršilaca« («Thresher's Lung« odnosno »Drescherkrankheit«). *Raton* (18) je kasnije (1951. g) u Švicarskoj upotrijebio odgovarajući francuski naziv »la maladie des batteurs en grange«, a *Pasquier* (19) još kasnije (1956. g.) slični naziv »la maladie du battage«. Možda bi kao privremeni naziv bolje poslužio »pneumopathia feniseccarum allergica« ili naziv koji upravo ističe alveolarnu afekciju – »alveolitis allergica feniseccarum (professionalis)«. Kod nas je *Dunja Beritić* (20) objavila prvi skupni prikaz o toj bolesti u obliku osvrta pod nazivom »Farmerska pluća«.

Prvi opis tog stanja potječe iz Vel. Britanije kada je *Campbell* 1932. god. opisao »akutne simptome nakon rada sa sijenom« (15) u poljoprivrednika sjevernog Lancashirea, sjeverozapadnog predjela Engleske, poznatog po obilju oborina. Od onda je bolest opisana i u SAD, Švicarskoj, Norveškoj, Švedskoj, Finskoj, Kanadi, Australiji, a u novije vrijeme i u Francuskoj. Čini se, međutim, da je takav sindrom već davno zapažen, jer je već *Ramazzini* 1713. god. pisao o sličnoj bolesti »sijača i mjeraca žita« (»frugum cibratores et mensores«, 1), a *Molina* i sur. (13) tvrde da je oduvijek bilo popularnog vjerovanja o opasnosti sijena ili pljesnjiva žita. *Fuller* (21), jedan od najistaknutijih poznavalaca problema farmerskih pluća, navodi da poljoprivrednici južnog Islanda također poznaju takve smetnje pa tamo postoji čak i pučki naziv za tu bolest – »heymaethic«, što bi značilo »dispneja od sijena«. Prema navodima *Bütikofera*, *Rohnera* i *Scherrera* (22) u predjelima centralne Švicarske bolest je dobro poznata liječnicima i veterinarima kao tzv. Uri-pneumonija govoda.

Geografska raspodjela. Farmerska pluća su bolest hladnih i vlažnih predjela svijeta pa je pretežno i opisana u zemljama sjeverne hemisfere. Ovisnost pojave te bolesti o vlažnoj klimi prikazali su *Staines* i *Forman* u Engleskoj (23): u relativno suhim istočnim predjelima Engleske i Škotske bolest je gotovo nepoznata, a u kišom bogatim zapadnim predjelima vrlo česta. *Fuller* (21) ističe da naročito kišovita ljeta dovode do velikih varijacija u pojavi bolesti: nakon kišovitog proljeća i kišovitog ljeta sve je veći broj oboljelih u jesen i zimu. Incidencija bolesti je u seoskom pučanstvu u Walesu 193,1 na 100.000, pa *Staines* i *Forman* računaju da je svake godine na britanskim otocima oko 1000 novih slučajeva farmerskih pluća. Sličnih statistika za SAD nema, ali prema podacima koje navode *Emanuel* i *Wenzel* 1969. god. (24) sabranih preko Marshfield Clinic Foundation (Wisconsin) i American Association of Medical Clinics oko 15% od 1000 bolesnih farmera s akutnim plućnim simptomima senzibilizirano je na *T. vulgaris*, jednog od uzročnika farmerskih pluća. U SAD bolest se pretežno javlja u srednjoj zapadnim predjelima, posebno u državi Wisconsin, gdje je naročito razvijena mljekarska industrija, ali je 1966. g. zabilježena i u istočnoj državi Maryland (25). Porast oboljenja zapaža se i u Francuskoj (13, 26, 27), zatim u Švicarskoj (22, 28, 29, 30), Njemačkoj (31, 32) i Nizozemskoj (33). Pogođeni su uglavnom muškarci u dobi od 30 do 50 godina, jer su oni, razumije se, u toj dobi najjače eksponirani. Većina slučajeva pojavljuje se u zimskim i proljetnim mjesecima, od listopada do svibnja kada poljoprivrednici upotrebljavaju pohranjenu krmu za prehranu stoke.

Prvi *patološko-anatomske nalazi* dobiveni biopsijom pluća, izvršenom kod 8 od 39 dijagnosticiranih slučajeva farmerskih pluća, objavljeni su 1958. god. (34): *Dickie* i *Rankin* su opisali granulomatoznu intersticijalnu pneumoniju sa stvaranjem epitelioidnih i orijaških stanica. Iste godine su *Totten*, *Reid*, *Davis* i *Morgan* (35) objavili identične nalaze kod dva bolesnika kod kojih je izvršena biopsija pluća. Upravo zbog tih upalnih promjena koje se mogu pripisati tkivnim alergičkim reakcijama tipa III ili Arthusovog tipa, nazvana su farmerska pluća kao i drugi slični oblici plućne preosjetljivosti – alergički alveolitis.

Biopsijom pluća kod 24 ranih slučajeva farmerskih pluća te kod tri obducirana slučaja našao je *Emanuel* sa sur. (1964. g) (36) limfocitnu infiltraciju stijenki alveola. U mnogim slučajevima je bilo i obilno plazma stanica, a i drugih mononuklearnih stanica i histiocita. U nekim slučajevima su se vidjeli i kompaktni limfoidni čvorići, a samo po koja eozinofilna stanica. Veliki histiociti s obilnom pjenastom i fino vakuoliziranom, mašću prožetom citoplazmom vidjeli su se zajedno s drugim upalnim stanicama kao nakupine u alveolarnim prostorima. Prevladavala je muralna infiltracija alveolarnih stijenki, a kad je bila naročito izražena tada je sličnih stanica bilo i u alveolarnim prostorima. Vrlo česte bile su Langhansove orijaške stanice i multinuklearne stanice stranog tijela. Strano tijelo se ponekad sastojalo od tvari koja dvostruko lomi svjetlo, imalo je ovoidan ili polumjesečasti oblik, a bojadisalo se bazofilnim bojama. Orijaške stanice koje su sadržavale strano tijelo bile

su najčešće u alveolarnim prostorima, ali katkada i u stijenkama alveola. U područjima upalne celularne infiltracije te u fokalnim zonama alveolarnih stijenki pojavljivale su se i fibrozne promjene, koje su u jače pogođenim područjima pokazivale difuzna, nepravilna i konfluentna zadebljanja. U četvrtini slučajeva nastao je i bronhiolitis obliterans kao posljedica organizacije endobronhijalnog eksudata. *Seal* i sur. (37) su nedavno (1968) opisali slične patološko-histološke nalaze; ti autori naglašuju da se granulomi sarkoidna izgleda pojavljuju unutar nekoliko tjedana, a zatim se polagano resolviraju. *Wenzel, Emanuel, Lawton* i *Magnin* (38) su prvi autori kojima je uspjelo iz materijala dobivenog biopsijom izolirati uzročnika »farmerskih pluća« – termofilne aktinomicete.

Rijetki su patološko-anatomske nalazi farmerskih pluća kod prvih dana bolesti, jer u toj fazi ako oboljeli i umre, obično se ne prepozna prava narav bolesti. Zato je zanimljiv nalaz što su ga nedavno (1968) objavili *Barrowcliff* i *Arblaster* (39). Oni su obdukcijom pregledom mladog čovjeka koji je imao precipitine protiv termofilnih aktinomiceta, a umro 10. dana od prvog napadaja bolesti, u plućima našli milijarne čvoriće s hemoragijom i konsolidacijom osobito u neposrednoj blizini centrilobularnih bronhiola. Ti su čvorići sadržavali konfluentne mase proliferirajućih stanica alveolarnog epitela s nešto neutrofilnih i eozinofilnih stanica. Plazma stanice su bile oskudne, ali je bilo gustog svježeg retikulina. Kod slabije izraženih čvorića alveolarna epitelna proliferacija je ispunila alveolarne prostore, a nekrotički eksudat sastojao se od neutrofilnih, eozinofilnih i velikih mononuklearnih stanica. Značajno je da je u tom pluću ustanovljen i akutni vaskulitis alveolarnih kapilara i nekih arteriola, što bi potpuno odgovaralo histološkoj slici Arthusova ili trećeg tipa reakcije.

Difuzna intersticijalna fibroza (»intersticijalna kronična pneumonija« ili *Hamman-Richova* bolest) je konačna posljedica alergičkog alveolitisa. Za to je stanje, kako je već bilo spomenuto, predložen opći naziv »difuzni fibrozirajući alveolitis« (9) kojim je obuhvaćeno zapravo više bolesti koje imaju dvije osnovne karakteristike: celularna infiltracija alveolarnih stijenki s jakom tendencijom k fibrozi i prisustvo mononuklearnih stanica unutar alveola. Analizirajući nalaze biopsije pluća kod 16 slučajeva difuznog fibrozirajućeg alveolitisa *Scadding* i *Hinson* (40) su nedavno ustanovili da je stupanj zadebljanja alveolarne stijenke u obrnutom srazmjeru s brojem mononuklearnih stanica unutar alveola. Kod toga se mogu uočiti zapravo dvije krajnosti: nejednoliko raspoređene promjene pluća s jakim zadebljanjem alveolarnih stijenki i s malo intraalveolarnih stanica, koje su autori nazvali muralnim tipom fibrozirajućeg alveolitisa i jednoliko raspoređene promjene s malo zadebljanja alveolarnih stijenki, ali s mnogo intraalveolarnih mononuklearnih uglavnom granularnih stanica, koje su autori nazvali deskvamativnim tipom fibrozirajućeg alveolitisa. Za taj posljednji tip su *Liebow, Steer* i *Billingsley* već ranije upotrijebili naziv »deskvamativna intersticijalna pneumonija« (41), smatrajući da se taj oblik mora odijeliti od drugih

oblika fibrozirajućeg alveolitisa zbog razlika u histološkom i radiografskom izgledu, a i zbog toga što kortikoidi kod tog tipa mogu imati povoljno djelovanje kojeg kod muralnog tipa nikada nemaju.

Valja, međutim, još jednom naglasiti da sve netom opisane patološko-anatomske promjene mogu nastati kao krajna posljedica niza različitih bolesti npr. kod autoimunih fenomena, uključujući reumatoidni artritis, sistemne skleroderme, Sjögrenova sindroma, idiopatske plućne hemosideroze itd.

Etiologija farmerskih pluća razjašnjena je tek nedavno. U prvim kliničkim opisima se izražavalo uvjerenje da se radi o pravim mikoza, pa se, štaviše, preporučivalo i opće poznato terapijsko davanje jodida (42). Tako su *Fawcitt* u Engleskoj (14), *Törnell* u Švedskoj (16) i *Souchera* u SAD (43) smatrali da je to oblik plućne mikoze uzrokovan monilijazom. Ubrzo su se, međutim, ipak, pojavile i prve sumnje da se ne radi o pravoj mikozi. *Studdert* (44) je već 1953. god. opisujući 12 slučajeva farmerskih pluća [među njima i jednog bolesnika promatranog kroz 18 godina, kojeg je već *Campbell* 1932. god. (15) bio opisao] izrazio uvjerenje da se kod toga radi o »nespecifičnom organskom podražaju« nekim »vegetabilnim proteinom«. Iste godine je ustvrdio *Fuller* (11) da su farmerska pluća bolest plućne preosjetljivosti. Nešto kasnije su (1956. god.) pak *Williams* i *Mullhal* (45) akutne upalne reakcije pripisivali mehaničkom zabrtvljenju malih bronha česticama sijena. *Dickie* i *Rankin* su 1958. god. u SAD (34) pretpostavili da se »očita reakcija preosjetljivosti« kod te bolesti odnosi na preosjetljivost prema plijesni ili nekom produktu iz plijesni. Godinu dana kasnije su *Bringhorst*, *Byrne* i *Gershon-Cohen*, također u SAD (46), pretpostavili da je bolest koju su opisali kod uzgajivača gljiva zapravo isto što i farmerska pluća.

Etiološka istraživanja da se ustanovi pravi izvor antigena provodila su se od onda uglavnom u dva pravca. *Gregory* i njegova grupa (47, 48, 49, 50, 51) provodila je mikrobiološka, a *Pepys* i njegova grupa (52, 53, 54, 55) imunološka istraživanja. *Gregory* i *Lucey* (47, 48), a zatim *Gregory* i sur. (50, 51, 55) su 1963. i 1964. god. našli da sijeno odgovorno za nastajanje farmerskih pluća obično pokazuje tendenciju neutralnosti (pH 7 prema pH drugih, »zdravih« sijena), i da to sijeno obiluje termofilnim organizmima od kojih je redovito na stotine milijuna spora u jednom gramu takva sijena. Većina tih mikroorganizama rasla je dobro kod temperature od 10°C. Među različitim sporama bilo je mnogo vrsta koje su mogle lako doprijeti duboko u pluća. U toku eksperimentalnog izazivanja pljesnivosti sijena utvrđen je pravilan odnos između porasta temperature u stogovima i sadržaja vlage. »Zdravo« sijeno sa otprilike 16% vlage zagrijavalo se malo, a i sadržavalo je malo, iako različite flore; stogovi sa 25% vlage ugrijavali su se na 45°C, a oni sa 40% vlage sve do 60–65°C; ti su stogovi sadržavali mnoštvo termofilnih funga i aktinomiceta. U početku se povećava aciditet i sadržaj na dušiku, ali kasnije kad već dođe do jakog razmnožavanja funga i aktinomiceta, topivi šećeri se naglo smanjuju. Koliki je broj organizama u

takvu sijenu prisutan najbolje se vidi iz podatka što ga daju Lacey i Lacey (56): oni su našli čak i do 1.600 milijuna spora u kubičnom metru zraka kad se pljesnivo sijeno samo umjereno potresivalo, a od toga je bilo 98% spora aktinomiceta.

Pljesnivo sijeno koje uzrokuje farmerska pluća sadrži golemi broj spora različitih aktinomiceta (47, 49). Najobičnije su termofilne i mezofilne vrste koje su opisali Corbaz, Gregory i Lacey (56), ali su spore dviju termofilnih vrsta nazvanih *Thermopolyspora polyspora* Henssen i *Micromonospora vulgaris* Waksman et al., glavni izvor antigena u patogenezi farmerskih pluća. *Micromonospora vulgaris* i *Thermoactinomyces vulgaris* Tsiklinsky su sinonimni nazivi (57) pa je posljednje ime danas općenito prihvaćeno na preporuku Feinsteina, Lacey, Skinnera, Jenkinsa i Pepysa (58). Nakon rada Córdoba i sur. (51) s više se strana postavljalo pitanje taksonomske legitimnosti naziva *Thermopolyspora polyspora* Henssen. Cross i sur. (57) su prošle godine izvršili taksonomska proučavanja oligospornih aktinomiceta upravo zbog važnosti tih plijesni u patogenezi farmerskih pluća pa su ustanovili da taj organizam pripada genusu *Micropolyspora* Lechevalier et al. i opisali ga kao novi specijes *Micropolyspora faeni*.

Gregoryjeva grupa izolirala je iz sijena ove mikroorganizme: *Thermopolyspora polyspora* (*Micropolyspora faeni*), *Micromonospora vulgaris* (*Thermoactinomyces vulgaris*), *Thermopolyspora glauca*, *Streptomyces thermoviolaceus*, *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces olivaceus*, *Streptomyces griscostavus*. *T. vulgaris* i *M. faeni* su bile, kako je spomenuto, najčešće izolirane i ubrzo se uočilo da su upravo spore tih gljivica karakteristične za sijeno koje uzrokuje farmerska pluća, dok je »zdravo« sijeno sadržavalo vrlo malo aktinomiceta (51). Lacey i Lacey (56) su izračunali da radnik koji radi s pljesnivim sijenom pa udiše kod toga »prašinu« retinira u jednoj minuti 750.000 spora najbrojnijeg mikroorganizma – *T. vulgaris*. Spore aktinomiceta poput onih od *M. faeni* imaju promjer između 0,5 i 1,3 mikrona, pa mogu lako dospjeti u alveole. Pepys, Jenkins, Festenstein, Lacey, Gregory i Skinner (52) su ukazali da postoji očita povezanost između velikog broja aktinomiceta u pljesnivu sijenu i antigenih svojstava *T. vulgaris*. Ti su autori osobama oboljelima od farmerskih pluća u smirenoj fazi davali udisati ekstrakte *T. vulgaris*, i na taj način izazivali ponovnu pojavu simptoma.

Iste godine su i u SAD Kobayashi, Stahman, Rankin i Dickie (59) također objavili nalaz antigena u pljesnivu sijenu i opisali postupak za precipitaciju antigena s pomoću trikloroctene kiseline. Pepys poblize opisuje 1969. god. (8) uvjete koji dovode do pojave tih antigena u sijenu: kad se postotak vlage u sijenu povisi iznad 30% antigeni se pojave unutar 4–6 dana od vezivanja sijena u svežnjeve, a tada dolazi i do porasta pH u sijenu, zatim do porasta topivog i plinovitog dušika te do porasta broja aktinomiceta, bakterija i funga. U proučavanju uvjeta za aerobno samozagrijavanje eksperimentalnih uzoraka sijena, Pepys je našao da je kod vlažnosti ispod 29% bilo malo zagrijavanja, a i malo stvaranja

antigena; u kritičnom području između 29–34% različiti uzorci su se zagrijavali na temperaturu od 33 do 55°C; vlažnija sijena imala su, dakle, i više antigena. Svi uzorci koji su imali 40% vlage zagrijavali su se do 65°C, a antigen koji se sada pojavio bio je povezan s prisustvom *M. faeni*. Međutim, ako se od tog postotka vlage išlo na više, dolazilo bi do progresivnog opadanja antigena. Vlažni ječam i zob također se zagrijavaju i stvaraju antigen u sredini zrnate mase, a tu se onda nađe *M. faeni* u vrlo velikim količinama, dok se u površnim slojevima koji su suhi, i u sasvim dubokim slojevima koji su naročito mokri, praktički antigen uopće ne stvara (55, 58). Zapažanja dobivena na ljudima slična su zapažanjima koje je Parish (60, 61) dobio na eksperimentalnim životinjama, koje su se hranile pljesnivim sijenom ili kukuruzom.

I *M. faeni* i *T. vulgaris* mogu se kultivirati na agaru kod 50 do 55°C, a karakteristična svojstva kulture čine prethodno identificiranje jednostavnima (8). Mikropolispora feni stvara, naime, kupolaste svjetložute kolonije čiji miceliji uraštaju duboko u srednje slojeve hranilišta. Miceliji su jednoslojni a nose lance postraničnih spora kojih može biti i do 10. Spore su kuglaste, promjera oko 1 μ . Ti se organizmi slabo bojadišu običnim bakteriološkim bojadisanjem; najbolji se rezultati postižu s alkoholnim otopinama gencijana violeta. I termoaktinomicis vulgaris dobro prileži na agaru. Supstratni miceliji su svjetlo smeđkasto-žuti, a zračne hife bijele ili sivo-bjeklaste. Mikroskopski se vide kuglaste spore. *T. vulgaris* se nešto lakše bojadiše nego *M. faeni*, ali i ona najbolje s gencijana violetom (sl. 3 i 4).

Način na koji bolest započinje ovisi o frekvenciji, a vjerojatno i o intenzitetu ekspozicije. Prema Pepysu (8) redovitija, ali po intenzitetu slabija ekspozicija dovodi obično do postepenog i »podmuklog« razvitka bolesti, dok se atake s akutnim početkom vide kod povremenih masivnih ekspozicija. Čini se da je podjednaki broj slučajeva iz jedne i druge grupe.

Bolesnici kod kojih se bolest razvila neopaženo mogu imati tipične napadaje i bez ekspozicije; otprilike u 10% takvih bolesnika razvije se stanje u kojem odmah nakon ekspozicije prašini dođe do astmatske reakcije, a nekoliko sati kasnije i do sistemne reakcije (62). Pepys (8) je analizirao grupu od 327 eksponiranih poljoprivrednika od kojih je 205 bolovalo od farmerskih pluća. Oko 71% pripadnika te grupe oboljelih imalo je posljednji napadaj 1–2 godine prije pregleda, dok je daljnjih 24% imalo takav napadaj prije četiri godine, a ostali čak i pred još duže vrijeme. U toj grupi od 205 oboljelih bilo je 20 bolesnika koji su bolovali od neke druge plućne bolesti i prije razvitka farmerskih pluća. Bilo je samo četiri bolesnika koji su prethodno bolovali i od ekstrinzičke bronhalne astme, što također ukazuje da se i farmerska pluća kao i svi drugi oblici ekstrinzičkog alergičkog alveolitisa pojavljuju pretežno kod osoba koje pripadaju ne-atopijskoj grupi.

Opće i specifičke značajke i razlike između ekstrinzičke bronhalne astme i ekstrinzičkog alergičnog alveolitisa prikazane su na tablici 1.

Treba naglasiti da se sindrom alergičnog alveolitisa razlikuje od bronhalne astme već i po tome što je kod njega dispneja pretežno inspiratorna, a kod astme ekspiratorna.

Kliničku sliku dijeli Fuller (21) u tri faze: 1) akutni izolirani napadaj, 2) subakutno stanje koje pokazuje spontanu tendenciju cijeljenja i 3) kronična i ireverzibilna faza gdje nastaju sekundarne promjene pluća – emfizem i fibroza, kao rezultat ponovljene ekspozicije kroz godine. U ranim stadijima bolest je rijetko smrtna, ali u kasnijim dovodi do plućne insuficijencije i pulmonalnog srca.

U *prvoj* fazi karakterističan je akutni tok s brzim početkom popraćen porastom temperature obično uvečer 6–10 sati nakon ekspozicije. Temperatura rijetko prelazi 38°C i traje samo dva ili tri dana. Prati je podražajni kašalj i nešto mukopurulentnog sputuma, koji je u teškim slučajevima obično tingiran krvlju. Ponešto hropaca i krepitacija može se čuti u prsima, ali nema znakova konsolidacije. Obično su prisutni i frontalna glavobolja, umor i znatna anoreksija. Anoreksija i glavobolja traju i po nekoliko dana nakon što su nestali simptomi sa strane prsnog koša. Snimka prsnog koša obično ne otkriva ništa abnormalnog nakon jedne jedine ekspozicije pa je bolesnik sposoban da se povрати na posao poslije nekoliko dana. Većina tih slučajeva se uopće ni ne prepoznaju, pa ako bolesnik i posjeti liječnika, obično se misli da ima »febrilnu prehladu«.

Druga faza pravi mnogo više smetnji pa stoga i prisili bolesnika da potraži liječničku pomoć. Upravo se u tom stadiju bolesnika obično vidi i u bolničkoj ambulanti s posve razvijenim sindromom. Anamneza obično otkriva podatak da je bolesnik kroz prethodna dva ili tri mjeseca hranio stoku pljesnivim stogom sijena. Simptomi su sve veće nestajanje daha s kratkim suhim kašljem. Količina sputuma je malena, a sadržaj mukopurulentan. Bolesnici će dodati da su imali i osjećaj tresavice u noći nakon ekspozicije prašini sijena. Pregled bolesnika pokazat će da je cijanotičan i dispnoičan. Prsni koš je nešto emfizematozan, ali nema ekspiratornih zvučnih hropaca kao kod bronhalnog spazma zbog astme; različito brojne krepitacije čuju se naročito često nad donjim režnjevima. Snimke pluća su karakteristične, a zanimljivo je da je kod snimanja potrebna duža ekspozicija nego što je uobičajeno da se dobije dobar snimak, što je posljedica povećane plućne gustoće. Slika odgovara finim alveolarnim mrljicama koje se naročito vide u srednjim i donjim zonama, a povezane su s nešto kompenzatornog emfizema. To će stanje spontano nestati ako se radnik ukloni iz kontakta s prašnjavim sijenom ili slamom. On će biti gotovo i bez simptoma za četiri ili osam sedmica makar rezidualne radiografske promjene obično perzistiraju kroz daljnja tri ili četiri mjeseca. Međutim, to će stanje recidivirati ako se radnik ponovno izloži pljesnivu sijenu.

Dokazani slučajevi *treće ili kronične faze* mnogo su rjeđi. U prvom redu vrlo je teško dobiti pouzdanu anamnezu koja bi sa sigurnošću upu-

ćivala na to stanje kroz period od više godina, ukoliko se, razumije se, nije radilo o osobnom promatranju, a drugo, difuzna fibroza s emfizemom i bronhiektazijama je relativno banalan sindrom s mnogo uzroka koji nemaju nikakve veze s farmerskim plućima, a samo prisustvo gljivičnih spora u sputumu bolesnika s difuznom plućnom fibrozom, nije od dovoljne dijagnostičke vrijednosti. Ta treća faza se uopće ne razlikuje od difuzne plućne fibroze s pripadajućim promjenama koje je konačni rezultat drugih nesilikotičnih, prašinom uzrokovanih bolesti pa se može naći i kod prelaca pamuka, radnika s bagasom itd. Kad dođe do ovog stanja, bolest je ireverzibilna i uzrokuje trajan invaliditet.

Radiografske promjene kod farmerskih pluća nisu specifične, a i prilično su raznolike pa su uglavnom i manje impresivne od kliničke slike (36). *Emanuel* i *Wenzel* (24) ističu da ima čak preko 60 bolesti koje mogu dovesti do sličnih promjena. *Hapke, Seal, Thomas, Hayes* i *MEEK* (63) su brižljivom analizom ipak nedavno uspjeli pobliže opisati i klasificirati rendgenske promjene kod farmerskih pluća, tako da su ih svrstali u dvije glavne grupe, A i C. Promjene tipa A su prisutne kod akutne faze bolesti, a one tipa C kod kronične faze. Svaki od tih tipova ima i podvrste 1-3.

A1. Posve neznatne abnormalnosti koje bi »prošle neopaženc« s oznakom »unutar normalnih granica« kad ne bi anamnestički podaci upozorili na mogućnost farmerskih pluća.

A2. Definitivne diskretne, oštro ograničene punktiformne promjene koje mogu biti i tako nježne da daju izgled »hrapavog mliječnog stakla«.

A3. Promjene slične onima klasificiranim pod A2, ali uz to i neoštro ograničena »mekana« zasjenjenja, koja mjestimično konfluiraju, a pretežno se lokaliziraju u srednjim i donjim partijama pluća. Normalno jasna vidljivost vaskularnog crteža postaje slabija.

C1. Retikularne difuzne, nježne, linearne ili periferne, neoštro ograničene nodularne sjene različite veličine.

C2. Grube linearne sjene koje se zrakasto protežu od hilusa, uz to eventualno i lagana kontrakcija jednog režnja.

C3. Grube linearne sjene, zatim stvaranje malih cista i deformiranje zbog kontrakcija pluća pretežno u gornjim režnjevima ili gornjim partijama donjih režnjeva. Uz te promjene česta su i područja pojačane prozirnosti u donjim režnjevima. Katkada je i konfiguracija srca promijenjena u smislu kor pulmonale.

Promjene tipa A *Hapke* i sur. (63) nazivlju i milijarnom slikom, a one tipa B fibrotičkom. Ako milijarna slika persistira preko jedne godine, iskustvo je pokazalo da neće više uopće ni doći do resolucije, pa takve promjene konačno progrediraju do tipa C. Za prelazne promjene, dakle one između A i C, preporučena je oznaka B. *Emanuel* i *Wenzel* (24) pišu da katkada dolazi i do opetovanih epizoda pneumotoraksa, što je posljedica rupture emfizematoznog mjehurića.

Razumljivo je, a to upravo ističu i primjerima pokazuju *Bütikofer*, *Rohner* i *Scherrer* (22), da kod laganih slučajeva oboljenja ili nakon dugih prekida ekspozicije radiografska slika može biti potpuno normalna. Kod nekih se pak bolesnika za vrijeme akutne faze vide »izvanredno nježna, submilijarna sitna žarišta na općenito pojačanom, nježnom do srednje grubom retikularnom plućnom crtežu«. Ta su sitna žarišta svugdje po plućima vidljiva, ali najmanje u apeksima. Kod kroničnih faza *Bütikofer* i sur. (22) ističu »znakove plućne fibroze«, a pokazuju i zanimljiv slučaj reverzibilnog povećanja desnog srca i izbočenja pulmonalnog konusa. *Emanuel* i sur. (36) uz područja fibroze podvlače i »peribronhalnu akcentuaciju«.

Inhalacijski testovi s vodenim ekstraktima sijena su donedavno imali velikog značenja za dokaz antigena u pljesnjivu sijenu, jer su aerosoli tih ekstrakata izazivali reakcije tipične za farmerska pluća. Tako je npr. *Williams*, 1963. god. (64, 65) izazvao tipične reakcije kod 12 od 15 oboljelih, a ni kod jednog od 20 ispitanika iz kontrolne grupe. Reakcije se nisu mogle izazvati ni s ekstraktima »zdrava« sijena ni s ekstraktima niza gljivica iz roda *aspergila*, *penicilija*, *alternarija* i dr. *Pepys* i *Jenkins* (62) su s pomoću inhalacijskog testa s ekstraktima *M. faeni* izazvali izrazite, a s ekstraktima *T. vulgaris* manje izrazite, ali tipične plućne reakcije sa slikom farmerskih pluća.

Sporo nastajanje sistemnih i plućnih reakcija 5–6 ili još i više sati nakon provokacije inhalacijskim testovima u skladu je s duljinom vremena potrebnog za razvijanje reakcije koju posreduju precipitini.

Razumije se da su inhalacijski testovi nepotrebni kod bolesnika s tipičnom anamnezom i kod onih s tipičnom kliničkom slikom, a pogotovo kod onih kod kojih je serološka precipitinska reakcija pozitivna. Isto je tako razumljivo da inhalacijski testovi imaju odlučnu ulogu kod utvrđivanja etiologije alergičnog alveolitisa uzrokovanog novim vrstama organske prašine sve dok ih serološki ili kožni testovi ne učinu nepotrebnim.

Serološki testovi. Precipitine protiv ekstrakata pljesnjiva sijena prvi je dokazao *Pepys* sa svojim suradnicima (53) 1961. i 1962. god. (54). Kod tih prvih seroloških zapažanja pokazalo se da neki uzorci ekstrakata sijena imaju jača, a neki slabija antigena svojstva, a isto tako da i neki serumu sadrže više, a neki manje precipitina. Na taj se način došlo do specifičnih antigena. Prvo je uočeno da antigena svojstva imaju samo ekstrakti od pljesnjiva sijena, a da ih uopće nemaju ekstrakti od »zdrava« sijena.

Primjena imunoelektroforeze razjasnila je neke probleme u vezi s antigenim svojstvima pljesnjiva sijena. *Pepys* (8) je upotrijebio mikro-metodu po *Scheideggeru* na pokrovnom stakalcu veličine 8 cm², a sa slojnim nanosom (filmom) 1% agar-gela u veronal puferu. Elektroforeza je trajala 75 minuta s gradijentom potencijala od 4,5 V na cm. S ekstraktima *M. faeni*, dobivenim iz kultura na običnim medijima, reakcije sa serumima bolesnika s farmerskim plućima pokazale su karakte-

ristične lukove u tri glavne regije, označene slovima A, B i C. Te se reakcije katkada nazivlju »reakcije sijena farmerskih pluća« ili FLH reakcije (»farmer's lung hay«), a graduirane su brojevima 1, 2 i 3 već prema tome da li su lukovi u spomenutim reakcijama konstantni ili ne. Pojavili su se i drugi lukovi, ali nisu bili tako konstantni. Serumi osoba koje nisu bile eksponirane pljesnjivu sijenu davali su negativnu reakciju. U bolesnika s farmerskim plućima nastalim zbog udisanja pljesnjiva sijena pozitivne FLH reakcije su bile ustanovljene u 87% slučajeva, ali je oko 3% seruma davalo pozitivne reakcije i na druge aktinomicete. Pozitivne reakcije imalo je i 17 do 18% poljoprivrednika eksponiranih pljesnjivu sijenu koji su bili zdravi ili su bolovali od drugih bolesti. Međutim, bilo je i 10% bolesnika u kojih su nedvojbeno bila dijagnostičirana farmerska pluća, a precipitinske reakcije su im ipak bile negativne. *Pepys* (8) je jasno pokazao sličnost reakcija na ekstrakte *M. faeni* dobivenih s različitih medija i reakcija dobivenih na ekstrakte pljesnjiva sijena. Međutim, bilo je još uvijek 50% bolesnika s farmerskim plućima, koji su imali negativne precipitinske reakcije na ekstrakte *M. faeni*, ali pozitivne na ekstrakte drugih vegetabilnih pljesnjivih prašina, što je nesumnjivo ukazivalo da postoje i drugi izvori antigena za farmerska pluća. Prema svemu tome pozitivna precipitinska reakcija sama po sebi još nije od nepobitne dijagnostičke vrijednosti kao što ni negativne ne isključuju dijagnozu alergičnog alveolitisa. Razumije se da s tim u vezi naročitu pažnju treba posvetiti drugim bolestima pluća kod osoba koje su bile eksponirane pljesnjivu sijenu.

Hapke i sur. (63) su nedavno također kod svih oboljelih našli precipitine protiv *M. faeni*, a nisu ih, kao ni *Pepys*, našli kod kontrolnih ispitanika koji ne rade u poljoprivredi. Međutim, za razliku od *Pepysa*, *Hapke* i sur. su samo kod jednog od 42 zdravih kontrolnih ispitanika, jednako eksponiranih kao što su bili i oboljeli, našli precipitine, dok je *Pepys* kod zdravih našao »lažno pozitivne« čak u 32% slučajeva. Prema mišljenju *Hapkea* i sur. te »lažno« pozitivne reakcije su vjerojatno zbog toga pozitivne što su među »zdravima« bili uključeni i oni poljoprivrednici koji su nekada ranije možda prebolili akutnu fazu farmerskih pluća.

Antigeni *M. faeni* se mogu odijeliti s pomoću trikloroctene kiseline u proteinske termolabilne antigene A i B, koji se precipitiraju, i u polisaharidni antigen C, koji ostaje iznad precipitata. Ekstrakti koje su s trikloroctenom kiselinom priređivali drugi autori sadržavali su antigen C, pa je razumljivo da je bilo razlike u reakcijama dobivenim antigenom A i B i onih dobivenih antigenom C. U ispitivanjima koje je vršio *Pepys* manje od polovice seruma s pozitivnim reakcijama davalo je i pozitivne reakcije s antigenom C, a samo je vrlo mali broj seruma koji su reagirali samo s antigenom C. Tako i jedan antigen mukora može također reagirati u području C, a može se razlikovati s pomoću testova apsorpcije. Reakcije na C antigen obično se dobiju sa onim serumima koji reagiraju i u područjima A i B, tj. sa »jače reagirajućim serumima« (10). Serumi koji daju te jače FLH reakcije (tj. na sva tri antigena, A,

B i C) reagiraju često i s ekstraktima drugih plijesni, a što je još važnije, te reakcije se dobiju kod bolesnika s najjačim ekspozicijama te s najčešćim i najtežim atakama farmerskih pluća. *Pepys* i *Jenkins* (62) su, statistički utvrdili da je broj kliničkih napadaja proporcionalan stupnju FLH-reakcije, a kako je stupanj reakcije obrnuto proporcionalan dužini ekspozicije (tj. što je jača reakcija, kraća je ekspozicija), moglo bi se zaključiti i da stupanj reakcije odgovara stupnju ekspozicije, ali čini se da to ipak nije tako. Može se pretpostaviti da su reakcije na C antigen specifičnije, jer zdravi ljudi vrlo rijetko imaju pozitivne reakcije na taj antigen, dok su, čini se, reakcije na antigene A i B potentnije.

Od svih aktinomiceta izoliranih iz pljesnjiva sijena najčešće reakcije je davala *M. faeni*. U polovici pozitivnih slučajeva je *T. vulgaris* davala reakciju precipitacije, koja je odgovarala reakciji antigena C iz *M. faeni*. *T. vulgaris* je organizam koji može biti od posebne važnosti kod farmerskih pluća uzrokovanih pljesnjivim sijenom, ali i kod nekih drugih oblika alergičnog alveolitisa. *Wenzel* i sur. (66) su još 1967. god. opisali slučaj farmerskih pluća kod kojeg je *T. vulgaris* izolirana iz pluća, a pozitivna je bila i precipitinska reakcija s *T. vulgaris*. Vrlo je vjerojatno, smatra *Pepys* (8), da su sve osobe s pozitivnim precipitinskim reakcijama potencijalni bolesnici, pa bi serološka sistematska orijentaciona obrada (»screening«) poljoprivrednih radnika u pravilnim razmacima (ili, kako bi se u nas reklo, u periodskim pregledima) mogla biti vrlo korisna metoda za rano ili bar još uvijek dovoljno rano otkrivanje pogođenih osoba, kojima bi prevencija s pomoću prekida svake daljnje ekspozicije spriječila razvoj kronične aktivne bolesti i sve njezine posljedice.

Prekid ekspozicije pljesnjivu sijenu dovodi do smanjenja precipitinskih reakcija, pa stoga ne treba smetnuti s uma da poljoprivrednik uprkos nesumnjive dijagnoze farmerskih pluća može imati negativnu reakciju. Međutim, i pozitivne reakcije se mogu dobiti još i mnogo godina nakon posljednje atake, ali se tada vjerojatno ipak s minimalnim ekspozicijama podržavala stanovita razina precipitina. *Barbee*, *Callies*, *Dickie* i *Rankin* (69) su zabilježili pozitivne reakcije kod čak 81% asimptomatskih bolesnika koji su nastavili s ekspozicijama. Pozitivne precipitinske reakcije su se kod njih zadržale u prosjeku još i preko tri godine od posljednje atake bolesti.

Funkcionalna ispitivanja farmerskih pluća. Premda u akutnoj febrilnoj epizodi, koja se pojavi nekoliko sati nakon ekspozicije pljesnjivu sijenu, težina bolesti može varirati već prema individualnoj osjetljivosti bolesnika i prema stupnju ekspozicije, ipak je akutna intersticijalna pulmonalna reakcija karakteristična, pa su karakteristične i fiziološke abnormalnosti kod kojih prevladavaju smanjenje plućnog volumena i smanjenje difuzijske sposobnosti plinova. Međutim, funkcionalna ispitivanja pluća u akutnoj fazi su se rijetko vršila pa o njima i nema mnogo podataka. Nedavno su *Hapke* i sur. (63) u grupi od 11 bolesnika s akutnom fazom našli smanjeni vitalni kapacitet kod 6 bolesnika, ali je kod 4 od

tih 6 to smanjenje difuzije bilo izrazito proporcionalno smanjenju vitalnog kapaciteta. U početku je opaženo i smanjenje plućne popustljivosti («compliance») kod 5 bolesnika, od toga kod 4 umjereno, a kod 1 neznatno. Za vrijeme 11-mjesečnog promatranja tih 11 bolesnika s početnom akutnom fazom došlo je do normaliziranja vitalnog kapaciteta kod 4 bolesnika, i to u prvih 10 dana liječenja kortikosteroidima. I difuzijski kapacitet se slično normalizirao, tako da je povećanje tog kapaciteta koincidiralo s poboljšanjem volumena. Na kraju 11-mjesečnog perioda promatranja difuzijski kapacitet je ostao subnormalan samo kod dva bolesnika, od kojih je jedan imao i zaostali subnormalni vitalni kapacitet. Došlo je i do poboljšanja u plućnoj popustljivosti, ali samo za vrijeme liječenja kortikosteroidima, jer prestankom liječenja poboljšavanja više nije bilo. Na kraju perioda promatranja plućna popustljivost je kod 5 bolesnika bila ispod 80% od očekivane, kod trojice čak ispod 60%.

Kod početnih ispitivanja u akutnoj fazi saturacija arterijalne krvi kisikom u mirovanju spustila se sve do cijanotičke razine kod dva bolesnika (85% i 82%), a PaCO_2 je bio nizak kod svih bolesnika. Međutim, unutar 20 dana su se vrijednosti krvnih plinova normalizirale. Subnormalne vrijednosti FEV_1 kod jednog bolesnika normalizirale su se u vrijeme 10-dnevnog promatranja, dok su kod drugog zaostale i dalje.

Koliko je zapravo od svih ovih skretanja od normale koje su zabilježili *Hapke* i sur. (63) dopušteno pripisati akutnoj fazi kao takvoj, teško je zaključiti. Spomenuti autori, naime, i sami navode da su oba bolesnika kod kojih je volumen pluća bio i dalje smanjen, onaj jedan kod kojeg je zaostala subnormalna sposobnost difuzije, te tri od pet bolesnika kod kojih je popustljivost bila smanjena, zapravo болоvali od farmerskih pluća i prije te nove akutne epizode.

U grupi od 34 kroničnih bolesnika *Hapke* i sur. (63) su našli 13 (30%) sa smanjenom sposobnošću difuzije ili popustljivosti (60–80% od očekivanih vrijednosti) sa ili bez smanjenja plućnog volumena. Kod tih bolesnika nije bilo znakova opstrukcije dišnih putova, pa takav nalaz autori nazivlju »profil intersticijalne bolesti«. Kod 10 bolesnika (33%) bio je povećan odnos rezidualnog volumena i totalnog kapaciteta pluća (RV/TLC) i usporavanje forsirane ekspiracije. Takvo stanje autori nazivlju »profil opstrukcije«. Kod pet bolesnika iz kronične grupe nađene su vrijednosti koje su govorele za kombinaciju opstrukcije i »profila intersticijalne bolesti«. Kod 4 bolesnika su abnormalnosti plućnih funkcija bile nespecifične, a kod 2 su sve funkcije bile normalne.

Smanjenje difuzijskog kapaciteta bilo je ustanovljeno kod 13 bolesnika, u 5 od tih za manje od 60% od očekivane vrijednosti, Restrikcija plućnog volumena bila je nađena kod 5 bolesnika od kojih su 4 imala i znatno sniženu popustljivost. Neki od kroničnih bolesnika koje su funkcionalno ispitivali *Hapke* i sur. (63) tužili su se na umjerenu ili potpunu

radnu nesposobnost, a u mirovanju su imali normalne ili samo blago oštećene funkcije, pa su ti autori kod takvih bolesnika vršili i ispitivanja pod opterećenjem, koja su onda otkrila abnormalnosti.

Bishop, Melnick i Raine (67) su kod 3 od 6 bolesnika s farmerskim plućima, kod kojih su vršena proučavanja s pomoću kardijalnog kate-tera, našli povećanje tlaka u pulmonalnoj arteriji u mirovanju. Pet od tih šest bolesnika imali su plućnu hipertenziju za vrijeme opterećenja, pa autori pretpostavljaju da je kod tih bolesnika plućni vaskularni ba-zen bio djelomično obliteriran. Slične promjene se mogu nazrijeti i iz rezultata koje su pod opterećenjem dobili *Hapke* i sur. kod nekih nji-hovih bolesnika.

Funkcionalna ispitivanja farmerskih pluća pokazuju, dakle, da to ipak nije bolest karakterizirana isključivo defektom u izmjeni plinova. Za vrijeme akutne faze smanjenje difuzijskog kapaciteta obično je po-praćeno i smanjenjem volumena pluća, dok je kod kroničnih faza profil plućnih funkcija promjenjiv. Obično se naglašava da opstrukcija dišnih putova nije karakteristična za farmerska pluća, ali su *Dickie i Rankin* (34) 1958. god. ipak zabilježili znatni porast volumena rezidualnog zraka i umjereno smanjenje vitalnog kapaciteta disanja, vitalnog kapaciteta u jedinici vremena i brzine ekspiratorne struje. U jednom nešto kasni-jem i opširnijem prikazu (68) su *Rankin, Jaeschke, Callies i Dickie* (1962. g.) opet ukazali na povećanje rezidualnog volumena i na redukciju Tif-feneau-testa ($FEV_{1,0}/FVC$) »bar kod jednog bolesnika«. *Williams* je 1963. god. našao kod dvojice od 16 bolesnika Tiffeneau-test ispod 70%, a kod druga dva bolesnika abnormalno visoke rezidualne volumene (64, 65). Međutim, opstrukcija dišnih putova je, naglašuju *Hapke* i sur. (63), izraz kronične faze farmerskih pluća. U toj fazi nije neobično naići na bolesnike kod kojih težina smetnji ne ide ukorak s rezultatima funkcion-alnih ispitivanja pluća: kod nekih bolesnika sa znatnim smetnjama kon-vencionalne plućne funkcije mogu pokazivati malo ili nikakvih ošteće-nja. Za objašnjenje opstrukcije *Hapke* i sur. misle da bi kao morfološki supstrat mogao poslužiti nalaz bronhiolitisa obliteransa što su ga po prvi put opisali *Emanuel* i sur., 1964. god. (36), a i *Hapke* i sur. su 1968. god. (63) također kod svoja dva bolesnika našli biopsijom bronhiolitis. Uosta-lom treba naglasiti da se opstrukcije što su ih zabilježili *Rankin* i sur. (68), mogu protumačiti upravo činjenicom da je većina njihovih bole-snika imala opetovane epizode aktivne bolesti prije nego što su bili pod-vrgnuti funkcionalnim ispitivanjima pluća. Takve opetovane epizode mogu, naime, lako dovesti do distorzija plućne arhitekture, a te opet do opstrukcija.

Prognoza. Kod većine bolesnika se nakon akutne faze sve plućne funk-cije normaliziraju za nekoliko sedmica ili mjeseci, pogotovo ako je u to vrijeme stoka opet na paši pa oboljeli prekidaju ekspoziciju pljesnjivu sijenu u zatvorenom prostoru. Međutim, ponavljane ekspozicije i reku-rentne epizode farmerskih pluća postaju ozbiljni prognostički problem sa 10% letaliteta kako su to nedavno *Barbee, Callies, Dickie i Rankin*

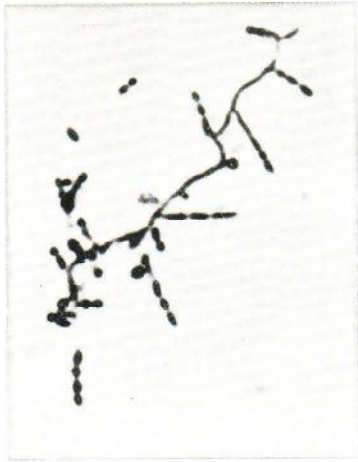
u posebnom radu (69) istaknuli. Taj su postotak ti autori dobili nakon šest-godišnjeg promatranja grupe od 50 bolesnika. Očito je – kažu oni – da na taj postotak utječe dob bolesnika u promatranoj grupi i, razumije se, dužina naknadnog kontrolnog promatranja, ali je taj postotak komparabilan s onim što ga iznose *Emanuel* i sur. (36) za grupu od 24 bolesnika u kojoj su zabilježili 4 smrtna ishoda što bi odgovaralo letalitetu od 16,7%. *Frank* je 1958. god. zabilježio (70) samo jedan smrtni slučaj među 27 promatranih bolesnika s farmerskim plućima, ali je dužina naknadnog kontrolnog promatranja bila znatno kraća. Neposredni uzrok smrti kod farmerskih pluća je dekompenzirano pulmonalno srce. Međutim, vrlo jaka ekspozicija kod senzibiliziranih osoba može dovesti i za vrlo kratko vrijeme do smrtnog ishoda farmerskih pluća. Tako su prošle godine (1968) *Barowclif* i *Arblaster* (39) u Vel. Britaniji opisali slučaj farmerskih pluća kod 17-godišnjeg dječaka koji je umro već u akutnoj fazi bolesti. Ti autori spominju i smrtni slučaj farmerskih pluća kod 15-godišnjeg dječaka kojeg su 1964. godine prikazali *Höer*, *Horbach* i *Schweinsfurth* (31) u S. R. Njemačkoj kao posljedicu akutnog plućnog oboljenja uzrokovanog *aspergilusom fumigatusom*, a koji je »mogao isto tako biti i smrtni slučaj u akutnoj fazi farmerskih pluća«.

Liječenje farmerskih pluća je u reverzibilnoj fazi bolesti vrlo uspješno ako se primijene kortikosteroidi. *Cooper* (71) je u Australiji 1961. godine prvi zabilježio uspjeh terapije kortikosteroidima kod jednog bolesnika kod kojeg je dijagnoza farmerskih pluća bila potvrđena i bioptičkim histološkim nalazom. *Emanuel* i sur. (36) naglašuju da liječenje kortikosteroidima ima izrazito dobar klinički učinak, jer bolest brzo nestaje, mnogo brže nego bi prestala samim uklanjanjem s radnog mjesta. Unatoč tako povoljnog učinka ti autori upozoravaju da kortikosteroidi mogu dati »lažni osjećaj sigurnosti«, jer se bolest i dalje može katkada razvijati.

Büttikofer i sur. (22) spominju ove godine i slučaj bolesnice s farmerskim plućima u fazi teške fibroze i s dekompenziranim pulmonalnim srcem kod koje su kortikosteroidi doveli do bitnog poboljšanja.

Prevenција i socijalno osiguranje. Kao što je već spomenuto, prekid ekspozicije je vrlo djelotvorna mjera prevencije. Štaviše, prema mišljenju *Emanuela* i sur. (36), potpuni i trajni prekid ekspozicije je i jedino pravo liječenje početnih, ranih pa i već razvijenih slučajeva. Tada može doći i do potpunog ozdravljenja (22). Međutim, potpuni i trajni prekid ekspozicije zahtijeva i promjenu zanimanja što je katkada, osobito kod poljoprivrednika, pogotovo socijalno neosiguranih, teško pa i nemoguće provesti. Ako se ne može provesti prekid ekspozicije, može se pokušati zaštita s pomoću maske koja štiti od prašine kako je to već 1961. godine preporučeno u jednom službenom izvještaju Britanskog ministarstva poljoprivrede (72).

McLaughlin je 1964. godine upozorio (73) na potrebu da se farmerska pluća klasificiraju kao profesionalna bolest sa svim pravima koja iz toga



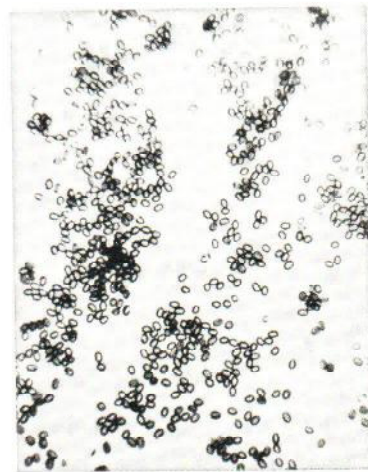
Sl. 3. *Micropolyspora faeni*, spore i zračni micelij (bojadisano po Gramu, povećanje X 2000). Uzeto iz Cross i sur. (57)



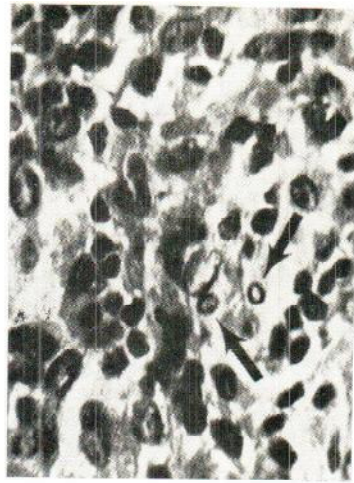
Sl. 4. *Micropolyspora faeni*, spore i zračni micelij (elektronski mikrogram, povećanje X 7200). Uzeto iz Cross i sur. (57)



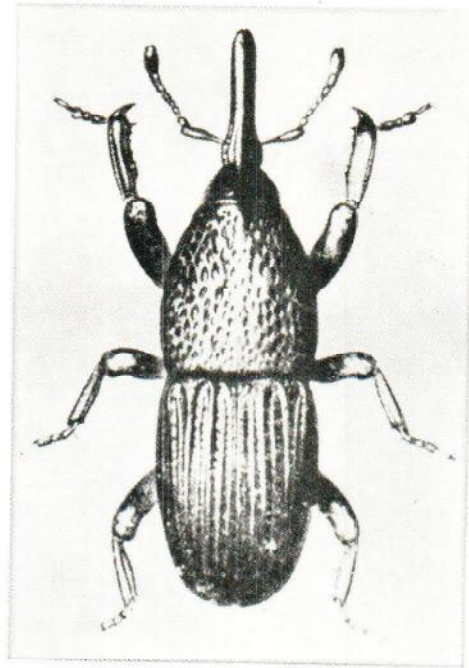
Sl. 5. »Crna prašina« – plijesan *Cryptostroma corticale* ispod kore javorova debla. Uzeto iz Towey i sur. (75)



Sl. 6. Spore plijesni *Cryptostroma corticale*. Uzeto iz Emanuel i sur. (77)



Sl. 7. Spore plijesni *Cryptostroma corticale*
u tkivu pluća oboljelog radnika. Uzeto iz
Emanuel i sur. (77)



Sl. 8. *Sitophilus granarius* (povećano, pri-
rodna veličina 3 mm). Uzeto iz Frankland
i Lunn (161)

proizlaze. Iste je godine to u Vel. Britaniji i provedeno pa je u listi što ju je izdalo Ministarstvo mirovina i nacionalnog osiguranja formulirana i definicija farmerskih pluća: »plućna bolest izazvana inhalacijom prašine pljesniva sijena ili drugih pljesnivih vegetabilnih proizvoda, karakterizirana subjektivnim i objektivnim simptomima koji se mogu pripisati reakciji u perifernim dijelovima bronhopulmonalnog sistema uzrokujući defekt u izmjeni plinova« (74).

Tom je zakonskom definicijom koja je koncizno i stručno obuhvatila sva suvremena saznanja o prirodi jedne stoljećima stare, ali tek odnedavno poznate bolesti, alergični alveolitis našao svog glavnog predstavnika u profesionalnoj bolesti poljoprivrednika – farmerskim plućima.

2. Bolest javorove kore («Maple-bark Disease»)

Iste godine (1932) kada je prvi put u Engleskoj opisana bolest kasnije nazvana farmerskim plućima, opisali su s druge strane oceana, u SAD *Towey, Sweany* i *Huron* (75) »tešku bronhalnu astmu vjerojatno uzrokovanu sporama plijesni nadenih u javorovoj kori«. Čitajući taj originalni opis čovjek se ne može oteti dojmu da čita posve suvremeni opis jednog od oblika toliko aktualnog alergičkog alveolitisa, sa svim danas već dobro poznatim fenomenima tog sindroma. Tom opisu manjka samo adekvatniji naziv, jer se prikazana bolest isto toliko očito razlikovala od bronhalne astme koliko se od astme razlikuju i farmerska pluća. Čini se da su *Towey* i sur. ipak nazirali neku osobitost o toj »astmi uzrokovanoj sporama plijesni«, kad i sami ističu za danas historijski zanimljivu činjenicu da je već 1924. godine u Kanadi *Cadham* prvi opisao »astmu od spora u čovjeka« («Spore asthma in human beings»). *Cadham* je, naime, tada već prikazao tri slučaja bolesti žetelaca uzrokovane hrdom infestirane pšenice (*Puccinia graminis*) kod kojih je inhalacijama spora uspio izazvati »paroksizam astme«.

Bolesnici koje su opisali *Towey* i sur. bili su radnici tvornice željezničkih pragova; od 10 oboljelih 8 ih je bilo zaposlcno kod skidanja kore s drvenih trupaca («otkoravanja»), a 2 kod prebacivanja odbačene kore lopatama. Najveći je broj trupaca bio izrađen od javorovih stabala.

U kliničkoj slici tih bolesnika dominirali su dispneja, kašalj, povišenje temperature, noćno znojenje, gubitak težine. U radiografskim nalazima bile su istaknute punktiformne mrljaste sjenke preko donjih polovica obih plućnih krila s izrazitim povećanjem peribronhalnog crteža po čitavom pluću osim u vršcima. Mrljaste bazalne sjene bile su vrlo slične pneumokoniotičkim. *Towey* i sur. ističu da se opća slika te bolesti s takvim radiografskim nalazima lako mogla zamijeniti i s tuberkulozom. Vrlo je zanimljivo što *Towey* i sur. podvlače da ni kod jednog od oboljelih radnika nije bilo nikakvih anamnestičkih podataka o alergičkim bolestima, bilo osobnim ili obiteljskim (ne-atopijska grupa). Kasnije je *Towey* (76) naišao na još 35 bolesnika iz jedne tvornice automobil-

skih karoserija, zaposlenih u tvorničkoj pilani, gdje je opet pretežna većina trupaca bilo javorovih. Slika bolesti je potpuno odgovarala onoj kod izrade željezničkih pragova.

Budući da su *Towey* i sur. odmah uočili profesionalni karakter »astme«, tražili su etiologiju te bolesti na radnom mjestu pa su ubrzo otkrili da su svi radnici bili izloženi »prašini crnoj poput čađe koje je kod mnogih trupaca bilo vrlo obilno ispod kore«. Ispitujući tu crnu prašinu ustanovili su da je »čista kultura spora neke plijesni« koja je mikološkom analizom identificirana kao *Coniosporium corticale*, plijesan koja živi kao parazit javorove kore (sl. 5 i 6). Kao i za druge plijesni tako su i za razvoj te plijesni također potrebni posebni uvjeti vlažne i tople klime.

Towey ja zaključio da se kod opisanih slučajeva radilo o lokalnom toksičkom učinku i reakciji na strano tijelo, kombinirano s kasnim učinkom koji po svojim kliničkim i imunološkim aspektima naliči na proteinsku sensibilizaciju.

Nakon tog prvog opisa bolesti javorove kore prošlo je punih 30 godina dok se u medicinskoj literaturi opet pojavio prikaz takvog zapažanja (77). U međuvremenu su, doduše, *Gregory* i *Waller* 1951. godine opisali (78) epidemiju istom plijesni uzrokovane bolesti i inače poznate u fitopatologiji, koja se u to vrijeme pojavila među stablima u Surrey u Engleskoj. Ta je epidemija uništila tada mnogo javorove šume. Proučavajući tu epidemiju *Gregory* i *Waller* (78) su izvršili vrlo iscrpna morfološka ispitivanja uzročne plijesni pa su za čitavo koljeno kojemu ta plijesan pripada predložili promjenu imena: umjesto naziva *Coniosporium* uveli su naziv *Cryptostroma*. *Link* je, kako navodi *Emanuel* (79), prije gotovo 160 godina opisao genus *Coniosporium* kao jednostanični organizam, ali su kasnije mikolozi, ispitujući herbarij uzoraka na kojima se temeljio taj prvi opis, ustanovili da se zapravo radi o višestaničnim diktijsporama. Očito je da *Link* s pomoću tadašnjih mikroskopa sa slabim povećanjem nije mogao dati tačniju morfologiju te plijesni pa ni adekvatan naziv.

U kazuističkom prikazu jednog bolesnika koji su objavili 1962. god. *Emanuel*, *Lawton* i *Wenzel* (77) pod naslovom »Pneumonitis uzrokovan s *Coniosporium corticale*« klinička slika je potpuno odgovarala slici koju su 30 godina ranije tako točno opisali *Towey* i sur. da je taj opis bio od »goleme pomoći« *Emanuelu* i sur. Tu sličnost je *Towey* i osobno potvrdio *Emanuelu* i sur. (77). Međutim, suvremenom dopunskom obradom kojoj su bila dostupna sva sredstva današnjih kliničkih i laboratorijskih ispitivanja, *Emanuel* i sur. su potvrdili ranija i dali nekoliko svojih zapažanja. Oni su izvršili, između ostalog, i biopsiju pluća kod koje su ustanovili celularnu infiltraciju alveolarnih stijenki, nepravilna žarišta fibroblasta i histiocita, multinuklearne orijaške stanice itd., dakle, sve one histološke promjene koje su kasnije isti autori opisali kod farmerskih pluća. U bioptičkom materijalu bio je karakterističan nalaz malih, ovalnih tjelešaca koja su morfološki bila identična s *Histoplasma capsulatum*, tako da je kod bolesnika u prvi čas i bila postavljena dijagnoza granu-

lomatoznog pneumonitisa uzrokovanog *H. capsulatum*. Međutim, u kulturi iz tog materijala nije ni pod specifičnim uvjetima porasla *H. capsulatum* već plijesan koju Emanuel i sur. (77) u tom svom prikazu još uvijek nazivaju *Coniosporium corticale*. Spore te plijesni s hranilišta bile su identične sa sporama izoliranim iz pluća bolesnika (sl. 6 i 7).

Emanuel i sur. (77) su vršili i alergološke kožne testove: intrakutani test s ekstraktom spora uzetih direktno s infestiranih javorovih trupaca, izvršen nakon negativnih rezultata skarifikacije, pokazao je doduše ranu reakciju, ali i kasnu, s opsežnim eritemom i induracijom. Kod kontrolnih ispitanika sve su kožne reakcije bile negativne. Konačno, zamorci senzibilizirani sporama iz trupaca pokazivali su jake reakcije na ekstrakte spora.

Prikazujući taj slučaj Emanuel i sur. (77) ističu važnost jake upalne reakcije na spore *C. corticale* pa ukazuju na odlučnu razliku između infekcije tj. mikoze u pravom smislu i alergije na plijesan: kad se u plućima i otkriju organizmi, kod alergične upale nema njihovog rasta pa zato ni pojave micelija. Prema tome, uzročnik – u ovom slučaju *Cryptostroma corticale* – nije patogen u smislu plućne mikoze.

Uočivši profesionalnu etiologiju opisanih slučajeva bolesti javorove kore Emanuel i sur. su kasnije (80) s istog radnog mjesta, s tzv. »otkoravanja« u tvornici papira, s kojeg je bio i prvi njihov bolesnik, opisan 1962, otkrili još četiri takva bolesnika pa su tako svoja prvobitna zapažanja mogli znatno proširiti i upotpuniti. Među ostalim zanimljivim zapažanjima oni su zabilježili nalaz spora *C. corticale* u nozdrvama jednog bolesnika, zatim smanjenu saturaciju arterijalne krvi kisikom te karakterističan radiografski nalaz »difuzne retikulonodularne parenhimalne infiltrate koji su zauzimali donje dvije trećine obih plućnih krila«. Kod dva bolesnika nađena su i područja konfluentne pneumonije. Neobično je radiografsko zapažanje da je kod dva bolesnika, za koja je radiografski bilo zaključeno da imaju već i fibrozu, došlo do postepenog nestajanja infiltrata i svih drugih promjena u plućima nakon što je bolesnik bio uklonjen iz dalje ekspozicije. Histološka pretraga bioptičkog materijala pokazala je iste promjene kao što su već bile opisane kod prvog bolesnika i kao što su ih u međuvremenu isti autori opisali kod farmerskih pluća (36). Osim pozitivne i rane i kasne kožne reakcije s ekstraktima spora *C. corticale* opaženih i u prvom slučaju, sada su Emanuel i sur. uspjeli dokazati i precipitine u cirkulaciji tj. precipitinska antitijela protiv ekstrakata tih spora. Kod toga je bila upotrijebljena Ouchterlonyjeva tehnika agar-gel difuzijom kod razrjeđenja seruma 1:10; tih precipitina nije bilo kod kontrolnih ispitanika, a niti kod dvojice od prikazanih bolesnika nakon dvije godine. Kemizam antigena, zaključuju autori, nije pobliže poznat, ali čini se da se antigen pretežno sastoji od ugljikohidrata s malim sadržajem aminokiselina.

Radovima Emanuela i sur. (77, 80, 81), a posebno njihovim isticanjem razlika između infekcije i alergije, i bolest javorove kore je konačno našla svoje mjesto u grupi alergičnog alveolitisa.

3. *Bagasoza (bagassosis)*

Kako je poznato »bagasa« je suhi vlaknasti ostatak šećerne trske nakon što je iz nje ekstrahirano šećer. Taj se izraz nekada upotrebljavao samo u Provenci u Francuskoj da se označi ostatak nakon mljevenja maslina. Korijen te riječi je anglosaskog porijekla, vjerojatno kao riječ »baeg« koja upravo i znači vrcčastu ljusku masline.

Nekada se bagasa smatrala potpuno beskorisnim materijalom, ali kada su se spoznale brojne mogućnosti njezine korisne upotrebe počela se skupljati, prešati u bale i transportirati prerađivačima.

Primjena bagase prilično je široka, jer se mnogo koriste njezina izolacijska svojstva, a u zemljama koje proizvode šećer iz trske, upotrebljava se čak i kao umjetno gnojivo. Služi i kao sirovina u tvornicama papira, zidnih tapeta i ljepenke, u tvornicama drvenog namještaja, zatim kao nastor za vrtlarsku zaštitu mladog bilja, pa i kao građevni materijal.

Inhalacija prašine pljesnive bagase izazivlje respiratornu bolest poznatu pod imenom bagasoza koja spada u skupinu ekstrinzičkih alergičkih alveolitisa. Bolest su prema nekim podacima (82) prvi uočili *Blitz* i *Monte*, 1937. god., ali su je kao entitet prvi opisali *Jamison* i *Hopkins*, 1941. g. u New Orleansu (83). Od tada pa do 1966. god. prema navodima što ih daju *Salvaggio*, *Buechner*, *Searbury* i *Arquembourg* (84) opisano je u svijetu svega oko 400 slučajeva. Čini se, međutim, da je u novije vrijeme sve više slučajeva bagasoze, čak i u epidemijama. Tako se spominje masovno oboljevanje u jednoj tvornici papira u Puerto Ricu (85, 86), koje je zahvatilo 85 radnika te u jednoj tvornici kartona u državi Louisiana (SAD) u kojoj je obolilo oko 200 radnika (87). Do danas je bolest opisana u osam različitih zemalja na svijetu, uključivši i one koje same ne proizvode šećer iz šećerne trske. Najviše je slučajeva opisano u SAD (82, 83, 87–95), zatim u Engleskoj (96, 97, 98), Indiji (99, 100, 101) pa zatim u Puerto Ricu (102), u Peruu (85), u Španjolskoj (103), u Venezueli (104), pa i u Italiji (105), a u najnovije vrijeme i na Trinidadu (106, 107). U prvom opisu za tu bolest (1941. g.) upotrebljen je naziv *bagassosis* (83), ali su već iduće godine Britanci *Castleden* i *Hamilton-Paterson* (97) upotrijebili današnji naziv *bagassosis*. Jednu od najnovijih malih epidemija bagasoze opisuje nedavno (1968. g.) *Nicholson* (108) u Texasu, kojom je bilo zahvaćeno 7 radnika u prerađivačkoj industriji. Upotrebljena bagasa potjecala je iz Louisiane.

Gotovo istovremeno s prvim zapažanjima bagasoze u Louisiani uočili su *Buechner*, *Prevatt*, *Thompson* i *Blitz* (82) da se ta bolest nejednako pojavljuje u tvornicama koje upotrebljavaju bagasu. Makar se u vrijeme sezone čak u oko 60 tvornica šećera vrši mljevenje trske, ekstrakcija šećera i proizvodnja bagase, i to sve na relativno malom području južnog dijela države, ipak se bolest pojavljuje samo u dvije od tih tvornica šećera i u dvije tvornice koje prerađuju bagasu, a kojima sve ostale isporučuju bagasu. Ta je »zagonetka« – kako kaže *Buechner* (85) – dugo čekala na rješenje. Te dvije tvornice šećera kao i jedna od prerađi-

vačkih (tvornica papira) bile su u istom malom mjestu oko 40 km jugozapadno od New Orleansa, ali je druga prerađivačka tvornica (tvornica zidnih tapeta što se izrađuju iz bagase) bila u neposrednoj blizini tog grada. Većina bolesnika s bagasozom, međutim, nisu bili iz tvornice šećera nego iz obih prerađivačkih tvornica, a oboljeli radnici bili su pretežno uposleni kod razmotavanja bala i svežnjeva suhe bagase ili su zbog bilo kojeg razloga dolazili u dodir s radilištima, gdje su se ti svežnjevi raspačavali. Isti takav posao ili dodir sa svežnjevima imali su i bolesnici koje su opisali Britanci *Castleden* i *Hamilton-Paterson* (97) te *Hunter* i *Perry* (96), zatim bolesnici u državi Missouri (90), Texasu (92), Indiji (99, 100, 101) u Puerto Rico (102). Čini se da ni jedan slučaj nije nastao kod radova s vlažnom bagasom neposredno nakon što je iz nje ekstrahirano šećer ili s bagasom koja je netom svezana u bale. Samo nakon što su te bale ili svežnjevi bili ostavljeni napolju pa izloženi sušenju, vlazi i toplini, samo su onda postajali izvor bolesti. Tu je – piše *Buechner* (85) – bio ključ zagonetke: one rijetke tvornice u kojima se ponovno rukovalo sa starom, pohranjenom bagasom, postajale su izvorom bolesti, a one daleko brojnije u kojima su radnici mogli doći u dodir samo sa svježom bagasom ili netom pripremljenim balama, bile su potpuno pošteđene od bagasoze.

Ostaje, međutim, zagonetka zašto u drugim zemljama čak i u onima koje proizvode šećer iz trske, nisu zapaženi slučajevi bagasoze. U prvom redu uzrok tome su sporadični kazuistički prikazi koji uopće nisu bili zapaženi u svjetskoj literaturi, npr. *Canginijev* prikaz iz 1951. god. u Italiji (105) ili kasniji *Salfelderov* prikaz u Venezueli (104) u časopisu kojeg se – kako se sam *Salfelder* kasnije tuži (109) – ne čita nigdje izvan zemalja Latinske Amerike. Istom kada je i u Indiji bilo objavljeno 13 slučajeva (99, 100, 101), postalo je jasno da je bagasoza bolest koja se može pojaviti bilo gdje u svijetu, gdje se šećer proizvodi iz šećerne trske ili se upotrebljava bagasa. Odgovor na pitanje zašto zemlje s najvećom produkcijom šećera iz trske kao što su Kuba, Argentina, Havaji i Filipini nemaju bagasoze, vjerojatno je u vezi s nepoznavanjem te bolesti, koja se često krivo dijagnosticira kao pneumonija sve dok se ne uoči profesionalna etiologija.

Klinički se bagasoza manifestira gotovo posve jednako kao i ostali oblici alergičkog alveolitisa: povišenom temperaturom, kašljem, vrlo jakim dispnejom, gubitkom težine, noćnim znojenjem. Radiografske nalaze vrlo su iscrpno i podrobno opisali već 1947. god. američki radiolozi *Lemone*, *Scott*, *Moore* i *Link* (90). Oni su ustanovili obilne »nježne punktiformne infiltracije po obim plućima«. Kad bolest počne jenjavati, »punktiformni izgled počne prelaziti u nodularni«. U početku je infiltracija tako gusta da se stvaraju područja konsolidacije obično oko hilusa ili oko dijelova pluća koja prileže hilusu. *Lemone* i sur. (90), međutim, također naglašuju nespecifičnost tih promjena, pa se – kako sami kažu – kod ocjene toga stanja valja poslužiti onom još uvijek vrijednom starom izrekom: »nema radiografske dijagnoze bagasoze bez anamnestičkih podataka o ekspoziciji bagasi«. Značajna je osobitost radiograf-

skih nalaza njihova reverzibilnost. Prema tome, jedna jedina epizoda bolesti ne može se klinički razlikovati od niza nebakterijskih pneumonija. Puni razvoj radiografskih promjena vidi se nakon dva mjeseca od početka bolesti, a nakon toga započinje rezolucija da se u trećem mjesecu nađu samo minimalne, a otprilike u šestom posve nikakove radiografske abnormalnosti. Ako je ekspozicija bila kraća, povremena ili prašina manje koncentrirana razvila se još nježnija granularna infiltracija. Razumije se da u akutnoj fazi bolesti radiografski nalaz na plućima može biti i negativan, kako to nedavno ističe *Nicholson* (108).

Nedovoljno poznavanje bagasoze uzrokom je da o njoj nema ni dostatni broj patološko-anatomskih zapažanja. *Sodeman* i *Pullen* (110) su 1944. god. prvi prikazali histološke promjene nađene u pretraženom autoptičkom materijalu dobivenom kod jednog bolesnika i bioptičkom uzorku kod drugog. U oba slučaja autori navode »fibroblastičnu reakciju intersticijalnog tkiva sa malim, nepravilnim igličastim tvorbama uložnim u plućnom tkivu, koje rotiraju polarizirano svjetlo. Alveolarne stanice su bile vrlo brojne i vrlo velike«. *Hunter* i *Perry* (96) opisuju patološko anatomski nalaz kod jedinog umrlog od njihovih 12 bolesnika. Nažalost, u tom se nalazu govori samo o makroskopskim promjenama među kojima dominiraju jaka fibroza, emfizem i bronhiektazije. Iscrpni histološki nalaz iznosi *Salfelder* (109) 1960. god. posvećujući osobitu pažnju morfološkom opisu spomenutih igličastih tvorbi, koje i prikazuje na nizu mikrofotograma. Nedavno su *Nicholson* i sur. (112) kod dva bolesnika u bioptičkom materijalu našli vjerojatno te iste tvorbe. U svom nalazu ukratko spominju »akutnu intersticijalnu granulomatozu nespecifična oblika s nešto čestica koje lome polarizirano svjetlo«.

Plućne funkcije kod bagasoze prvi put su na većem broju bolesnika ispitali *Weill* i sur. 1966. god. Od 20 bolesnika 17 (85%) je imalo snižene vrijednosti vitalnog kapaciteta, a isto toliko ih je imalo i snižene vrijednosti kapaciteta difuzije (DLCO). Rezidualni volumen je varirao od 40 do 146%, ali je pretežna većina imala vrlo niske vrijednosti za razliku od bolesnika s farmerskim plućima koje opisuju *Rankin* i sur. (68). Opstrukcija dišnih putova bila je nađena samo kod dvojice (10%), a snižene vrijednosti arterijalne saturacije kisikom kod petorice. Serijska ispitivanja plućnih funkcija izvršili su nešto kasnije *Pierce* i sur. (111) promatrajući ih u periodu od 2,5 sedmica do 26 mjeseci nakon početka simptoma, ali na znatno manjem broju bolesnika (7). Kod svih su našli restriktivni plućni defekt uzrokovan smanjenim kapacitetom inspiracije: djelomična opstrukcija dišnih putova nije bila ni ovdje karakteristika bolesti. Svi su bolesnici imali znatno sniženje koeficijenta prenosa ugljičnog monoksida, što je bilo primarno uzrokovano smanjenjem kapaciteta difuzije u membrani, dok je krvni volumen plućnih kapilara bio gotovo normalan. Iako su se plućne funkcije kasnije postepeno normalizirale, ipak su totalni kapacitet pluća, kapacitet inspiracije, vitalni kapacitet, volumen forsirane ekspiracije, koeficijent prenosa za ugljični monoksid i kapacitet difuzije ostali znatno abnormalni i preko godine dana nakon početka bolesti.

Etiologija bagasoze upravo kao i farmerskih pluća dugo je bila nepoznata. Istina već su u prvom opisu te bolesti *Jamison* i *Hopkins* (83) uspjeli iz dva uzorka sputuma svoga bolesnika izolirati u kulturi neku gljivicu, ali je nisu identificirali niti joj pobliže odredili svojstva. Kasnijim se ispitivanjima nisu u sputumu našle gljivice (97,98) ili su ih smatrali posljedicom kontaminacije (90). *Hunter* i *Perry* (96) navode da su u jednom gramu zrakom nošene prašine bagase našli 240 milijuna spora od 20 različitih gljivica (*Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor* itd.). Te vrste su neki autori (99, 111) našli i u sputumu. *Nicholson* (108) je u najnovije vrijeme (1968. g) naročito pomno izolirao i kultivirao gljivice iz sputuma svojih bolesnika, i sve dobivene vrste prikazao tabelarno ne samo s obzirom na njihovo prisustvo u sputumu nego i u bagasozi. Među nadenim mikroorganizmima naročito su brojno zastupljene različite vrste *aspergilusa*. Prvi pokušaji da se izoliraju termofilne aktinomicete ostali su bezuspješni (108), ali kad se upotrijebila tehnika kojom su se služili *Gregory* i sur. (47, 50, 55) dobile su se tri različite kolonije koje su bile identificirane kao *M. faeni*, *T. vulgaris* i *Micropolyspora brevicatana* (108).

Da se kod bagasoze radi o alergijskoj bolesti već je zarana bilo pretpostavljeno: prvi su to iznijeli *Castleden* i *Hamilton-Paterson* (97) u Vel. Britaniji. Oni su priredili 4 vrste ekstrakata iz bagase i proveli intrakutano testiranje kod svojih bolesnika, pa su kod trojice dobili pozitivne reakcije, a kod kontrolnih negativne. *Sodeman* i *Pullen* (88) su ponovili to testiranje, ali su i kod kontrola dobili pozitivne reakcije, tako da su zaključili da patogenetski mehanizam odgovara iritaciji sa oslobađanjem histamina, a ne senzibilizaciji. *Lemone* i sur. (90) su zbog svega toga zaključili da alergijska patogeneza doduše nije isključena, »ali nije ni mnogo vjerojatna«. Zanimljivo je da su upravo ti autori već tako rano (1947. g) usporedili bagasozu s bolesti javorove kore ističući kliničku i radiografsku sličnost između te dvije bolesti. Ta sličnost, makar očita, začudo ih ipak nije navela da upornije traže antigeni stimulus u sporama nekih gljivica, kao što su one za koje su *Towey* i sur. (75, 76) već 15 godina prije tako uvjerljivo pokazali da uzrokuju bolest javorove kore.

Salvaggio i sur. (84) su testirali ekstrakte niza različitih uzoraka svježe i pljesnive bagase. Ekstrakti pljesnive bagase češće su davali pozitivne precipitinske reakcije kod oboljelih osoba nego ekstrakti svježe bagase, a oboljele osobe su češće imale pozitivne reakcije nego zdravi radnici koji rade s bagasom. Neki iz te posljednje grupe radnika imali su ipak pozitivne reakcije slično kao što su ih imali i neki *Pepysovi* (8) »neoboljeli farmeri« eksponirani pljesnivju sijenu. *Salvaggio* i sur. nisu našli korelacije između težine kliničkog sindroma i broja precipitinskih traka. Do sličnih su rezultata došli nedavno na Trinidadu *Hearn* i *Holford-Strevens* (107): imunološkim ispitivanjem izvršenim kod 37 bolesnika s bagasozom, kod 92 radnika bez bagasoze i kod 150 osoba koje nisu uopće bile eksponirane bagasi, našli su da se precipitini protiv ekstrakta ba-

gase mogu dokazati jednako često i kod radnika koji nisu oboljeli, pa čak i kod onih koji nisu uopće eksponirani. Postojala je ipak opća tendencija da razina precipitina u bolesnika s bagasozom neznatno opada. što se produžuje vrijeme oporavka nakon preboljele kliničke epizode. *Hearn* i *Holford-Stevens* upozoruju u svom radu (107) da u nekim ekstraktima bagase postoji antigen D koji reagira s brojnim serumima zdravih ljudi koji nisu bili eksponirani bagasi. *Nicholson* (108) je također ustanovio da se zamjetljiva antitijela ne razvijaju kod stanovitog broja oboljelih od bagasoze, ali i obrnuto, da ih ima kod eksponiranih, a neoboljelih radnika. Moguće je, zaključuje *Nicholson*, da prisutnost serumskih antitijela dokazuje ekspoziciju nekom antigenu, ali ne i kauzalni odnos. Naprotiv, *Salvaggio*, *Seabury*, *Buechner* i *Jundur* (114) su 1967. g. našli da više od 50% njihovih bolesnika s bagasozom ima precipitine protiv *Thermoactinomyces vulgaris* (*Micromonospora vulgaris*), a da ih nema kod neoboljelih, eksponiranih radnika. Ta neslaganja nastoje protumačiti *Hargreave*, *Pepys* i *Holford-Stevens* (115) antigenim varijacijama u različitim kulturama *T. vulgaris* ili smanjenjem razine precipitina nakon prestanka ekspozicije, kao što je već opaženo i kod farmerskih pluća.

Inhalacijski testovi s nekim ekstraktima bagase koje su proveli *Hearn* i *Holford-Stevens* (107) provocirali su sistemne reakcije i plućne manifestacije nakon 3–6 sati kod 15 od 16 bolesnika s bagasozom. I inhalacija ekstrakta *T. vulgaris* također je izazivala tipične, kasne reakcije kod 12 od 15 osoba, dok se ekstraktima *M. faeni* nije moglo izazvati reakcije ni kod jedne od 16 osoba. *Hargreave* i sur. (115) su kod jednog bolesnika s bagasozom potvrdili te inhalacijske reakcije. Prema svemu tome, dakle, specifične reakcije na inhalacijske testove s *T. vulgaris* dokazuju ipak da je ta aktinomiceta važan izvor antigena odgovornih za bagasozu.

Nije nam poznato da li u našoj zemlji ima bagase, pa ne znamo ima li i bagasoze, ali je vjerojatno da ta etiološka varijanta alergičnog alveolitisa – bar za sada – nema značenja za našu nacionalnu patologiju. Međutim, svrha je ovog nešto opširnijeg prikaza bagasoze omogućiti upoznavanje te bolesti za slučaj da se korisna bagasa ipak i u nas negdje počne upotrebljavati u prerađivačkoj industriji. Uostalom, *Manas* je na Kubi, šećernom trskom relativno najbogatijoj zemlji na svijetu, upravo zbog toga da pomogne otkriti bolest posvetio opširan prikaz (116).

4. Suberoza (*suberosis*)

Naziv »suberoza« izveden je od latinske riječi *suber* što znači pluto. Kao što je bagasoza plućna bolest opisana prvi put i pretežno u zemljama koje obiluju šećernom trskom, tako je i suberoza plućna bolest, koja je prvo opisana i najbolje proučena u Portugalu, u zemlji poznatoj po proizvodnji pluta.

Pluto je osnovna materija kore svake biljke, koja štiti biljku od isparavanja i oštećenja. Građeno je od stanica ispunjenih zrakom čije su stijenke »suberizirane« tj. presvučene suberinom, materijom sličnom

masti, koja pluto čini nepropusnim za vodu i plinove. Za tehničke svrhe upotrebljava se samo naročito razvijeno pluto hrasta koji je po plutu i dobio svoje ime – *Quercus suber*, ili na našem jeziku – hrast plutnjak (117). Najveće površine pod hrastom plutnjakom su u Portugalu (690.000 ha), zatim u Alžiru (440.000 ha), u Španjolskoj (340.000 ha), južnoj Francuskoj, Korzici, Siciliji itd. Nije dakle čudo da je Portugal na prvom mjestu i po proizvodnji pluta: u toj je zemlji čak 980 tvornica pluta koje zaposluju preko 20.000 radnika (118)!

Nazivom »suberosis« označio je lisabonski ftizeolog *Cancell*a plućnu bolest koju je prvi puta zapazio 1949. g., ali ju je opisao istom 1955. g. (119). *Cancell*a je primijetio da je veliki broj bolesnika upućenih u njegov antituberkulozni dispanzer zaposlen u tvornicama pluta i to upravo na radilištima gdje su izloženi udisanju velikih količina prašine od pluta.

*Cancell*a je lako isključio tuberkulozu i ubrzo uočio da je to poseban klinički entitet koji ima dvije faze, akutnu i kroničnu. Akutna faza nastaje kad novi radnici započinju radom u prašini, a *Cancell*a je smatra »manje značajnom« pripisujući joj samo iritativne simptome sa strane nosne sluznice, ali i neproduktivni kašalj, kod čega se radnici »samo katkada tuže na opresije, povišenje temperature i ispljuvak tingiran krvlju«. Akutna faza spontano prolazi i uprkos nastavljanja ekspozicije. Nakon otprilike pet godina rada dolazi do razvoja kronične faze kod koje je naročito istaknut kašalj, »katkada paroksizmalnog tipa« s mukopurulentnim također često krvlju tingiranim ispljuvkom. Začudo *Cancell*a u tom opisu (118) ne stavlja dispeju na prvo mjesto, ali je ipak spominje kao rani simptom »kod nekih slučajeva«. U fizikalnom pregledu u toj se fazi može čuti »nečisti« inspirij, rijetko bronhitični šumovi, a često i posve normalan plućni nalaz.

*Cancell*a (118) je vršio i funkcionalna ispitivanja pluća koja su pokazala smanjenje vitalnog kapaciteta i smanjenje »torakalne ekspanzije s kompenzirajućim povećanjem rezidualnog volumena« – što bi sve ukazivalo na plućnu fibrozu. Među ventilacijskim promjenama autor ističe »smanjenje minutnog volumena kisika i smanjenje maksimalnog kapaciteta disanja«; s obzirom na elasticitet »smanjenje Tiffeneauovog koeficijenta očito govori o razvoju fibroze«. Prema svemu tome autor zaključuje da se uglavnom radi o »parenhimnoj, a manje o bronhalnoj afekciji«.

Radiografske promjene su u početku ograničene na »pojačani bronhovaskularni crtež kao generaliziranu arborizaciju i na denzifikaciju hilusa«. Kod većine bolesnika ta slika fibroze se ne mijenja, ali se kod nekih pojave male, okruglaste sjene preko obih plućnih krila pretežno u srednjim područjima. »Veličina im varira od submilijskih do mikronodularnih i nodularnih«, koje katkada konfluiraju, pa se pojave i emfizematozne bule s kompresijom, distorzijom i retrakcijom pluća, dijafragme i medijastinuma. U malom broju slučajeva (5,8%), ali se ne navodi sveukupni broj oboljelih) zabilježen je i spontani pneumotoraks.

Prema navodima *Cancellle* (118) bolest rijetko dovodi do invaliditeta ili do smrti: kor pulmonale je rijetka posljedica, a maligni tumori u vezi s oboljenjem nepoznati su. Patološko-anatomske nalaze autor je dobio od 11 slučajeva, uglavnom autoptički, manje bioptički kod oboljelih koji su umrli od nekog drugog uzroka, ali nisu, nažalost bili prethodno klinički ispitani. Patološko-anatomske promjene klasificirao je *Cancellla* u dvije grupe: u sliku rane fibroze s pretežnom afekcijom interalveolarnih septa i u sliku kasne fibroze bilo s afekcijom potpornog veziva ili s dodatnom afekcijom alveolarnog parenhima.

Patolog *Horta da Silva* je zajedno s *Cancellom* izazivao i eksperimentalnu suberozu na kunićima i zamorcima dajući im prašinu od pluta kroz različito dugo vrijeme ili u obliku inhalacije ili u obliku injekcija. Među opširno iznesenim rezultatima tih eksperimenata važno je istaknuti da je primarna plućna reakcija bila proliferacija velikih alveolarnih stanica i da su se, nakon nekog vremena, pojavili fibroblasti u interalveolarnom septumu; došlo je i do »kroničnih lezija zbog stranog tijela« kod kojih su prevladavale multinuklearne orijaške stanice.

Premda su i klinička i eksperimentalna zapažanja koja su zabilježili *Cancellla* (120) te *Horta da Silva* i *Cancellla* (121) nedvojbeno ukazala na postojanje suberoze kao kliničko-patološkog entiteta, ipak autori nisu ni pokušali pobliže odrediti etiologiju odnosno patogenezu sindroma.

Nekoliko godina kasnije (1968. g) su njihovi zemljaci *Avila* i *Villar* (122), sada već očito dobro upoznati sa koncepcijom alergičnog alveolitisa, opisali suberozu malo drugačije, poklanjajući ipak više pažnje akutnoj fazi u kojoj su se više istakle febrilne epizode i izražavajući rezultate funkcionalnih ispitivanja pluća na bazi suvremenih dostignuća, ističući posebno nalaze karakterizirane defektom pretežno restriktivnog tipa. Ti su autori iznijeli i rezultate seroloških ispitivanja provedenih s ekstraktima čistog i pljesnivog pluta kod 10 oboljelih radnika, 20 zdravih, ali ekspaniranih radnika, te kod 20 kontrolnih ispitanika (davaoca krvi). Bolesnici sa suberozom pripadali su u dvije grupe: 1) bolesnici s bronhalnim astmatičkim reakcijama od kojih su dva imala i prolazne plućne infiltrate, opstruktivnim ventilacijskim defektom, različitom fibrozom te tkivnom i krvnom eozinofilijom, 2) bolesnici s pretežnom afekcijom perifernog plućnog tkiva. Biopsijom pluća *Avila* i *Villar* (122) su našli fibrolitičke čvoriće sa česticama crne prašine naročita oblika, slobodne, u alveolama ili u makrofagima; u slučajevima s polaganim početkom našli su i arteriolitis. U akutnim slučajevima kratkog toka alveolarne stijenke su bile infiltrirane limfocitima, histiocitima, a kasnije s fibroblastima i granulomima epiteloidnih stanica, koji su sadržavali ponekad Langhansove orijaške stanice. Prema tome, patološko-anatomski nalaz odgovarao je potpuno ekstrinzičkom alergičnom alveolitisu opisanom kod farmerskih pluća.

Ekstrakti prašine od čvrsta pluta nisu dali pozitivne precipitinske reakcije ni sa jednim serumom, ali su svi serumi ekspaniranih osoba pa i serumi dvojice neekspaniranih imali neodređenu reakciju; naprotiv, kod

svih 10 oboljelih bila je jasna pozitivna precipitinska reakcija kod nekih i s više lukova. Takve pozitivne reakcije ustanovljene su kod 1 od 2 serumna bolesnika iz prve grupe te kod 7 od 8 iz druge grupe.

Kod nas ne raste hrast plutnjak (*Quercus suber*) kao samoniklo stablo, nego jedna njegova podvrsta (*Quercus pseudosuber*) i to na području Kvarnera, Istre i Crne Gore. Nije nam poznato da li se u nas iz te vrste hrasta proizvodi pluto, ali se kod nas uvezeno pluto prerađuje u više tvornica. Obično se uvoze gotove ploče pluta (iz Italije, SR Njemačke, Engleske i Poljske), a uvozi se i neobrađeni hrast plutnjak s korom (iz Španjolske, Alžira, Indije). Prema tome, posve je vjerojatno da će se i kod nas prije ili kasnije pojaviti suberoza. Uostalom u Poljskoj, u kojoj vjerojatno također ne raste hrast plutnjak, već je objavljeno više slučajeva »pneumokonioze od pluta« (123, 124) kod radnika zaposlenih u izradi izolacijskih proizvoda od pluta.

5. Pluća gljivarskih radnika

Posljednjih je godina zbog sve veće potražnje za gljivama kao kulinarskom poslasticom izvanredno porasla kultura jestivih gljiva na poljoprivrednim dobrima. Već je u svijetu mnogo poljoprivrednih radnika koji se bave uzgojem gljiva pa je i tu već uočena potencijalna profesionalna opasnost. Prije nekoliko godina su sami uzgajajući gljiva opazili nastajanje stanovitih simptoma za vrijeme njihova rada (125) pa je to bila baza za prvi klinički opis što je prije 10 godina objavljen u SAD.

Obična jestiva gljiva *Agaricus hortensis* (ili *Psalliota bispora*) raste na prirodnom hranilištu koje se sastoji od mješavine slame i svježeg stajskog đubra koja se djelomično raspada i pretvara u gnojivo. To pretvaranje se odvija u dvije faze: u prvoj fazi, koja traje tri sedmice, stogovi s hranilištem se izlažu vanjskoj atmosferi, a zatim se u drugoj fazi to hranilište stavlja u velike drvene kutije pa se unosi u zatvorene komore koje su zagrijane od 55–60°C i u 100% vlazi. Taj proces, sličan donekle pastemizaciji, ubija sve druge nepoželjne nametnike i mikroorganizme, ali s druge strane upravo ta atmosfera pogoduje drugim različitim termotolerantnim ili termofilnim aktinomycetama. Gnojište se zatim hladi na 25°C i nasadi posebno pripremljenim micelijem, koji je donekle izrastao na dubru ili pšenici, a nazivlje se mrijestom. Taj proces mriještenja se izvodi ručno bilo unošenjem mrijesta u gnojište bilo rasipanjem po kutijama. Zatim se mrijest miješa s gnojištem kod čega nastaje prašina. Konačno se gnojište pokrije ili ogradi tankim slojem mješavine treseta i krede prethodno steriliziranih toplinom ili kemikalijama. Upravo u procesu mriještenja su zabilježeni slučajevi oboljenja.

Prvi opis »respiratorne bolesti gljivarskih radnika« objavili su *Bringhurst, Byrne i Gershon-Cohen* (46), američki radiolozi iz West Chestera (SAD), iz pokrajinske bolnice koja je – kako sami kažu – »u srcu jednog od američkih centara za industrijske kulture gljiva«. U tom malom mjestu u državi Pennsylvania proizvodnja gljiva pokriva, naime, 90%

sveukupne potrošnje gljiva u SAD. U poduzeću u kojem je bolest otkrivena bili su jednako uposljeni i domaći stanovnici i doseljenici iz Puerto Rica, ali su oboljevali samo posljednji.

Bringhurst i sur. (46) su u svom opisu glavnu pažnju posvetili kliničkim manifestacijama bolesti, što je i razumljivo kad se objavljuje novi klinički entitet. Sindrom što su ga promatrali podijelili su u akutnu i kroničnu fazu. Akutna je obično nastajala unutar jedne do šest sedmica nakon što je oboljeli bio eksponiran u svom gljivarskom poslu. I akutna i kronična faza su po tom prvom opisu potpuno odgovarale istim fazama farmerskih pluća.

Budući da su taj prvi opis iznijeli radiolozi, vrijedno je bar ukratko navesti njihove radiografske nalaze. Autori posebno naglašuju da u radiološkoj slici pluća gljivarskih radnika nema ničeg patognomoničnog. Obično je riječ o difuznim infiltracijama »koje podsjećaju na azotemiju«, ali su te sićušne »difuzno posijane sjene« rijetko konfluentne i rijetko konsolidiraju. Resolucija plućnih infiltrata je brza, unutar nekoliko dana u akutnoj fazi, ali traje mjesecima u kroničnoj. U tim kroničnim slučajevima može doći do pojačane fibroze; u jednom slučaju su (od 16) našli i bronhiektazije. Zanimljivo je ne samo za ovaj nego i za druge etiološke oblike alergičnog alveolitisa, posebno s obzirom na diferencijalnu dijagnozu, da su radiolozi koji nisu znali za postojanje ovog »novog« entiteta kod prvih slučajeva koje opisuju *Bringhurst* i sur. postavljali ove dijagnoze: bronhopneumonija, bronhitis, bronhiolitis, lobarna pneumonija, tuberkuloza, silikoza.

Nakon tog prvog prikaza bolesti pluća gljivarskih radnika dugo se nije u svjetskoj literaturi pojavilo slično opažanje kod iste vrste zaposlenja. Istom je 1967. g. *Sakula* (125) u Vel. Britaniji opisao četiri slučaja i to iz Sussexa, iz jednog britanskog gojilišta gljiva koji čini 50% sveukupne britanske proizvodnje. Kliničke i radiološke karakteristike koje je opisao *Sakula* posve su nalik onima kod farmerskih pluća.

Ni u prvom ni u drugom opisu pluća gljivarskih radnika nema patološko-anatomskih nalaza, a praktički niti rezultata funkcionalnih ispitivanja pluća: *Bringhurst* i sur. (46) ih uopće ne spominju, a *Sakula* ih je vršio samo kod jednog bolesnika (125).

Razmatrajući etiološke mogućnosti nastajanja novootkrivene bolesti *Bringhurst* i sur. (46) su očito bili na krivom putu. Oni su bili svijesni da je bolest koju su opisali vrlo slična farmerskim plućima, a bili su upoznati i sa činjenicom da se »u većini slučajeva farmerskih pluća štetna noksa pripisuje gljivicama u pljesnivju sijenu«; ipak, unatoč toga zamjenjuju farmerska pluća sa silosnom bolesti, pa čak i nastoje protumačiti na koji način bi moglo u hranilištu gljiva doći do stvaranja – nitroznih plinova! *Sakula* posve odbacuje sumnju na nitrozne plinove, jer nije uopće vjerojatno ni da u procesima uzgoja gljiva mogu i nastati. Uostalom, danas je već nedvojbeno da su farmerska pluća i silosna bolest i etiološki i patogenetski dvije potpuno različite bolesti. Istina u

vrijeme prvog opisa pluća gljivarskih radnika (1959. g.) još nije bilo riješeno ni pitanje etiologije farmerskih pluća, jer su istom tri godine kasnije *Gregory* i njegova grupa (47–51) te *Pepys* i njegova grupa (52–55) počeli objavljivati rezultate njihovih mikoloških odnosno imunoloških ispitivanja, ali je napadna sličnost farmerskih pluća i pluća gljivarskih radnika morala već i onda upućivati na sličnu etiologiju.

Etiološki faktor odgovoran za nastajanje plućne bolesti gljivarskih radnika vrlo vjerojatno je identičan onome kod farmerskih pluća. Zagrijavanje hranilišta na 60°C pogoduje, naime, rastu istih onih termofilnih i termotolerantnih aktinomiceta koje se stvaraju i u zagrijanom stogu pljesnjiva sijena. Ispitujući tu termofilnu plijesan *Fergus* (126) je 1964. g. ustanovio da u hranilištu za gljive kod najviše temperature porastu u vrlo velikom broju upravo oni isti mikroorganizmi koji su odgovorni za razvoj farmerskih pluća: *Microspolyspora faeni* i *Thermoactinomyces vulgaris*. Prema tome je očito da se kod mriještenja, kad se hranilište potresuje i kad se kod toga stvara »prašina« dolazi do inhalacije spora tih aktinomiceta koje su konačni antigeni stimulus za senzibilizaciju. Ta senzibilizacija dovodi kod ponovne ekspozicije sporama do alergičke reakcije trećeg tipa (III, Arthusova reakcija) sa svim već poznatim značajkama, kako su ih prikazali *Pepys* i sur. (52). *Sakula* je isključio druge etiološke mogućnosti (same jestive gljive ili njihove spore kao antigene, plijesan *A. fumigatus*, biljne ili životinjske parazite na jestivoj gljivi kao što je gljivina muha *Aphiochaeta agaricis*, fungicide), a kad je još i našao precipitinska antitijela protiv *M. faeni* (*T. polyspora*) odnosno *T. vulgaris* (*M. vulgaris*) pridonio je odlučan dokaz da je antigeni uzročnik pluća gljivarskih radnika identičan s uzročnikom farmerskih pluća.

Prema svemu tome pluća gljivarskih radnika su i posebni etiološki oblik alergičnog alveolitisa, ali zapravo i samo jedna varijanta farmerskih pluća.

6. Bolest uzgajivača ptica

Bolest uzgajivača ptica poznata je već ravno 10 godina, jer su već 1960. g. *Plessner* (127) u Francuskoj i *Pearsall* sa sur. (128) u SAD neovisno jedan od drugih opisali »bolest sakupljača perja« (»une maladie des trieurs de plumes«) kao »la fièvre de canard« (127), odnosno »papi-gičin pneumonitis« ili »acute psittaco-kerato-pneumoconiosis« (128). Nekoliko godina kasnije opisalo je tu istu bolest nekoliko autora (129–132), opet neovisno, i to pretežno kod uzgajivača golubova (»Pigeon-breeder's disease«), pa se i prvi opis obično pripisuje *Reedu*, *Sosmanu* i *Barbeeu* (129) u SAD. Od onda je već prikazano vrlo mnogo slučajeva te bolesti (129–143), što nije nikakvo čudo s obzirom na rasprostranjenost i ubikvitarnost ptičjeg, posebno golubljeg antigena (gradovi!).

Zanimanje uzgajivača ptica je prilično često u Belgiji, Engleskoj i SAD. Prema nedavnoj statistici koju objavljuju *Fink* i sur. (141) bilo je do sada najviše registriranih uzgajivača ptica u Belgiji (250.000), zatim

u Engleskoj (180.000) i u SAD (175.000). Među pticama koje su odgovorne za ovu afekciju pluća, najčešći su golubovi, zatim grlice i papagaji, dok su kanarinci, purani i kokoši iznimno uzrokom bolesti. Razumije se da bolest ne pogađa samo osobe u profesionalnom nego i u bilo kojem kontaktu s pticama. Nije isključeno da izvanredno brzo sušenje ekskreta golubova favorizira goluba kao pretežno čestog uzročnika.

Bolest se razvija nakon direktnog i opetovanog kontakta s pticama, ali i indirektno preko intermedijarnih osoba, koje su bile u kontaktu sa životinjama (144). Latencija je obično vrlo promjenljiva – od nekoliko mjeseci do 30 godina. Tok bolesti može biti akutan, subakutan, a rijetko kroničan; ti se oblici međusobno razlikuju po vrsti i intenzitetu simptoma te prema uspjehu liječenja (141). Kod akutnih oblika pojavljuje se povišena temperatura, zimica, slabost, kašalj i dispneja. Svi se ti simptomi pojave 4–6 sati nakon kontakta s pticama, a zatim nakon nekoliko sati nestaju. Izrazito mršavljenje prethodi i prati te kliničke manifestacije. Radiografija pluća pokazuje katkada normalne nalaze, ali češće pokazuje retikulo-mikronodularne sjene, difuzne i simetrične, koje između napadaja nestaju. Kod tog akutnog oblika može se katkada pomisliti na ornitozu ili tuberkulozu, ali, razumije se, ta se alergična manifestacija potpuno razlikuje od ornitoze ne samo patogenetski, nego i klinički. Znakovi bronhospazma obično manjkaju, mada auskultacija pluća može ipak otkriti nešto hropčica. Subakutni i kronični oblici dovode, nakon često naglog početka, do postepene i pritajene kronične respiratorne insuficijencije, koja može biti nalik onoj kod sarkoidoze ili onoj kod primarne difuzne intersticijalne fibroze. Radiografski, spirografski i scintigrafski nalazi su mnogo oskudniji nego kod akutnog oblika.

Kod tih kroničnih oblika rijetko se pojave izražene respiratorne smetnje. *Fink* i sur. (141) su među 12 bolesnika s bolesti uzgajivača ptica, dijagnosticiranih u periodu od devet godina, ustanovili takav kronični oblik samo kod jednog. Kod tog je bolesnika i biopsija pluća pokazala ireverzibilna oštećenja. Valja naglasiti da plućna fibroza, opisana u kroničnoj fazi ostalih varijanata alergičnog alveolitisa, nije bila inače opažana u bioptičkom uzorku pluća uzetog od više bolesnika s bolesti uzgajivača ptica (133, 136, 141, 144) makar je mogućnost njezine pojave nakon opetovanih ekspozicija antigenu bila već »najavljena« (145). *Schlueter* i sur. (142) su ove godine (1969) toj oskudnoj listi kronične faze bolesti uzgajivača ptica dodali još dva slučaja s ireverzibilnim respiratornim oštećenjima. Ti su autori izvršili funkcionalna ispitivanja pluća kod 12 bolesnika kojima je dijagnoza bila postavljena i klinički i imunološki. Kod devet bolesnika s akutnim oblikom bolesti povećani rezidualni volumen bila je najčešća funkcionalna abnormalnost; dva su bolesnika imala promjene u arterijalnoj saturaciji kisikom, a »odnos mrtvog prostora i komplementarnog volumena (V_D/V_T)« kod napora odgovarao je poremećenom odnosu ventilacije i difuzije. Jedan je bolesnik imao sniženi kapacitet difuzije kod mirovanja, a normalan kod napora. Proučavanje respiratorne mehanike pokazalo je povišeni mak-

simalni inspiratorni transpulmonalni tlak kod dvije osobe kao i nisku statičku i dinamičku popustljivost («compliance»). Kod dva bolesnika uspjelo je *Schlueteru* i sur. (142) pokazati kasna reverzibilna sniženja vitalnog kapaciteta i brzine strujanja kao i promjene u respiratornoj mehanici nakon ekspozicije golubima. Kod dva bolesnika sa subakutnim oblikom bolesti reakcija na akutnu ekspoziciju golubima bila je manje dramatična; restriktivno respiratorno oštećenje našli su za vrijeme kronične ekspozicije, a i to se polagano ali potpuno resolviralo nakon prekida kontakta s golubima. Kod jednog od tih bolesnika došlo je do ireverzibilnog povećanja plućnog elasticiteta. Ireverzibilno restriktivno i opstruktivno respiratorno oštećenje kao i poremećenje kapaciteta difuzije (ugljičnog monoksida), našli su *Schlueter* i sur. kod dva bolesnika s kroničnim oblikom bolesti. Najznačajniji nalazi u toj grupi bile su promjene respiratorne mehanike, koje su identične s onima što se nađu kod plućnog emfizema.

Dinda, Chatterjee i *Riding* (146) su objavili također ove godine (1969) rezultate funkcionalnih ispitivanja pluća kod 10 bolesnika s bolesti uzgajivača ptica i to u vrijeme postavljanja dijagnoze. Bolesnici u dobi između 11 i 51 godine života bili su eksponirani pticama kroz 9 mjeseci do 42 godine. Kod 9 bolesnika autori su provodili funkcionalna ispitivanja pluća i nakon prekida ekspozicije. Kod početnih ispitivanja našli su defekte kapaciteta difuzije kod 8 bolesnika, a kod 7 je pritisak kisika u arterijalnoj krvi u mirovanju bio ispod 80 mm Hg; pet je bolesnika imalo nizak vitalni kapacitet, a tri su imala i znakove opstrukcije. Jedan je bolesnik nastavio uzgajati golubove i protiv savjeta liječnika, pa je kod njega funkcionalno ispitivanje pluća, ponovljeno nakon 9 mjeseci, pokazalo daljnje pogoršanje, dok su svi drugi nakon prekida ekspozicije imali znatno poboljšanje.

Ta najnovija funkcionalna ispitivanja pluća (142, 146) pokazuju: 1) da se i kod ove bolesti, protivno ranijim mišljenjima mogu također očekivati trajna oštećenja pluća u kroničnoj fazi; i 2) da su funkcionalna ispitivanja pluća vrlo korisna u dijagnostici kao i u prognozi bolesti, bez obzira na radiografske promjene. Valja napomenuti da su *Schlueter* i sur. kod jednog bolesnika u kroničnoj fazi našli kao napadnu promjenu u plućnom tkivu bronhiolitis, pa zaključuju da upravo taj nalaz čak i kad nema histološkog dokaza za prisutnost emfizema, ukazuje jednako kao i relevantna funkcionalna ispitivanja, da se radi o fiziološkim promjenama koje ukazuju upravo na takav kronični razvoj bolesti. *Schlueter* i sur. na posebnoj shemi prikazuju hipotetički mehanizam po kojem intersticijalni granulomatozni pneumonitis kronične faze bolesti uzgajivača ptica dovodi konačno do destrukcije plućnog tkiva i do emfizema.

Čini se prema svemu što je do danas poznato o kliničkoj slici i toku bolesti uzgajivača ptica, da je to ipak, bar donekle benignija bolest nego što su farmerska pluća i druge varijante alergičnog alveolitisa. Kod mnogih bolesnika je, naime, zabilježen niz epizoda akutnih febrilnih ataka s jakim respiratornim simptomima, koji su nestajali ubrzo nakon

primitka u bolnicu, da se opet pojave čim se bolesnik povrati svojoj kući. Unatoč tih opetovanih ataka ipak je samo kod vrlo malog broja bolesnika došlo do ireverzibilnih promjena.

Kod bolesti uzgajivača ptica čini se da ima neke razlike u pojavi i u toku bolesti s obzirom na vrstu ptice kojoj su bolesnici izloženi (8). Dva glavna načina nastajanja farmerskih pluća – akutni, nekoliko sati nakon ekspozicije, i podmukli, kroz dugo vrijeme – kod bolesti uzgajivača ptica su još jasnije ocrtani, jer su, čini se, ovisni upravo o vrsti ptice: kod intermitentnih ekspozicija golubima, npr. u intervalima od 1 do 2 sedmice, veće količine prašine sasušanih ekskreta izazivlju nakon nekoliko sati akutnu pojavu sistemnih i plućnih simptoma. Kod ekspozicije papigama radi se obično o jednoj jedinoj životinji, ali obično i o neprekidnom kontaktu pa se bolest zbog toga neprimjetno i podmuklo razvija i dovode čak do ireverzibilnih oštećenja pluća, katkada i s radiografskim nalazima fibroze (8).

Imunološka testiranja kod bolesti uzgajivača ptica otkrila su također neke osobitosti po kojima se ta bolest ponešto razlikuje od ostalih varijanata alergičnog alveolitisa.

U stanovitom, makar i malenom, broju slučajeva bolesnici imaju kod epikutanog testa (pritiskom, »prick test«) rano pozitivne kožne reakcije (tip I) na ptičje antigene kojima su eksponirani. Intrakutani testovi s nerazrijeđenim serumom ili s dijaliziranim, smrznuto-osušanim, vodenim ekstraktom ekskreta izvršeni nakon prvog epikutanog testiranja (pritiskom), dali su pozitivne i kasne reakcije (tip III). Intrakutanim testiranjem su pak gotovo svi bolesnici imali pozitivne rane reakcije tipa I (140, 147). *Pepys* je pokazao da se u nekih bolesnika s astmom kod kojih se nisu našli precipitini ipak mogu izazvati reakcije III tipa (8). U grupi alveolitisa su 14 od 22 bolesnika s pozitivnim precipitinima imali reakcije III tipa, dok su samo 7 imali pozitivne reakcije I tipa na epikutani test i većina od njih na intrakutane testove. Te posljednje osobe bile su većinom iz ne-atopijske grupe, jer su reagirale samo na ptičje antigene, a u pravilu nisu imali anamnestičkih podataka za infantilni ekcem, rinitis ili astmu prije pojave sadašnje bolesti (tj. bolesti uzgajivača ptica). To je, dakle, suprotno nego kod bolesnika atopijske grupe koji boluju od alergičke bronho-pulmonalne aspergiloze, jer oni gotovo svi imaju precipitine, ali i pozitivne epikutane testove tipa I i pozitivne intrakutane testove tipa III. Neki su od bolesnika s bolesti uzgajivača ptica više osjetljivi od drugih pa na epikutane testove daju dvojne reakcije, dakle isto kao i bolesnici s alergičnom aspergilozom.

Prema ispitivanjima *Pepysa* (8) imunofluorescentni testovi na dvojnim kožnim reakcijama na papigin serum pokazuju fluorescentno obojenje za β_1 C komponentu komplementa i za imunoglobuline. Kao i kod dvojnih reakcija u alergičnoj bronhopulmonalnoj aspergilozi, komplement je bio prisutan u području perivaskularne stanične infiltracije, koja se sastojala pretežno od mononuklearnih stanica.

Za bolesnike s bolesti uzgajivača ptica može se reći da boluju od serumске bolesti nastale zbog inhalacije ptičjeg serumskog ili nekog drugog proteina s tim da se reakcija odvija na ulazu antigena tj. u respiratornom traktu. Dok se kod većine oboljelih osoba iz ne-atopijske grupe reakcija zbiva uglavnom u perifernom tkivu koje vrši izmjenu plinova, tj. u alveolama i bronhiolima, kod nekih od njih mogu se pojaviti i bronhalne astmatičke reakcije polaganog nastajanja.

Po *Pepysu* (8) imunopatološka zbivanja kod bolesti uzgajivača ptica jasno govore za III (Arthusov) tip reakcije, iako ima eksponiranih osoba koje čak imaju i precipitine, pa ipak ne obole. Uostalom, ističe *Pepys* (8), precipitini su u prvom primjeru samo znak ekspozicije antigenima. Njihovi patogenetski učinci vide se u III tipu kožnih reakcija, koje redovito prethode reakcijama I tipa, a rijetko se mogu izazvati ako nema precipitina. Vremenski razmak od 6 do 7 sati između nenamjerne (kliničke) ekspozicije ili (namjernog) inhalacijskog testa i pojave simptoma, odgovara tačno vremenskom razmaku za III tip reakcije, pa se može i usporediti s vremenom koje je potrebno za kožnu reakciju III tipa.

Inhalacijske testove kod bolesti uzgajivača ptica vršilo je više autora (129, 140). Testovi su nakon 6–7 sati izazvali febrilne reakcije i zimicu zajedno s kašljem, dispnejom i bazalnim krepitacijama te sniženjem kapaciteta difuzije. Prvo se pojavi febrilna sistemna reakcija, i u tom se času inhalacijski test može prekinuti da se testiranom uštede neugodnosti respiratornih reakcija. Kod toga su, razumije se, važne koncentracije antigena. Tako su npr. *Reed* i sur. (129) provodili inhalacijski test kod jednog bolesnika s nerazrijeđenim golubjim serumom, pa su provocirali respiratorne simptome koji su potrajali nekoliko sedmica zahtijevajući čak i liječenje kortikosteroidima. Kod gotovo svih testiranih pojavi se i neutrofilna leukocitoza, kod nekih s umjerenim povišenjem broja eozinofilnih leukocita. Inhalacijski testovi danas su uglavnom nepotrebni, jer je gotovo uvijek s pomoću precipitina moguće postaviti pravu dijagnozu. Uostalom oni su ponekad, osobito kod bolesnika s jačim respiratornim smetnjama, čak i kontraindicirani.

Danas su već ustanovljeni precipitini i protiv golubljih serumskih proteina i protiv ekstrakata golubljih ekskreta, perja, žumanjca i bjelanca; antigeni u serumu nisu identični s antigenima u ekskretima. Glavni su antigeni u gama globulinu golubljeg seruma, manje u alfa i beta globulinima te u albuminu (129). Slabije reakcije su opažene i na antigene prisutne u pačjem i papiginom serumu kao i na ekstrakte plijesni *Pullularia* i *Trichoderma*. *Barboriak* i sur. (131) su izazvali precipitinske reakcije sa serumom sedmorice od 43 zdravih uzgajivača golubova, ali ipak slabije nego što su bile reakcije sa serumom oboljelih. *Malloney* (135) je dobio te pozitivne precipitinske reakcije kod 4 od 21 zdravih uzgajivača golubova, slično, dakle, kao što se mogu naći precipitini i kod eksponiranih, ali neoboljelih poljoprivrednika (8). Kod neeksponiranih nije bilo precipitina.

Pepys (8) upozorava na oprez kod tumačenja pojedinačnih precipitacijskih lukova koji nastaju samo protiv ekstrakata ekskreta, jer neki bolesnici s tim lukovima nisu inače imali nikakvih inhalacijskih reakcija, a i kožni testovi su im bili negativni. Radi se, dakle, o nekim još neobjašnjenim nespecifičnim precipitacijama (8).

Alergične reakcije na inhalirane ptičje antigene su klasičan primjer razlika u reakcijama između osoba iz atopijske i osoba iz ne-atopijske grupe. Osobe iz atopijske grupe reagiraju promptnim, neposrednim astmatičkim reakcijama na inhalacijske testove, dok osobe iz ne-atopijske grupe reagiraju »astmatičkim« reakcijama 5–7 sati nakon testa, da se nakon toga pojave i povišenja temperature i druge manifestacije sistemnih reakcija, a kod nekih i manifestacije alveolarne reakcije. Gotovo redovito se kod toga, a to naročito ističe *Pepys* (8), te reakcije zamjenjuju s infekcijama. Međutim, sporost kojom se te reakcije pojave upravo tačno odgovara vremenu III (Arthusovog) tipa reakcije, što katkada zapravo u rutinskom svakodnevnom radu i otežava prepoznavanje prave bolesti.

Patogenetski mehanizam bolesti uzgajivača ptica ima, konačno, i još jedno važno značenje, jer ukazuje da bolesnici na inhalacijske testove mogu dobiti astmatičke reakcije, izoprenalinom reverzibilne, koje posreduju precipitini, a ne reagini makar se kod njih radi o ireverzibilnom oštećenju bronha, nastalom vjerojatno Arthusovim tipom mehanizma reakcije. Razlika između atopijske i ne-atopijske grupe također je očita, jer pripadnici atopijske grupe koji s astmom brzo reagiraju na inhalacijski test, imaju i multiple pozitivne kožne testove i anamnestičke podatke za kliničku alergiju, dok osobe iz ne-atopijske grupe s kasnim tipom astmatičkih reakcija reagiraju u kožnim testovima samo na ptičje antigene.

Poznavanje patogenetskog mehanizma nastajanja bolesti uzgajivača ptica od osobite je važnosti zbog izvanredno proširene ekspozicije golubljinim antigenima u gradskom stanovništvu; zato je i opširnije izneseno. Mi smo već imali prilike ocijeniti tu važnost u razmatranju dijagnostičkih mogućnosti kod jednog našeg slučaja preosjetljivosti na golublje antigene (148).

7. Bolest ušmrkivača hipofize

Liječenje dijabetesa insipidusa ekstraktima stražnjeg režnja hipofize provodi se već od 1924. g. (149). Da se izbjegne stalno davanje injekcija pribjeglo se pernazalnoj insuflaciji pulveriziranog ekstrakta porcinih ili bovinih preparata, ali se već zarana (1946. i 1955. g.) naišlo na nuspojave (150, 151), istina tada još samo u obliku posve nedužnih rinoreja. Međutim, 1965. g. su *Pepys, Jenkins, Lachmann i Mahon* ukratko (152) a iduće godine isti ti autori (153) i opširnije, te *Mahon, Scott, Ansell i Masson* (154) upozorili na ozbiljne plućne komplikacije koje se mogu pojaviti u toku liječenja: kod tri bolesnika dolazilo je do napadaja kašlja i dispneje redovito nakon ušmrkivanja i to kod jednog ubrzo nakon po-

četka terapije insuflacijom, a kod druga dva 9 odnosno 5 godina nakon početka. Uz to su se pojavile i sistemske reakcije kao povišenje temperature, obično nakon 3–8 sati, zatim gubitak apetita, gubitak težine itd. Kod sva tri slučaja radiografijom pluća bila su nađena vrlo sitna, milijarna nježna zasjenjenja kojima se u početku nije znalo pravo značenje.

Imunološka proučavanja što su ih proveli *Pepys* i sur. (153) pokazala su da su u serumima oboljelih prisutni precipitini ne samo protiv ekstrakata stražnjeg režnja hipofize nego i protiv porcinih i bovinih serumskih bjelančevina, pa čak i protiv ekstrakata stražnjeg režnja humane hipofize. Osim toga, bila su nađena i »jatrogena autoantitijela« (8), jer su heterologi antigeni hipofize stimulirali stvaranje antitijela, koja su reagirala s humanim hipofiznim antigenima. *Pepys* (8) je kod ove bolesti podrobno opisao i ilustrirao rezultate testa dvostruke difuzije, testova imunofluorescentne fiksacije komplemента itd.

Kod bolesnika s ovim oblikom alergičnog alveolitisa *Mahon* i sur. (154) su ustanovili generalizirana milijarna zasjenjenja, a biopsijom pluća kod istih bolesnika su našli histološke promjene tipične za intersticijalne procese fibroze uz intraalveolarnu eksudaciju i stvaranje hijaline membrane, te uz limfocitarnu i plazmacelularnu infiltraciju i stvaranje limfocitnih zametnih centara. Fibroza je bila maksimalna u alveolarnoj stijenci, a širila se do respiratornih bronhiola.

Funkcionalna ispitivanja pluća provodila su se kod ove bolesti vrlo rijetko. *Mahon* i sur. (154) su našli smanjene vrijednosti kapaciteta prenosiva plinova i plućne popustljivosti (»compliance«) što očito govori za alveolarnu reakciju. Od dva slučaja bolesti koja su upravo objavili u Švicarskoj *Bütikofer*, *de Weck* i *Scherrer* (149) samo su kod jednog funkcionalna ispitivanja pluća pokazala abnormalne rezultate: znakove bronhalne opstrukcije i povišeni rezidualni volumen. Plinska analiza izvršena nakon prestanka ekspozicije (tj. promjene načina terapije) pokazala je tešku hipoksemiju pod opterećenjem i jasno ograničenje kapaciteta difuzije za kisik.

Prema *Bütikoferu* i sur. (145) kod redovite terapijske insuflacije ekstrakta stražnjeg režnja hipofize gotovo su idealno ispunjeni uvjeti za stvaranje precipitina: svakodnevno dospijevaju, naime, sastavni dijelovi pulverizirana organa ne samo u nosnu sluznicu nego i u bronhiole i alveole. Učinak toga je resorpcija ekstrakata što sadrže bjelančevine koje mogu dovesti do senzibilizacije na brojne komponente ekstrakta. Međutim, kao i kod »pluća uzgajivača ptica« tako i kod »pluća ušmrkivača hipofize« uz tipičnu alveolarnu reakciju postoje i »bronhalne primjese« koje su izraženije nego kod farmerskih pluća. Te razlike se, po mišljenju *Pepysa* (8), možda mogu svesti na veličinu čestica udahnute »prašine« ili na topljivost njezinih antigena ili možda na neke dosada još neuočene faktore koji određuju lokalizaciju »nasjedanja« čestica u respiratornom traktu. I kod ove bolesti kao i kod bolesti uzgajivača ptica nastaju, čini se, i I i III tip reakcije. Podražaj u nosu, bronhalna astma te eozinofilija u krvi i u sekretu iz nosa izražaj su stvorenih reagina (IgE

antitijela) tj. reakcije I tipa. Tome odgovara i rezultat kožnog testa s ranom reakcijom u takvim slučajevima kao što je npr. opaženo u jednom od tri prikazana slučaja (153, 154). Opće reakcije i sve jača dispneja, radiografske promjene i odgovarajuće funkcionalne promjene pluća izraz su pak III tipa reakcije koji počiva na stvaranju precipitirajućih IgG antitijela.

Primjena aerosol inhalacija terapijskih supstancija hormonalnog porijekla postaje danas sporna upravo zbog mogućnosti senzibilizacije. Treba imati na umu, naime, da osobe iz ne-atopijske grupe, a to je većina ljudi, kod toga najgore prolaze, osim ostalog i zato što eventualna alergična reakcija, zasada još većini liječnika nepoznata, ostaje u reverzibilnim fazama neprepoznata pa progredira do prognostički loše ireverzibilnosti. Uostalom, danas se mogu s jednakim uspjehom u liječenju dijabetesa insipidusa primijeniti, također pernazalnom insuflacijom, i sintetski preparati (lizin vazopresin) koji neće dovesti do senzibilizacije.

8. Bolest uzrokovana žitnim žiškom

Već je *Ramazzini* (1) u svojoj knjizi »*De morbis artificum*« u poznatom i često citiranom poglavlju »O bolestima sijača i mjeraca žita« uočio ulogu različitih »grizlica, crva i žišaka i drugih nametnika u žitu i njihovih ekskreta« (». . . quibus accedit pulvis residuus et caries e frugum consumatione, quam faciunt tineae, teredines, curculiones aliaeque frugum pestes et illarum excrementa«). Već je, dakle, stoljećima poznato da mlinari i ostali radnici koji dolaze u dodir sa žitnom prašinom imaju respiratorne simptome slične astmi. Zanimljivo je da se sve do početka ovog stoljeća mislilo da žitna prašina i brašno izazivlju respiratorne simptome zbog mehaničke iritacije, a *Ramazzini* je čak mislio da »pasta farinae«, stvorena iz brašna i sekreta sluznice u respiratornom traktu, mehanički zabrtvljuje dišne putove. Istom je opažanje što ga objavljuje *Duke* (155) u SAD 1935. g., opisujući 4 slučaja astme kod mlinara, ukazalo da se radi o alergenu u pšeničnom zrnu. Nešto kasnije je, 1940. g., *Wittich* (156) upozorio na mogućnost da i već spomenuta »pšenična hrda« (*Puccinia graminis*) zajedno s različitim grinjama može uzrokovati astmu. Uostalom, upravo je taj autor i opisao alergični rinitis i astmu uzrokovane meksičkim grahovim žiškom (*Zabrotes subfasciatus*).

Čini se, dakle, da u patogenezi astme uzrokovane žitnom prašinom nisu žitni proteini isključivi antigeni. Danas je već nesumnjivo utvrđeno da izvorom antigena u žitnoj prašini mogu biti i insekti, grinje i žišak. Posebno je danas već dobro poznato da insekti mogu jako senzibilizirati. Sitne čestice otpale s insekata mogu posve lako lebdjeti u zraku pa sasvim slične dlaci, ljuskice i feces, naročito osušeni, postaju potencijalni inhalacijski alergeni. Konačno i kućna prašina sadrži osušeni feces insekata pa je i mnoga preosjetljivost na kućnu prašinu zapravo preosjetljivost na insekte. *Soysa* i *Jayawardena* (157) su već 1945. g. ukazali da grinje mogu biti uzrokom astme i visoke eozinofilije. Tada i sputum može sadržavati različite vrste grinja iz porodice *Tryglyphys*, *Tarsonemus*,

Carpoglyphys, *Glycyphagus* i *Cheyletus*, a sve se te grinje nalaze obično u pohranjenom povrću i prašini u kućanstvu i dućanima. Nedavni radovi *Uoorhorsta* i sur. (158) i *Spieksme* (159) ponovno su ukazali na veliku važnost grinje *Dermatophagoides pteronyssinus*. Upravo su ove godine (1969) *Stenius* i *Wide* (160) iznijeli niz korisnih podataka koji pokazuju da su nekoliko grinja (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides culinae*, *Dermatophagoides farinae*, *Glycyphagus* i *Acarus siro*) sigurni izvori antigena u kućnoj prašini. Međutim, ti su autori pokazali, a to je važno za razmatranja o patogenezi ove bolesti, da svi ti antigeni izazivlju stvaranje reaginskog antitijela, IgE, pa su, prema tome, odgovorni za I tip alergije tj. za bronhalnu astmu. Međutim, bolest uzrokovana žitnim žiškam čini se da po suvremenim imunopatološkim kriterijima pripada u grupu alergičnog alveolitisa, pa se u toj grupi danas i opisuje, makar upravo s tog stanovišta nije još dostatno ispitana.

Žitni žižak, *Sitophilus granarius* (sl. 8), je član porodice kukaca poznate pod imenom pipe ili *Curculionidae*. Na prednjem dijelu imaju elongirano rilce, a na njegovu vrhu usni otvor. Žitni žižak napada sve vrste žitarica pa osim pšeničnog žiška postoji i rižin žižak (*Sitophilus oryzae*) i kukuruzni žižak (*Sitophilus zeamais*).

Smatra se da su *Frankland* i *Lunn* (161) prvi opisali 1965. g. »astmu prouzrokovanu žitnim žiškam«, iako su već – prema navodima *Pepysa* (8) – 18 godina prije toga opisa *Jimenez-Diaz*, *Lahoz* i *Cento* (162) pokazali da žitni žižak može uzrokovati i tip alergije što ga danas nazivamo I tipom, ali i stvaranje precipitinskih antitijela pa bi, prema tome, za opis ove bolesti kao varijante alergičnog alveolitisa prioritet nesumnjivo pripadao *Jimenez-Diazu* i sur. *Frankland* i *Lunn* (161) su, međutim, prvi tačnije opisali bolest uzrokovanu žitnim žiškam ukazujući posebno na III tip alergije. Njihovi bolesnici s astmom i alergijskim rinitisom bili su dva laboranta koji su u laboratoriju radili upravo sa žitnim žiškam, *Sitophilus granarius*: jedan je od njih bio eksponiran žiškovoj prašini samo šest mjeseci, a drugi tri godine. Prvi je bolesnik laborantica, koja nije imala nikakvih alergičnih pojava ni u svojoj, ni u obiteljskoj anamnezi, ali je imala kihanje kadgod bi u svojoj kuhinji radila s brašnom. Kožno testiranje s ekstraktima fekalne prašine dobivene od žiška dalo je uvijek pozitivne reakcije. Antitijela su se uspješno prenosila pasivnom senzibilizacijom s pomoću Prausnitz-Küstnerove probe. Ti su autori testirali i 100 bolesnika koji su zbog sezonske peludne kijavice bili u ambulantom tretiranju. Svi su imali pozitivne reakcije na pelud, a 51 je imao i reakcije na ekstrakte *Sitophilusa granariusa*. Jedan od ta dva laboranta bio je toliko preosjetljiv na žiškovu prašinu da je morao napustiti rad u laboratoriju, a drugi je laborant samo s pomoću maske mogao zadržati posao, a da ne dobije simptome.

Iduće godine (1966) je *Lunn* (163) izvršio kožne testove kod 75 radnika u mlinu pa je našao da 57% imaju pozitivnu reakciju na žiškov ekstrakt, a 68% na miješane ekstrakte brašna, dok je u kontrolnoj grupi bila 34% odnosno 17% pozitivnih. Od 70 testiranih 15 je na temelju kožnih reak-

cija posebno ispitano pa je u njih ustanovljen niz respiratornih simptoma kad su u radu ili u inhalacijskom testu bili izloženi prašini iz mlina.

Inhalacijskim testom *Lunn* i *Hughes* (164) su izazvali ranu (neposrednu) astmatičku reakciju na inhalirani alergen, a nekoliko sati kasnije pojavila se reakcija Arthusova tipa. Te su reakcije, prema tome, i ovdje, slično kao i kod »pluća uzgajivača ptica« odn. »pluća ušmrkivača hipofize« zahvaćala oba glavna dijela plućnih struktura, tj. i bronhe i alveole. Prva, bronhalna reakcija bila je reverzibilna davanjem izoprenalina, a mogla se čak i prevenirati antihistaminicima. Kasni tip reakcije pogodio je više periferno plućno tkivo koje vrši izmjenu plinova pa su se kod tog tipa pojavili i simptomi sistemske reakcije, npr. povišenje temperature, zatim kreptacije, te smanjenje kapaciteta difuzije; te se reakcije nisu mogle suzbiti ni antihistaminicima ni izoprenalinom. Uz tu plućnu bifazičku reakciju postojala je i »kožna bifazička reakcija« tj. i rana pozitivna kožna reakcija I tipa i kasna III (Arthusova) tipa.

Prema svemu što je o bolesti uzrokovanoj žitnim žiškom u dosada oskudnoj literaturi iznijeto čini nam se da je još uvijek premalo pouzdanih podataka po kojima bi se ta bolest doista uvjerljivo mogla uvrstiti u grupu alergičnog alveolitisa. Duljim i sistematskim promatranjem koje već djelomično provodimo i u nas (165) možda će to kasnije uspjeti. Vjerojatno se premalo do sada poklanjalo pažnje mogućnosti pojave alergičnog alveolitisa među radnicima koji dolaze u dodir sa žitnom prašinom. Tako su npr. nedavno (1968. god.) *Kleinfeld*, *Jacqueline Messite*, *Swencicki* i *Shapiro* (166) objavili rezultate sistematskog epidemiološkog proučavanja tih radnika pa su doduše spomenuli »pšeničnu groznicu« (»grain fever«), ali je nisu pobliže objasnili niti su se uopće osvrnuli na postojanje »bolesti zbog žitnog žiška«.

9. Sekvojoza (*Sequoiosis*)

Do sada nije sa sigurnošću bilo ustanovljeno da bi drvena prašina u obliku pilovine mogla sama po sebi dovesti do senzibilizacije. Prvi dokaz o tome pridonijeli su nedavno *Cohen*, *Merigan*, *Kosek* i *Eldridge* (167), ali samo za jedno drvo, za mamutovac, *Sequoia sempervirens*, poznato orijaško stablo kalifornijskih šuma iz porodice *Pinaceae* (»redwood«), pa su tom sindromu po imenu stabla i dali ime – sekvojoza. Ti su autori opisali slučaj radnika iz jedne pilane koji je kroz 17 godina bio izložen udisanju pilovine i to uglavnom mamutovca. Liječniku se prijavio zbog dispneje i kašlja što su trajali već 18 mjeseci, ali je radiografski kod njega nađeno samo posve difuzno bilateralno lagano zamagljenje (»haziness«); nakon što je prekinuo ekspoziciju mamutovcu nestalo je svih abnormalnosti. Međutim, čim se ponovno vratio k poslu počele su se sve smetnje progresivno povećavati, a kad je ponovno prekinuo ekspoziciju stari simptomi a uz njih još i izraziti gubitak težine, perzistirali su i dalje, a radiografija pluća je sada pokazala definitivne difuzne bilateralne infiltracije. Tada su vitalni kapacitet i sveukupni kapacitet bili znatno sniženi, a bez znakova opstrukcije. Biopsija pluća

pokazala je stvaranje granuloma i difuznu fibrozu – potpuno istu sliku kao što je opisana kod patološko-anatomske nalaza farmerskih pluća (36). Granulomi koji su se sastojali od nabreklih histiocita, djelomično multinuklearnih, sadržavali su nepravilne, refraktilne, koncentrično lamelarne tvorbe vrlo različite veličine (1–200 μ). Bronhioli i arteriole bili su normalni. Mnogo manje, smeđe, sićušne čestice često su se našle u blizini središta lamelarnih tvorbi, obično pravokutne ili igličaste. I te tvorbe i te čestice su imale u sebi željeza ili ih je željezo okruživalo. Čestice prašine od mamutovca bile su sličnog lamelarnog izgleda, a kad su se injicirale životinjama dobila se ista slika kao što je nađena u plućima prikazanog bolesnika.

Kožni testovi s ekstraktima od prašine mamutovca bili su negativni i kod bolesnika i kod kontrolnih ispitanika. Međutim, između bolesnikova seruma i svih ekstrakta mamutovca nastala je jedna ili više precipitinskih crta, a jedna od njih je bila zajednička u svim reakcijama. Nikakvih antigena nisu autori našli u ekstraktima drugih stabala. Mikološkim proučavanjima nađeno je da iz svih vrsta testirane pilovine mamutovca kod obične sobne temperature mogu porasti gljivice. Tako su bile izolirane i identificirane *Penicillium*, *Trichoderma*, *Cladosporium*, *Graphium* i Crna kvasnica, *Aureobasidium pullulans* (*Pullularia*). Imunološka ispitivanja su pokazala da su *Graphium* i *Pullularia* bili djelomično imunološki identični s antigenom iz ekstrakta prašine mamutovca.

Budući da je bolesnik imao kliničku sliku sindroma alveolo-kapilarnog bloka, funkcionalne karakteristike alergičnog alveolitisa, te kronični intersticijalni pneumonitis, a u plućnim granulomima tvorbe koje su odgovarale česticama prašine pilovine mamutovca i konačno zbog identičnosti ekstrakta prašine mamutovca i antigena, bila je potvrđena opravdanost da se sekvojoza izdvoji kao posebni etiološki oblik alergičnog alveolitisa. Međutim, sekvojoza je dosada nađena samo kod jednog jedinog bolesnika, pa makar je taj bolesnik svestrano i pouzdano obrađen i bezprijekorno opisan, uvjerljivosti postojanja te bolesti pridonijeti će, nadajmo se, ipak tek daljnja kazuistika.

10. Pluća pivarskih radnika u produkciji slada

Dobivanje slada u proizvodnji piva kad se namočeni ječam prepusti klijanju s pomoću reguliranja vlage i temperature može postati izvorom jake kontaminacije s plijesnima. Mehaničko okretanje slada je posao kod kojeg se i pod normalnim okolnostima stvara nešto malo prašine, ali je bolesnik kojeg su prošle godine (1968) opisali *Riddle*, *Sonia Channel*, *Blyth*, *Weir*, *Melody Lloyd*, *Amos* i *Grant* (168) u više navrata obolio upravo kad je radio taj posao. U to vrijeme je kod okretanja slada nastajala neobično obilna zelena prašina, tako gusta, da se od nje gotovo nije ni vidio sladni sloj, pa su radnici počeli kod tog posla sami upotrebljavati maske; čak su i maske morali dva do tri puta na dan mijenjati i čistiti. Analizirajući radne uvjete u toj pivovari, spomenuti

autori su došli do zaključka da je izvanredno jako povećana količina »zelene prašine« bila očito u vezi s novom vrstom upotrebljenog ječma koje je sadržavalo mnogo raspuklih zrnaca. U prethodnim sezonama uspjelo je, naime, poljoprivrednicima dobiti mnogo veći urod ječma, ali s tanjom korom zbog koje je u kišnom ljetu nabubrelo zrno lakše pucalo. Upravo se na ta raspukla zrna vrlo lako hvata plijesan. U to vrijeme se, osim toga, htjelo ubrzati proizvodnju na taj način da se kod dobivanja slada temperatura povisila od uobičajenih 17–18°C na 24°C. a da se kod toga nije prethodno uočio riziko da će na ječmu koje klija na taj način doći i do povećane kontaminacije s plijesni. Mikološkim ispitivanjem utvrđeno je da je glavni fungus kontaminacije bio *Aspergillus clavatus*.

Bolest pivarskog radnika uposlenog na opisanom radnom mjestu kako su je zabilježili *Riddle* i sur. (168) po svojim kliničkim manifestacijama potpuno odgovara »farmerskim plućima«. Bolesnik je iznio karakteristične anamnestičke podatke o pojavi simptoma uvečer na dan ekspozicije pljesnivju ječmu, a u tipičnoj kliničkoj slici dominirali su dispneja, kašalj, slabost, povišenje temperature, krepitacije, ali je upravo napadno manjkalo fićukanje i »sviranje«. I radiološka slika s mikronodularnim zasjenjenjima difuzno po obim plućima bila je vrlo nalik na sliku farmerskih pluća. Međutim, bolesnikov serum nije sadržavao precipitinsko antitijelo protiv »antigena sijena farmerskih pluća« (»FLH-antigen«, 8), što je posve razumljivo kad se zna da ni temperatura od 24°C nije dostatna za razvoj termofilnih aktinomiceta. Naprotiv, u sputumu bolesnika je mikološkim ispitivanjem izoliran *Penicillium brefeldianum*, *A. fumigatus*, *Rhizopus*, i – što je najvažnije – *Aspergillus clavatus*, dakle isti onaj fungus čijem je golemom broju spora bio oboljeli radnik eksponiran. Svaki recidiv simptoma tačno se slagao s vremenom ponovne ekspozicije tim sporama. Stoga nije bilo teško zaključiti da je bolest prikazanog radnika bila još jedna varijanta plućne preosjetljivosti – alergični alveolitis nastao senzibilizacijom sporama *A. clavatus*. Kao odlučni prilog tom zaključku bio je nalaz precipitinskih antitijela u serumu bolesnika protiv antigena priređenog iz *A. clavatus*, ali ne i protiv antigena priređenog iz triju ostalih gljivica. Osim toga, inhalacijski testovi s ekstraktom tih spora izazvali su tipičnu kliničku sliku bolesti. Štaviše, i kasna kožna reakcija (trećeg ili Arhusova tipa) na intrakutanu injekciju ekstrakta *A. clavatus* dala je pozitivnu reakciju. Konačno i u serumu druga dva neboljela radnika s istog radnog mjesta nađeni su precipitini protiv *A. clavatusa*, a i kasne kožne reakcije su bile isto tako pozitivne kao i kod oboljelog radnika.

A. clavatus je obična plijesan iz tla, koja se često nađe na materijalu koji je u raspadanju kao i u životinjskom izmetu. Kao i mnoge druge plijesni tako i ova producira dvije antibiotske supstancije (clavacin i clavatin), koje su navodno djelotvorne protiv prehlade (168). Vrlo je razumljivo – osobito za odnos s bolesti uzgajivača ptica – da se *A. cla-*

vatus može izolirati i iz golubjeg fecesa, i da ga se, možda upravo zbog toga, nalazilo u okolini opisanog bolesnika, redovito oko prozora, a najviše na samom podu.

Ove godine (1969) objavljena su još tri slučaja iste bolesti u jugoistočnoj Škotskoj (169), pa je u tom saopćenju opširno prikazan proces produkcije i nalaz kod 36 namještenika odnosno radnika u proizvodnji slada. Tri oboljela radnika imala su također tipične plućne i sisteme simptome, smanjenu vrijednost forsiranog ventilacijskog kapaciteta i FEV, ali ne i njihovog međusobnog odnosa (Tiffeneau), te smanjenje kapaciteta prenosa CO. Na snimkama pluća nađene su punktfornne odnosno mikronodularne sjenke kod dva od ta tri bolesnika. Kulture sputuma su i kod svih ovih triju bolesnika bile pozitivne na *A. clavatus*, dok su precipitini bili pozitivni kod dvojice. Konačno inhalacijski testovi sa sporama *A. clavatusa* izazvali su tipičnu kliničku sliku kod sva tri bolesnika.

Od 33 preostala radnika iz prikaza Channella i sur. (169) 14 su bili zaposleni kod proizvodnje slada, i od tih su 7 imali respiratorne smetnje za razliku od grupe od 19 ostalih radnika koji nisu radili kod proizvodnje slada, a od kojih su samo 3 imala takve smetnje. Od 22 radnika kojima je sputum mikološki pretražen 19 su imali pozitivan nalaz *A. clavatusa*, po čemu se može zaključiti da je toj plijesni eksponirana većina radnika u pivovari. Autori su kroz 24 sata eksperimentalno eksponirali sporama *A. clavatusa* tri dobrovoljca, pa su kod njih našli jako pozitivan *A. clavatus* u kulturama sputuma još i nakon četiri sedmice.

Precipitine protiv *A. clavatusa* imalo je 7 od 33 ispitana radnika, a 4 i protiv *A. fumigatusa*, te 1 i na *Rhizopus*. I kod ove ekspozicije je, dakle, kao i kod farmerskih pluća očito da precipitini mogu biti prisutni i kod neoboljelih.

Sistematskim mikološkim ispitivanjem čitave pivovare autori su našli da je *A. clavatus* prisutan u gotovo svim prostorijama i pogonima pivovare, pa misle da je ta plijesan unesena u pivovaru ječmom iz prethodne kišne sezone. Ta plijesan nije, naime, bila nađena na ječmu iz nove sezone kad je upravo stigao u pivovaru kao niti na 200 drugih različitih uzoraka ječma.

Channel i sur. (169) su na temelju dobivenih podataka da je 25% od 36 uposlenih u ispitivanoj pivovari imalo pozitivne precipitine, a da je 30% od tih oboljelo izračunali da incidencija alergičnog alveolitisa u čitavoj grupi iznosi 10%. Ti autori dodaju da su u tri druge pivovare doznali »bez mnogo muke« za još 5 dodatnih slučajeva, pa preporučuju kliničke, mikološke i imunološke sistematske preglede u tvornicama slada i u pivovarama.

Uostalom, čini se da je alergični alveolitis u pivovari prvi put i zapažen davno prije, čak 40 godina prije nego što su ga Riddle i sur. opisali pod tim imenom. Vallery-Radot i Giroud (170) su, naime, već 1928. god. opisali »sporomikozu zgrtača ječma« (»sporomycose des pelletiers

de grains») doduše kao sliku bolesti poznatu danas pod imenom bronhopulmonalne aspergiloze, ali se tačnijom analizom prikazane kazuistike danas može sa sigurnošću ustvrditi da se zapravo radi o alergičnom alveolitisu uzrokovanom s plijesni *Aspergillus fumigatus* (8). Prema tome bi tim francuskim autorima zapravo pripadao i prioritet za opis te bolesti.

Nedavno su i u ČSSR *Filip* i *Barbořik* (171) opisali učinak ekspozicije velikom broju spora *A. fumigatusa* kod jednog muškarca i 17 žena, također pod nazivom bronhopulmonalne aspergiloze. Nema sumnje – kažu *Riddle* i sur. (168) – da se tu upravo radilo o »sindromu tipa farmerskih pluća«, dakle o alergičnom alveolitisu. »Ako se taj stav prihvati – nastavljaju *Riddle* i sur. – *A. fumigatus* treba dodati listi antigena koji, inhalirani u dostatno visokoj koncentraciji, mogu izazvati difuzni III tip (precipitinom posredovan) hipersenzibilne reakcije pluća«. *A. fumigatus* je, razumije se, poznat po svojoj ulozi u nastajanju plućne eozinofilije (172), koja se često imunološki očituje i kao tip I i kao tip III reakcije. Astmatski simptomi se kod te bolesti vjerojatno odnose na I tip (reaginom posredovane) reakcije, a prolazni plućni infiltrati na lokalni III tip reakcije.

11. Bolest perača sira

Pod imenom »la maladie des laveurs de fromage« (»Käsewascherkrankheit«) opisali su ove godine *de Weck*, *Gutersohn* i *Bütikofer* (173) u Švicarskoj bolest dvaju mladih talijanskih radnika zaposlenih u proizvodnji sira na potpuno istom radnom mjestu, ali u dva različita švicarska poduzeća.

Oba su radnika obolila od »kroničnog bronhitisa« nešto neobična toka. Oba su radila u skladištu sira u kojem zasićenost vlage iznosi 85–90%. Tačnijom analizom anamnestičkih podataka pokazalo se da je prvi imao unatrag jedne godine i pol »napadaje bronhitisa« uvijek 4–5 sati nakon dolaska na posao, gdje je redovito sa sira skidao plijesan. Ti su se, međutim, napadaji zapravo sastojali od jake dispneje, često popraćene povišenjem temperature i kašljem uz obilni ispljuvak. Smetnje su u posljednje vrijeme bile naročito učestale. Uobičajeni kožni testovi s inhalacijskim alergenima bili su negativni, ali isto tako i epikutani testovi s »praškom od sira«. Međutim, funkcionalna ispitivanja pluća provedena kod jednog radnika pokazala su promjene »posve restriktivnog tipa« sa smanjenim vitalnim kapacitetom i odgovarajućim smanjenjem totalnog kapaciteta i rezidualnog volumena, ali bez ijednog znaka bronhalne opstrukcije. Radiografija pluća otkrila je lagano pojačani plućni crtež. Nekoliko sedmica nakon definitivnog prekida posla na radnom mjestu perača sira, svi su simptomi potpuno iščezli. Uviđajem na radnom mjestu ustanovljeno je da je bolesnik radio u skladištu sira u kojem su sirevi pohranjeni kod vlažnosti od 85% i kod temperature koja varira između 9° i 13°C. Već nekoliko dana nakon takvog uskladištenja na površini sireva pojavljuje se zelenkasta naslaga koju je potrebno redovito skidati

ili »prati«, što se vrši zasoljavanjem s grubom soli pa brisanjem vlažnom krpom. Kod toga se dižu »pravi oblaci posve sitne prašine od plijesni«.

Drugi bolesnik, potpuno istog zanimanja, počeo je dobivati »napadaje kašlja uvečer, stezanje u prsima s teškim disanjem, popraćenim osjećajem slabosti i vrtoglavicama«. Tada je obično osjećao i svrbež »u očima« i po čitavu tijelu, što bi ujutro posve nestalo. Fizikalnim pregledom kod tog radnika nije otkriveno ništa patološko, ali je u krvnoj slici postojala izrazita eozinofilija. Nakon povratka na radno mjesto pojavili su se ubrzo »fini vlažni hropci nad obim bazama pluća«; nakon ponovnog prekida rada nalaz je i opet bio posve normalan. Ni funkcionalna ispitivanja pluća ni radiografsko ispitivanje, a ni kožni testovi nisu otkrili ničeg patološkog.

Serološka ispitivanja s pomoću dvostruke difuzije na agaru, a s ekstraktom plijesni sa sira, pokazala su da ta plijesan sadrži bar jedan antigen, a da su u serumu obih bolesnika prisutna precipitirajuća antitijela za koja se imunoelktroforezom moglo ustanoviti da pripadaju tipu IgG. Specifični antigen iz plijesni sira bio je u oba slučaja isti, makar su uzorci sira potjecali iz dva različita poduzeća. Ti antigeni nisu dali ni jednu unakrsnu reakciju s *M. faeni*. Međutim, mikološka ispitivanja nisu još mogla sa sigurnošću identificirati pravi antigen u plijesni sa sira, ali je vjerojatno da se radi o jednoj vrsti *Penicillium casei* koji daje golem broj spora veličine 3–6 mikrona.

I ovu će bolest, prikazanu do sada na samo dva bolesnika, istom dalja mikološka i kazuistička ispitivanja pobliže protumačiti.

12. Deterdžentska bolest pluća

Enzimi iz mikroorganizma *B. subtilis*, čini se da su posljednji koji su do sada dodani već priličnom broju poznatih vrsta organske prašine koja dovodi bar djelomično i do alergičnog alveolitisa. Flindt (174) te Pepsys, Hargreave, Longbottom i Faux (175) opisali su sredinom ove godine (1969) »plućnu bolest nastalu inhalacijom derivata bacila subtilisa koji sadrže proteolitičke enzime« odnosno »alergičke reakcije pluća na enzime bacilusa subtilisa«.

Flindt je već 1967. godine kao industrijski liječnik opazio da se neki radnici uposleni u proizvodnji deterdženata kod rada s pulveriziranim proteolitičkim derivatom *Bacillus subtilis* stalno tuže na smetnje disanja, često izbivaju s posla i liječe se kao bronhitis, bronhospazam, astma ili influenza. Autor je tada odabrao grupu eksponiranih radnika bez obzira da li su oboljeli odnosno bez obzira na fazu u kojoj se kod pregleda nalaze. Ustanovio je da je dispneja bila najčešći simptom, da je obično nastajala naglo, da je često bila vrlo teška, da je trajala od nekoliko sati do nekoliko dana, ali i nekoliko mjeseci. Ekspektoracija je bila oskudna, a kašalj katkada intraktabilan. Neki su se bolesnici tužili i na bol u prsima, neki i na opću slabost, a poneki je imao i febrilne periode. Većina nije imala nikakve prethodne alergijske bolesti. Neki

su radnici tvrdili da su se njihove respiratorne teškoće pojavile ubrzo nakon početka rada s enzimskom prašinom, ali kod većine nije bilo nikakvih smetnji, makar su već dugo radili u ekspoziciji istoj toj prašini. Kada su se, međutim, simptomi počeli javljati, to je bilo redovito nakon završetka radnog dana, obično kod pješačenja prema kući. Katkada je, osobito u noćnoj radnoj smjeni, dolazilo ipak i do teškog disanja na samom radnom mjestu.

Kod početnih ispitivanja te eksponirane populacije *Flindt* je odmah uočio da se zabilježene smetnje vjerojatno ne mogu pripisati nekom primarnom iritansu, makar je prethodno provedena specifična zaštita vodila računa o proteolitičkom učinku enzima pa je organ za zaštitu pri radu u samom poduzeću proveo sve mjere osobne zaštite kože.

Samo je kod malog broja oboljelih radnika u akutnoj fazi bila izvršena radiografija pluća: nalazi su govorili o pojačanoj retikulaciji, ali i o prisustvu nodularnih zasjenjenja, a u jednom slučaju »o smanjenoj prozračnosti kao kod pneumonitisa«. U akutnoj fazi nisu bila provedena funkcionalna ispitivanja pluća, a ona djelomično izvršena izvan akutne faze pokazivala su opstruktivne, i samo u jednom slučaju restriktivne promjene. Eozinofilija u krvi bila je nađena samo kod dvojice bolesnika, a u sputumu kod trojice. Kožni epikutani (»prick«) testovi na enzimski materijal odnosno na spore *B. subtilisa* bili su izvršeni kod 28 eksponiranih radnika pa je nađena pozitivna rana reakcija kod većine onih čiji su se simptomi mogli protumačiti inhaliranjem enzimskog materijala, a negativna kod većine u kontrolnoj grupi. Takav rezultat kožnih testova ukazivao bi, razumije se, na tip I alergije, ali *Flindt* nije u to vrijeme očitavao i kasnu reakciju.

Pepys i sur. su iscrpno obradili tri *Flindtova* bolesnika pa su kod jednog našli pozitivnu i kasnu kožnu reakciju dakle reakciju karakterističnu za III tip alergije. Međutim, ono što je *Flindt* te *Pepys* i sur. navelo da svrstaju tu preosjetljivost na enzime *B. subtilisa* u grupu alergičkog alveolitisa bili su rezultati inhalacijskih testova provedenih kod spomenuta tri bolesnika. Sva su tri bolesnika imala, naime, doduše jaku neposrednu bronhalnu reakciju, ali u većoj ili manjoj mjeri i kasnu. Samo je kod jednog od ta tri bolesnika bila izazvana izrazito periferna reakcija. Rezultati tih inhalacijskih testova podsjećaju – pišu *Pepys* i sur. (175) – na dvojne reakcije kod alergične hronhopulmonalne aspergiloze, što se očitavalo i na pozitivnoj kasnoj kožnoj reakciji zabilježenoj, kako je spomenuto, kod jednog bolesnika.

Serološka ispitivanja koja je proveo *Pepys* sa sur. (175) s pomoću dvostruke difuzije na agar gelu, a s kristaliničnom proteazom iz *B. subtilisa* pokazala su da je čak više pozitivnih reakcija precipitacije bilo kod neeksponiranih kontrolnih ispitanika, astmatičara i zdravih, nego kod eksponiranih radnika u tvornici biološki aktivnih deterdženata.

Prema tome, kod bolesti koju smo zbog kratkoće privremeno nazvali »deterdžentskim plućima« ima dostatno kliničkih, ali nema za sada dostatno imunoloških podataka da se konačno sa sigurnošću svrsta u grupu alergičnog alveolitisa.

ZAKLJUČAK

Do nedavna su alergijske plućne reakcije bile poznate samo po bronhalnom tipu manifestacija, jer je bilo praktički nepoznato razlikovanje bronhalnih od alveolarnih reakcija senzibilizacije. Zbog toga je nazivom »astma« bio obuhvaćen i niz oboljenja koja nemaju uopće ili imaju samo djelomično bronhalne kliničke manifestacije. Danas je, međutim, postalo jasno da inhalirani organski antigeni dovode ili do bronhalne ili do difuzne alveolarne, a samo katkada i do kombinirane plućne preosjetljivosti. Na taj se način jasno izdvojio pojam alveolarne alergične upalne reakcije – alveolitis allergica. Taj je pojam nastao kao rezultat gotovo istovremenih kliničkih i imunoloških zapažanja pa je danas nedvojbeno ustanovljeno da se razlike u lokalizaciji djelovanja tačno odrazuju u odgovarajućim razlikama u imunopatološkom mehanizmu: kod bronhalnih reakcija pokrenut je reaginski mehanizam tipa I alergije, a kod alveolarnih precipitinski mehanizam tipa III alergije. Uz praktičko, kliničko poznavanje razlika između manifestacija bronhalne reakcije i manifestacija alveolarne reakcije potrebno je, prema tome, i teoretsko, osnovno poznavanje razlika između reaginskog i precipitinskog mehanizma reakcije. Zbog toga su u ovom članku iscrpno iznijeta i osnovna saznanja o tipovima alergičkih reakcija i pretpostavljeni mehanizmi njihova djelovanja.

Sve veći je broj različitih izvora organskih aerosola pa je, dakle, i sve veći broj etioloških varijanata alergičkog alveolitisa. Mi smo ih nastojali prikazati u vremenskom redoslijedu počevši od prvih ili najvažnijih opisa objavljenih u svjetskoj literaturi. Taj redoslijed obuhvaća široki vremenski raspon od oko 40 godina, jer su prva zapažanja bila zapravo zabilježena već 1928. i 1932. godine, a posljednja još i u toku ove (1969) godine.

Iznoseći etiološke primjere alveolarnih plućnih reakcija prikazali smo 12 različitih izvora antigena koji imaju gotovo jednaki patogenetski mehanizam djelovanja. Budući da tih 12 »izvora« pretstavljaju čak 11 različitih zanimanja, u ovom smo prikazu nastojali dati opći pregled današnjih saznanja o jednom vrlo aktualnom, ali kod nas slabo poznatom problemu suvremene medicine rada. Gotovo sve dosada zabilježene varijante alergičnog alveolitisa su, naime, tipični primjeri profesionalnih bolesti pluća. Zbog toga ih katkada, s manje ili više opravdanja, nazivlju i pneumokoniozama uzrokovanim organskom prašinom, vjerojatno da se i tim općim nazivom naglasi profesionalni karakter oboljenja.

Uostalom, u svojim originalnim ali privremenim nazivima, makar su katkada za duh i efoniju našeg jezika terminološki očito neprikladni (npr. »bolest ušmrkivača hipofize«) uključena su obično i do te mjere naglašena specifična zvanja obilježena rizikom te bolesti, da je njihovo profesionalno značenje već i iz naziva jasno vidljivo (npr. »farmerska pluća«, »pluća gljivarskih radnika« itd.). Konačno, mnoge od tih bolesti ne bi bile vjerojatno još dugo niti otkrivene da nisu unutar neke specifične radničke populacije bile epidemiološkim metodama uočene.

Alergijska plućna bolest izazvana profesionalnom ekspozicijom organskoj prašini može, naime, lako ostati i neprepoznata. Ako ekspanirani i ugroženi radnik pripada atopijskoj grupi brza senzibilizacija s očitom bronhalnom reakcijom prisiljava ga da već zarana napusti to radno mjesto; ako pak radnik pripada ne-atopijskoj grupi, sistemne i febrilne reakcije prve faze bolesti, koje su posljedica intermitentne i jake ekspozicije, predstaviti će se u obliku akutnih epizoda koje se lako zamijene s akutnim ili kroničnim plućnim infekcijama. Međutim, klinička i radiografska dijagnostika će uz pomoć pomno uzetih podataka iz radne anamneze, ubrzo otkriti ne samo prvu nego i kasnije faze bolesti.

I funkcionalna ispitivanja pluća kod sumnje na alergični alveolitis mogu danas pokazati pravi put k dijagnozi, ako se primijene (kod nas. nažalost, još uvijek neuvedeni) testovi koji mogu direktno dokazati smetnje ventilacije restriktivnog tipa (npr. kapacitet difuzije plinova).

Klinička, radiografska i funkcionalna dijagnostika alergičnog alveolitisa danas je čvrsto potpomognuta imunološkom dijagnostikom s pomoću inhalacijskih, kožnih i seroloških testova. Inhalacijski testovi, makar ponekad odlučni, danas su ipak sve manje potrebni, jer postoji pozitivna korelacija između kožnih i precipitinskih testova. Odlučnu važnost inhalacijski testovi imaju u otkrivanju »nove« bolesti tj. novih varijanata alergičkog alveolitisa, ali i kod već poznatih kod kojih još nije definitivno utvrđen precipitinski test kao što je primjer bagasoze. Uostalom, dokaz antitijela je samo dokaz ekspozicije antigenu, a inhalacijska provokacija je istom dokaz da upravo taj antigen izazivlje spificičnu kliničku reakciju.

Kožni testovi su jednostavno i pouzdano dijagnostičko pomagalo, ali samo ako su očitavani i u kasnoj reakciji. Vjerojatno je da je upravo zanemareno očitavanje kasne reakcije odgodilo prepoznavanje po koje varijante, kako je to spomenuto kod deterdžentske bolesti pluća. Čini se da je epikutani test ubodima (»prick-test«) pouzdaniji od intrakutanog, jer izazivlje manje reakcije, a ima bolju korelaciju s inhalacijskim testovima.

Konačno, suvremeni serološki testovi – imunodifuzija i imunoelktroforeza – služe danas kao najpouzdanije laboratorijsko sredstvo ne samo za potvrdu dijagnoze alergičnog alveolitisa već i za određivanje specifičnog antigena. Štaviše, s pomoću seroloških testova moguće je ustanoviti i samu ekspoziciju specifičnom antigenu. Napokon, kod nekih bolesnika je s pomoću dokaza »zaostalih« specifičnih precipitina moguće

uzeti u obzir i preboljeli alergični alveolitis odnosno nekadašnju ekspoziciju što je od posebne koristi za probleme osiguranja.

Temeljito upoznavanje kliničkih, radiografskih, funkcionalnih i imunoloških aspekata svih varijanata alergičkog alveolitisa kao pravih i tipičnih profesionalnih bolesti omogućuje što raniju dijagnostiku tih bolesti, a to opet omogućuje što ranije preventivne zahvate koji su ne samo lako izvodljivi nego i vrlo djelotvorni: u prvoj pa i u drugoj fazi tih bolesti već sam prekid ekspozicije dovodi do potpunog izlječenja ili do sprečavanja opasne progresije koja nerijetko dovodi do potpunog invaliditeta pa i letalnog završetka.

Zbog svega toga potrebno je da se i u našoj zemlji koja ima sva obilježja agrarne zemlje i sva obilježja zemlje u industrijskom razvoju, liječnička profesija općenito a stručnjaci medicine rada posebno upoznaju s problemom alergičkog alveolitisa za kojeg već sada znamo da je i dio naše nacionalne patologije.

To je upravo i bila svrha ovog opširnog prikaza.

Literatura

1. *Ramazzini, B.*: De morbis artificum diatriba, Padova, 1713.
2. *Coombs, R. R. A., Gell, P. G. H.*: Classification of Allergic Reactions Responsible for Clinical Hypersensitivity and Disease, u: Gell, P. G. H., Coombs, R. R. A.: Clinical Aspects of Immunology, II. izd., Blackwell, Oxford i Edingurgh, 1968.
3. *Coombs, R. R. A.*: The Basic Types of Allergic Reactivity Producing Disease, Triangle, 9 (1969) 43.
4. *Lichenstein, L. M., Norman, P. S.*: Human Allergic Reactions, Am. J. Med. 46 (1969) 163.
5. *Ishizaka, T., Ishizaka, K.*: Reversed Type Allergic Reactions in Humans by anti-gamma E Antibodies, Fed. Proc., 27 (1968) 316.
6. *Johansson, S. G. O.*: Raised Levels of a New Immunoglobulin Class (IgND) in Asthma, Lancet, 2 (1967) 951.
7. *Leading Article*: Reagin and IgE, Lancet, 1 (1968) 1131.
8. *Pepys, J.*: Hypersensitivity Diseases of the Lungs due to Fungi and Organic Dusts, Monographs in Allergy, Vol. 4, Karger, Basel-New York, 1969.
9. *Leading Article*: Diffuse Fibrosing alveolitis, Brit. med. J., 1 (1968) 199.
10. *Pepys J.*: Pulmonary Hypersensitivity Diseases Due to Inhaled Organic Antigens, Ann. int. med., 64 (1966) 943.
11. *Fuller, C. J.*: Farmers Lung. A Review of Present Knowledge, Thorax 6 (1953) 59.
12. *Touraine, R.*: Une observation de poumon du fermier, Poumon, 7 (1962) 731.
13. *Molina, C., Mercier, R., Tissot, R., Cheminat, J. L., Petit, R., Braun, J.*: Le poumon du fermier. Sem. Hôp., Paris, 41 (1965) 2405.

14. *Fawcitt, R.*: Fungoid Conditions of the Lung. Part I, *Brit. J. Radiol.*, 9 (1936) 172.
15. *Campbell, J. M.*: Acute Symptoms Following Work with Hay, *Brit. med. J.*, 2 (1932) 1142.
16. *Törnell, E.*: Thresher's lung: Fungoid Disease Resembling Tuberculosis or Morbus Schaumann, *Acta med. scand.*, 125 (1946) 191.
17. *Hoffman, W.*: Die Dreschkrankheit. *Schweiz. med. Wschr.*, 76 (1946) 988.
18. *Raton, D.*: Maladie des »bateurs en grange«, *J. franç. Méd. Chir. thor.*, 5 (1951) 430.
19. *Pasquier, R.*: La maladie du battage, *Praxis*, 45 (1956) 526.
20. *Beritić, Dunja*: Farmerska pluća, *Lij. vjes.*, 89 (1967) 569.
21. *Fuller, C. J.*: Farmer's Lung, *Dis. Chest*, 42 (1962) 176.
22. *Bütikofer, E., Rohner, R., Scherrer, M.*: Farmerlunge in der Schweiz, 99 (1969) 840.
23. *Staines, F. H., Forman, J. A. S.*: A Survey of Farmer's Lung, *J. Coll. Gen. Pract.*, 4 (1961) 351.
24. *Emanuel, D. A., Wenzel, F. J.*: Farmerlunge. Historischer Ueberblick und allgemeine Uebersicht, *Klin. Wschr.*, 47 (1969) 343.
25. *Johnson, S. E.*: Farmers Lung in Maryland, *Ann. int. Med.* 64 (1966) 860.
26. *Ribeyre, M., DeGeorge, J.*: Poumons de fermier, *Lyon Med.*, (1966) 1161.
27. *Molina Cl., Chemist, J. C.*: La maladie du poumon des fermiers, *Rev. Prat. (Paris)*, 16 (1966) 381.
28. *Bütikofer, E., Frossard-Bing, E.*: Farmerlunge, *Helv. med. Acta, Suppl.*, 47 (1967) 103
29. *Cardis, F.*: Farmer's Lung, *Rev. méd. Suisse rom.*, 86 (1966) 456.
30. *Bonstein, H. S.*: Le poumon du fermier, *Rev. méd. Suisse rom.*, 86 (1966) 468.
31. *Höer, P. W., Horbach, L., Schweinsfurth, R.*: Das Krankheitsbild der Farmerlunge und seine Beziehung zu den Pilzinfektionen, *Z. klin. Med.*, 158 (1964) 1.
32. *Hamer, Ph., Petersen, A.*: Farmerlunge, *Dtsch. med. Wschr.*, 90 (1965) 427.
33. *Hilvering, C., DeVries, K., Orië, N. G. M.*: Oorspronkelijke Stukken. Boerenlong (Farmer's Lung) Longfunctioneel, Allergologisch en Serologisch Onderzoek Alsmede Inhalatieproeven, *Ned. T. Geneesk.*, 110 (1966) 1297.
34. *Dickie, H. A., Rankin, J.*: Farmer's Lung, an Acute Granulomatous Interstitial Pneumonitis Occuring in Agricultural Workers, *J.A.M.A.*, 167 (1958) 1069.
35. *Totten, R. S., Reid, D. H. S., Davis, H. J.*: Farmer's Lung: Report of two Cases in which Biopsies were Performed, *Amer. J. Med.*, 25 (1958) 803.
36. *Emanuel, D. A., Wenzel, F. J., Bowerman, C. L., Lawton, B. R.*: Farmer's Lung: Clinical Pathologic and Immunologic Study of Twenty-four Patients, *Amer. J. Med.*, 37 (1964) 392.
37. *Seal, R. M. E., Hapke, E. J., Thomas, G. O., Meek, J. C., Hayes, M.*: The Pathology of the Acute and Chronic Stages of Farmer's Lung, *Thorax*, 23 (1968) 469.
38. *Wenzel, F. J., Emanuel, D. E., Lawton, B. R., Magnin, G. E.*: Isolation of the Causative Agent of Farmer's Lung. *Ann. Allergy*, 22 (1964) 533.
39. *Barrowcliff, D. F., Arblaster, P. G.*: Farmers Lung. A Study of an Early Acute Fatal Case, *Thorax*, 13 (1968) 469.
40. *Scadding, J. G., Hinson, K. F. W.*: Diffuse Fibrosing Alveolitis, *Thorax*, 22 (1967) 291.
41. *Liebow, A. A., Steer, A., Bilingsley, J. G.*: Desquamative Interstitial Pneumonia, *Amer. J. Med.*, 39 (1965) 369.
42. Any Questions: Harvester's Lung, *Brit. med. J.*, 2 (1950) 1184.
43. *Totten, R. S., Reid, D. H. S., Davis, H. J.*: Farmer's Lung: Report of two Cases in which Biopsies were Performed, *Amer. J. Med.*, 25 (1958) 803.

44. *Studdert, T. C.*: Farmer's Lung, *Brit. med. J.*, 1 (1953) 1305.
45. *Williams, D. I., Mullhall, P. P.*: Farmer's Lung in Radnor and North Breconshire, *Brit. Med. J.*, 2 (1956) 1216.
46. *Bringhorst, L. S., Byrne, R. N., Gershon-Cohen, J.*: Respiratory Disease of Mushroom Workers: Farmer's Lung, *J.A.M.A.*, 171 (1959) 101.
47. *Gregory, P. H., Lacey, M. E.*: Isolation of Thermophilic Actinomycetes, *Nature*, 195 (1962) 95.
48. *Gregory, P. H., Lacey, M. E.*: Mycological Examination of Dust from Mouldy Hay Associated with Farmer's Lung Disease, *J. gen. Microbiol.*, 30 (1963) 75.
49. *Gregory, P. H., Lacey, M. E.*: Liberation of Spores from Mouldy Hay, *Trans. Br. mycol. Soc.*, 46 (1963) 1.
50. *Gregory, P. H., Lacey, M. E., Festenstein, G. N., Skinner, F. A.*: Microbial and Biochemical Changes During the Moulding of Hay, *J. gen. Microbiol.* 33 (1963) 167
51. *Córbaz, R., Gregory, P. H., Lacey, M. E.*: Thermophilic and Mesophylic Actinomycetes in Mouldy Hay, *J. gen. Microbiol.*, 32 (1963) 449.
52. *Pepys, J., Jenkins, P. A., Festenstein, G. N., Gregory, P. H., Lacey, M. A., Skinner, F. A.* Farmer's Lung: Thermophilic Actinomycetes as a Source of Farmer's Lung Hay Antigen, *Lancet*, 2 (1963) 607.
53. *Pepys, J., Riddell, R. W., Citron, K. M., Clayton, Y. M.*: Precipitins Against Extracts of Hay and Fungi in the Serum of Patients with Farmers Lung, *Acta Allerg.*, 16 (1961) 76.
54. *Pepys, J., Riddell, R. W., Citron, K. M., Clayton, Y. M.*: Precipitins Against Extracts of Hay and Moulds in the Serum of Patients with Farmers Lung, *Aspergillosis, Asthma and Sarcoidosis, Thorax*, 17 (1962) 366.
55. *Gregory, P. H., Festenstein, G. N., Lacey, M. E., Skinner, F. A., Pepys, J., Jenkins, P. A.*: Farmer's Lung Disease: The Development of Antigens in Moulding Hay, *J. gen. Microbiol.*, 36 (1964) 429.
56. *Lacey, J., Lacey, M. E.*: Spore Concentrations in the air of Farm Buildings, *Trans. Brit. mycol. Soc.*, 47 (1964) 547.
57. *Cross, T., Maciver, A. M., Lacey, J.*: The Thermophilic Actinomycetes in Mouldy Hay: *Micropolyspora faeni* sp. nov., *J. gen. Microbiol.*, 50 (1968) 351.
58. *Festenstein, G. N., Lacey, I., Skinner, F. A., Jenkins, P. A., Pepys, J.*: Self-Heating of Hay and Grain in Dewar Flasks and the Development of Farmer's Lung Antigens, *J. gen. Microbiol.*, 41 (1965) 389.
59. *Kobayashi, M., Stahmann, M. A., Rankin, J., Dickie, H. A.*: Antigens in Mouldy Hay as the Cause of Farmers Lung, *Ann. Allergy*, 22 (1964) 533.
60. *Parish, W. E.*: The Response of Normal and Sensitized Experimental Animals to Products of Mouldy Hay, *Acta allerg.*, 16 (1961) 78.
61. *Parish, W. E.*: Farmer's Lung. Part I: An Immunological Study of Some Antigenic Components of Mouldy Food Stuffs, *Thorax*, 18 (1963) 83.
62. *Pepys, J., Jenkins, P. A.*: Precipitation (F. L. H.) Test in Farmer's Lung, *Thorax*, 20 (1965) 21.
63. *Hapke, E. J., Seal, R. M. E., Thomas, G. O., Hayes, M., Meek, C.*: Farmer's Lung. A Clinical, Radiographic, Functional, and Serological Correlation of Acute and Chronic Stages, *Thorax*, 23 (1968) 451.
64. *Williams, J. U.*: Inhalation and Skin Tests with Extracts of Hay and Fungi in Patients with Farmer's Lung, *Thorax*, 18 (1963) 182.
65. *Williams, J. U.*: Pulmonary Function Studies in Patients with Farmer's Lung, *Thorax*, 18 (1963) 255.
66. *Wenzel, F. J., Emanuel, D. E., Lawton, B. R.*: Pneumonitis due to *Micromonospora Vulgaris* (Farmer's Lung), *Amer. Rev. resp. Dis.*, 95 (1967) 652.

67. *Bishop, J. M., Melnick, S. C., Raine, J.*: Farmer's Lung: Studies of Pulmonary Function and Aetiology, *Quart. J. Med.*, 32 (1963) 257.
68. *Rankin, J., Jaeschke, W. H., Callies, Q. C., Dickie, H. A.*: Farmers Lung: Physiologic Features of the Acute Interstitial Granulomatous Pneumonitis of Agricultural Workers, *Ann. int. med.*, 57 (1968) 223.
69. *Barbee, R. A., Callies, Q., Dickie, H. A., Rankin, J.*: The Long-Term Prognosis in Farmer's Lung, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 97 (1968) 223.
70. *Frank, R. C.*: Farmer's Lung: A form of Pneumoconiosis due to Organic Dusts, *Amer. J. Roentgen.*, 79 (1958) 189.
71. *Cooper, I. A.*: Farmer's Lung: A Case Report, *Med. J. Aust.*, (1961) 980.
72. *Editorial*: Farmer's Lung Again, *Brit. med. J.*, 2 (1961) 727.
73. *McLaughlin, A. I. C.*: Farmer's Lung, *Assoc. Industr. Med. Officers*, 14 (1964) 12.
74. *Ministry of Pensions and National Insurance*: Farmer's Lung. A Report by the Industrial Injuries Advisory Council. H.M.S.O., London, Cmnd. 2403 (1964).
75. *Towey, J. W., Sweany, H. C., Huron, W. H.*: Severe Bronchial Asthma Apparently Due to Fungus Spores Found in Maple Bark, *J.A.M.A.*, 99 (1932) 453.
76. *Towey, J. W.*: Effect on the Lungs of Fungus Spores Found in Maple Bark, *Wisconsin M. J.*, 32 (1933) 773.
77. *Emanuel, D. A., Lawton, B. R., Wenzel, F. J.*: Maple Bark Disease. Pneumonitis due to *Coniosporium Corticale*, *New Engl. J. Med.*, 266 (1962) 333.
78. *Gregory, P. H., Waller, S.*: *Cryptostroma Corticale* and Sooty Bark Disease of Sycamore (*Acer Pseudoplatanus*), *Brit. Mycol. Soc. Tr.*, 34 (1951) 579.
79. *Emanuel, D. A.*: *Cryptostroma Corticale*, *New Engl. J. Med.*, 222 (1962) 1122.
80. *Emanuel, D. A., Wenzel, F. J., Lawton, B. R.*: Pneumonitis due to *Cryptostroma Corticale*, *Clin. Res.*, 12 (1964) 361.
81. *Tewksbury, D. A., Emanuel, D. A., Wenzel, F. J.*: Experimental Production of *stroma Corticale* (Maple-Bark Disease), *New Engl. J. Med.*, 274 (1966) 1413.
82. *Buechner, H. A., Prevatt, A. L., Thompson, J., Blitz, O.*: Bagassosis. Review, with Further Historical Data, Studies of Pulmonary Function, and Results of Adrenal Steroid Therapy, *Am. J. Med.*, 25 (1958) 234.
83. *Jamison, S. C., Hopkins, J.*: Bagassosis: A Fungal Disease of the Lung. A Case Report, *New Orleans Med. & Surg. J.*, 93 (1941) 580.
84. *Salvaggio, J. E., Buechner, H. A., Seabury, J. H., Arquembourg, P.*: Bagassosis: I. Precipitins Against Extract of Crude Bagasse in the Serum of Patients, *Ann. Intern. Med.*, 64 (1966) 748.
85. *Buechner, H. A.*: Bagassosis: Peculiarities of its Geographical Patterns and Report of the First Case from Peru and Puerto Rico, *J.A.M.A.*, 174 (1960) 1237.
86. *Buechner, H. A.*: Bagassosis-Medical Enigma, *J. Louisiana M. Soc.*, 112 (1960) 58.
87. *Buechner, H. A., Aucoin, E., Vignes, A. J., Weill, H.*: The Resurgence of Bagassosis in Louisiana, *J. Occup. Med.*, 6 (1964) 437.
88. *Sodeman, W. A., Pullen, R. L.*: Bagasse Disease of the Lungs, *New Orleans Med. Surg. J.*, 95 (1943) 558.
89. *Jamison, S. C., Bryan, M. S., Day, J. M.*: Bagassosis, a Case Report, *New Orleans Med. & Surg. J.*, 96 (1944) 291.
90. *Lemone, D. U., Scott, W. G., Moore, S., Koven, A. L.*: Bagasse Disease of the Lungs, *Radiology*, 49 (1947) 556.
91. *Sodeman, W. A.*: Bagasse Disease of the Lungs, *Dis. Chest*, 15 (1949) 162.
92. *MacDaniels, S., Hull, J. G.*: Bagasse Disease of Lungs: Brief Review of Literature and Report of Two Cases, *Texas J. Med.*, 48 (1952) 820.
93. *Bradford, J. K., Blalock, J. B., Wascom, C. M.*: Bagasse Disease of the Lungs, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 84 (1961) 582.

94. *Buechner, H. A., Runde, R. H.*: Bagassosis-Reported for the First Time in Laboratory Workers, *J. Indian Med. Prof.*, 10 (1963) 4661.
95. *Weill, H., Buechner, H. A., Gonzales, E., Herbert, S. J., Aucoin, E., Ziskind, M. M.*: Bagassosis: A study of Pulmonary Function in 20 Cases. *Ann. int. Med.*, 64 (1966) 737.
96. *Hunter, D., Perry, K. M. A.*: Bronchiolitis Resulting From the Handling of Bagasse, *Brit. J. industr. Med.*, 3 (1946) 64.
97. *Castleden, L. M., Hamilton-Paterson, J. L.*: An Industrial Lung Disease, *Brit. med. J.*, 2 (1942) 478.
98. *Gillison, J. A., Taylor, F.*: Bagassosis: Futher Notes of 4 Cases, *Brit. med. J.*, 2 (1942) 577.
99. *Viswanathan, R., deMonte, A. J. H., Shivpuri, D. N., Uenkitasubramanian, T. A., Tandon, H. D., Chandrasekhar, S., Jain, S. K., Gupta, I. M., Singh, P., Gumbhir, K. K., Rhandhawa, H. S., Singh, U. N.*: Bagassosis, *Indian J. Med. Res.*, 51 (1963) 563.
100. *Ganguly, S. K., Pal, S. C.*: Early Bagassosis, *J. Indian Med. Assn.*, 24 (1955) 253.
101. *Singh, J. N.*: Bagassosis, *J. Indian Med. Assn.*, 25 (1955) 304.
102. *Bayonet, N., Lavergne, R.*: Respiratory Disease of Bagasse Workers: A Clinical Analysis of 69 Cases, *Industr. Med. Surg.*, 29 (1960) 519.
103. *Gonzales de Uega, N.*: Bagazosis, *Rev. Clin. Esp.*, 94 (1964) 299.
104. *Salfelder, K.*: Caso Sospechoso de Bagazosis Hallazgos Anatomico-Patologicos, *Revista Colegio de med. del Estado de Merida*, 8 (1956) 55.
105. *Gangini, G.*: Casi di bagassosi in Italia, *Lotta Tuberc.*, 21 (1951) 300.
106. *Hearn, C. E. D.*: Bagassosis: An Epidemiological, Environmental, and Clinical Survey, *Brit. J. industr. Med.*, 25 (1968) 267.
107. *Hearn, C. E. D., Holford-Strevens, U.*: Immunological Aspects of Bagassosis, *Brit. J. industr. Med.*, 25 (1968) 283.
108. *Nicholson, D. P.*: Bagasse Worker's Lung, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 97 (1968) 546.
109. *Salfelder, K.*: Über die Bagassestaublunge mit Bericht über einen Sektionsfall, *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.*, 18 (1960) 233.
110. *Sodeman, W. A., Pullen, R. L.*: Bagasse Disease of the Lungs, *Arch. Int. Med.*, 73 (1944) 365.
111. *Pierce, A. H., Nicholson, D. P., Miller, J. M., Johnson, R. L.*: Pulmonary Function in Bagasse Worker's Lung Disease, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 97 (1968) 561.
112. *Nicholson, D. P., Reynolds, R., Stembridge, U.*: Histology and Electronmicroscopy of Early Bagasse Worker's Lung, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 92 (1965) 327.
113. *Buechner, H. A.*: Bagassosis: A True Pneumoconiosis, *Ind. Med. Surg.*, 31 (1965) 327.
114. *Salvaggio, J. E., Seabury, J. H., Buechner, H. A., Jundur, U. G.*: Bagassosis: Demonstration of Precipitins Against Extracts of Thermophilic Actinomycetes in the Sera of Affected Individuales, *J. Allergy*, 39 (1967) 106.
115. *Hargreave, F. E., Pepys, J., Holford-Strevens, U.*: Bagassosis, *Lancet*, 2 (1968) 619.
116. *Manas, M. A.*: Caso interesante de silicosis aguda: Bagazosis, *Rev. mex. de tuberc.*, 7 (1945) 391.
117. *Enciklopedija Leksikografskog zavoda*, Jug. Leksikografski zavod, Zagreb, 1957.
118. *Cancella, L. C.*: Suberosis: A Pneumoconiosis Due to Cork Dust - Problem, *Ind. Med. Surg.*, 32 (1963) 435.
119. *Cancella, L. C.*: Um Tip Especial de Pneumoconiose: A Suberose (Nota Prévía), *Boletín de Junta Nacional da Cortica*, 197 (1955) 122.
120. *Cancella, L. C.*: On a Special Kind of Pneumoconiosis: The Suberosis (Preliminary Report), *A. Med. Compt.*, 73 (1955) 235.

121. *Horta, J. Da Silva, Cancelli, L. C.*: Experimentelle Korkstaubkoniose Experimentelle Suberose, Arch. Gewerbepath. Gewerbchyg., 15 (1957) 319.
122. *Avila, R., Uillar, T. G.*: Suberosis: Respiratory Disease in Cork Workers, Lancet, 1 (1968) 620.
123. *Horst, A., Horst, H., Blok, W., Sikorsky, M.*: Korkowica (Pylica Korkova) Wśród Pracowników Zakładów Izolacyjnych, Med. Pracy, 9 (1958) 161.
124. *Horst, A., Blok, W., Markowski, R., Sikorski, M.*: Sescyjny Przypadek Korkowicy, Polsk. Tyg. Lek., 19 (1959)
125. *Sakula, A.*: Mushroom-worker's Lung, Brit. Med. J., 3 (1967) 708.
126. *Fergus, C. L.*: Thermophilic and Thermotolerant Moulds and Actinomycetes of Mushroom Compost During Peak Heating, Mycologia, 61 (1964) 267.
127. *Plessner, M.M.*: Une maladie des trieurs de plumes: la fièvre de canard, Arch. mal. professi, 21 (1960) 67.
128. *Pearsall, H. R., Morgan, E. H., Tesluk, H., Beggs, D.*: Parakeet Dander Pneumonitis. Acute Psittaco-Kerato-Pneumoconiosis. Report of a Case, Bull. Mason Clinic, 14 (1960) 127.
129. *Reed, C. E., Sosman, A., Barbee, R. A.*: Pigeon-Breeder's Lung, J.A.M.A., 193 (1965) 261.
130. *Uillar, T. G., Avila, R., Araujo, J.*: O »Pumao dos Criadores de Pombos«, A Proposito de un Caso e de un Plano, J. Soc. Ciencias Med., 130 (1966) 181.
131. *Barboliak, J. J., Sosman, A. J., Reed, C. E.*: Serological Studies in Pigeon Breeder's Disease, J. lab. clin. Med., 65 (1965) 600.
132. *Stiehm, E. R., Reed, C. E., Barbee, R. A., Tooley, W. H.*: Pigeon Breeder's Disease in Children, J. Pediat., 69 (1966) 980.
133. *Stiehm, E. R., Reed, C. E., Tooley, W. H.*: Pigeon Breeder's Lung in Children, Pediatrics, 39 (1967) 904.
134. *Fink, J. N., Barboriak, J. J., Sosman, A. J.*: Immunologic Studies of Pigeon Breeder's Disease, J. Allergy, 39 (1967) 214.
135. *Maloney, P.*: Pigeon Breeder's Lung, Med. J. Austr., 1 (1967) 969.
136. *Nash, E. S., Vogelpoel, L., Becker, W. B.*: Pigeon Breeder's Lung. A Case Report, Sth. Afr. med. J., 41 (1967) 191.
137. *Becker, W. B., Larsson, K., Kipps, A.*: Serological Studies in a Case of Pigeon Breeder's Lung, Sth. Afr. med. J., 41 (1967) 194.
138. *Boyd, G., Dick, H. W., Lorimer, A. R., Moran, F.*: Bird Breeder's Lung, Scot. med. J., 12 (1967) 69.
139. *Avila, R.*: Algunos Aspectos da Patologia Immunologica do Pulmao, J. de Medico, 64 (1967) 789.
140. *Hargreave, F. E., Pepys, J., Longbottom, J. L., Wraith, D. G.*: Bird Breeder's (Fancier's) Lung, Lancet, 1 (1966) 44.
141. *Fink, J. N., Sosman, A. J., Barboriak, J. J., Schlueter, D. P., Holmes, R. A.*: Pigeon Breeder's Disease. A Clinical Study of a Hypersensitivity Pneumonitis, Ann. Int. Med., 68 (1968) 1205.
142. *Schlueter, D. P., Fink, J. N., Sosman, A. J.*: Pulmonary Function in Pigeon Breeder's Disease. A Hypersensitivity Pneumonitis, Ann. Int. Med., 70 (1969) 457.
143. *Molina, Cl., Brun, J., Aiache, J. M.*: La Maladie des elevours d'oiseaux, Presse Med., 77 (1969) 711.
144. *Eyckmans, L., Gyselen, A., Lauwerijns, J., Cosemans, J., Wildiers, J.*: Pigeon Breeder's Lung, Dis. Chest., 53 (1968) 358.
145. *Editorial*: Hypersensitivity Lung Disease Caused by the Inhalation of Avian Antigens, S. Afr. Med. J., 41 (1967) 173.
146. *Dinda, P., Chatterjee, S., Riding, W. D.*: Pulmonary Function Studies in Bird Breeder's Lung, Thorax, 24 (1969) 374.

147. *Pepys, J., Faux, Jennifer, A., Joan Longbottom, McCarthy, D. S., Hargreave, F. E.*: Precipitins in Allergic Pulmonary Reactions to *Candida albicans*, Symposium Allergologicum, Eur. Acad. Allergology, Prag, 1967.
148. *Beritić, T.*: Povodom jednog spornog slučaja »bolesti uzgajivača golubova« (u pripremi).
149. *Bütikofer, E., de Weck, A. L., Scherer, M.*: »Pituitary snuff taker's lung«, Schweiz. med. Wschr., 100 (1970) 97.
150. *Choay, A., Choay, L.*: Vingt ans de traitement du diabète insipide par prises nasales de poudre de lobe postérieur d'hypophyse, Rev. neurol., 54 (1946) 500.
151. *Marson, F. G. W.*: Posterior Pituitary Snuff Treatment of Nocturnal Enuresis, Brit. med. J., 1 (1955) 1194.
152. *Pepys, J., Jenkins, P. A., Lachmann, P. J., Mahon, W. E.*: An Iatrogenic Auto-Antibody, J. Endocr., 33 (1965) VIII.
153. *Pepys, J., Jenkins, P. A., Lachmann, P. J., Mahon, W. E.*: An Iatrogenic Auto-Antibody: Immunological Responses to »Pituitary Snuff« in Patients With Diabetes Insipidus, Clin. exp. Immunol., 1 (1969) 377.
154. *Mahon, W. E., Scott, D. J., Ansell, G., Manson, G. L., Frazer, R.*: Hypensensitivity to Pituitary Snuff With Miliary Shadowing in the Lungs, Thorax, 22, (1967) 13.
155. *Duke, W. W.*: Wheat Hairs and Dust as a Common Cause of Asthma Among Workers in Wheat Flour Mills, J.A.M.A., 105 (1935) 957.
156. *Wittich, F. W.*: Lancet, 60 (1940) 418; cit. 161.
157. *Soyas, E., Jayawardena, M. D. S.*: Pulmonary Acariasis. A Possible Cause of Asthma, Brit. med. J., 1 (1945) 1.
158. *Uoorhorst, R., Spieksma, Th. M., Varekamp, H., Leupen, M. J., Lyklema, A. W.*: The House-Dust-Mite (*Dermatophagoides Pteronyssinus*) and the Allergens it Produces. Identity With the House Dust Allergen, J. Allergy, 39 (1967) 325.
159. *Spieksma, F. Th. M.*: The House-Dust Mite *Dermatophagoides pteronyssinus* (Trouessart, 1897), Producer of the House-Dust Allergen (*Acari: Psoroptidase*), Battlejee & Terpstra, Leiden, 1967.
160. *Stenius, B., Wide, L.*: Reaginic Antibody (IgE), Skin, and Provocation Tests to *Dermatophagoides Culinae* and House Dust in Respiratory Allergy, Lancet, 2 (1969) 455.
161. *Frankland, A. W., Lunn, J. A.*: Asthma Caused by the Grain Weevil, Brit. J. industr. Med., 22 (1965) 157.
162. *Jiminez-Diaz, C., Lahoz, C., Cento, G.*: The Allergens of Mill Dust. Asthma in Millers, Farmers and Others, Ann. Allergy, 5 (1947) 519.
163. *Lunn, J. A.*: Millworker's Asthma: Allergic Responses to the Grain Weevil (*Sitophilus Granarius*), Brit. J. industr. Med., 23 (1966) 149.
164. *Lunn, J. A., Hughes, T. D.*: Pulmonary Hypersensitivity to the Grain Weevil, Brit. J. industr. Med., 24 (1967) 158.
165. *Beritić, D., Valić, F.*: Usmeno saopćenje, 1969.
166. *Kleinfeld, M., Messite, J., Swencicki, R., Shapiro, J.*: A Clinical and Physiologic Study of Grain Handlers, Industr. Hyg. Rev., 10 (1968) 12.
167. *Cohen, H. I., Merigan, T. C., Kosek, C., Eldridge, F.*: Sequoiosis. A Granulomatous Pncumonitis Associated With Redwood Sawdust Inhalation, Am. J. Med., 43 (1967) 785.
168. *Riddle H. F. U., Channell, S., Blyth, W., Weir, D. M., Lloyd, M., Amos, W. M. G., Grant, W. B.*: Allergic Alveolitis in a Maltworker, Thorax, 23 (1968) 271.
169. *Channell, S., Blyth, W., Lloyd, M., Weir, D. M., Amos, W. M. G., Littlewood, A. P., Riddle, H. F. U., Grant, I. W. B.*: Allergic Alveolitis in Maltworkers, Quart. J. Med., 38 (1969) 351.

170. *Uallery-Radot, P., Giroud, P.*: Sporomycose des pelletiers de grains, *Bull. Soc. med. Hôp.*, 52 (1928) 1632.
171. *Filip, B., Barbořik, M.*: Bronchopulmonální aspergiloza, *Pracov. Lék.*, 18 (1966) 6.
172. *Longbottom, J. L., Pepys, J.*: Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Immunological Significance of Antigens and C-Substance in *Aspergillus Fumigatus*, *J. Path. Bact.*, 88 (1964) 141.
173. *De Weck, A. L., Gutersohn, J., Bütikofer, E.*: La maladie des laveurs de fromage («Käsewascherkrankheit»): une forme particulière du syndrome du poumon du fermier, *Schweiz. med. Wschr.*, 99 (1969) 872.
174. *Flindt, M. L. H.*: Pulmonary Disease due to Inhalation of Derivatives of *Bacillus Subtilis* Containing Proteolytic Enzyme, *Lancet*, 1 (1969) 1177.
175. *Pepys, J., Hargreave, F. E., Longbottom, J. L., Faux, J.*: Allergic Reactions of the Lungs to Enzymes of *Bacillus Subtilis*, *Lancet*, 1 (1969) 1181.

Summary

ALLERGIC ALVEOLITIS

The current concepts are reviewed of the immunologic differentiation of bronchopulmonary allergic affections, based upon the principles of a new classification of allergic reactions which distinguishes the four types of reaction according to Coombs and Gell. The association of bronchial allergic reactions with type I (reaginic-mediated) allergy and of alveolar allergic reactions with type III (Arthus, precipitin-mediated) allergy is described in details. Allergic alveolitis is presented as a pathogenetic entity comprising a number of etiologically different diseases which are almost invariably of occupational origin. All available literature data are given concerning twelve etiological variants of allergic alveolitis (farmer's lung, maple-bark disease, bagassosis, suberosis, mushroom-worker's lung, bird-fancier's lung, pituitary snuff-taker's lung, lung disease due to grain weevil, sequoiosis, malt-workers' lung, cheese-washers' lung, detergent disease of the lung). The variant known as farmer's lung is extensively reviewed not only because of its huge importance in clinical medicine in general and in occupational medicine in particular, but also as a pathogenetic model for all other variants.

Institute for Medical Research and of Occupational Medicine, Yugoslav Academy of Arts and Sciences, and Andrija Štampar School of Public Health, Medical Faculty, Zagreb University, Zagreb

Received for publication September 2, 1969