

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Cezary Pałczyński, Izabela Kupryś-Lipińska, Piotr Łacwik, Piotr Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Astma trudna do leczenia: pułapki współchorobowości I. Zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych

Difficult-to-treat asthma: The pitfalls of comorbidity I. Extrinsic allergic alveolitis

Streszczenie

Astma jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób niezakaźnych, wg szacunków epidemiologicznych cierpi na nią ok. 300 mln ludzi. Stosowane obecnie metody terapii w przeważającym odsetku przypadków pozwalają na osiągnięcie pożądanego stopnia kontroli choroby, jednak u 5–10% chorych na astmę nie udaje się go uzyskać. Czynnikiem, które na to wpływają, są m.in. niezdiagnozowane schorzenia towarzyszące astmie czy też choroby, w których objawy astmy stanowią część obrazu klinicznego. Należy do nich zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (ZAZPP). Bardzo istotną cechą kliniczną ZAZPP, skutkującą niepełnym lub fałszywym rozpoznaniem, jest występowanie u części chorych (25%) świstów w klatce piersiowej i zaburzeń obturacyjnych w spirometrii. Ponadto astma i ZAZPP mogą być obecne u tego samego pacjenta. Wczesne rozpoznanie ZAZPP jest niezwykle ważne, ponieważ schorzenie to w postaci ostrej i podostrej poddaje się leczeniu, a jego skutki mogą być w pełni odwracalne.

Słowa kluczowe

astma trudna do leczenia, współchorobowość w astmie, zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych

Abstract

Asthma is one of the most common noncommunicable disorders, affecting over 300 million people globally. While the majority of patients are able to achieve satisfactory disease control using the currently available treatment options, around 5-10% of asthmatics remain difficult to treat. It is caused by many different factors, such as undiagnosed comorbidities, as well as the occurrence of disorders with clinical manifestations similar to those found in asthma. Extrinsic allergic alveolitis (EAA, also: hypersensitivity pneumonitis) is an example of such a diagnostic challenge. The major clinical features of EAA, which often lead to its underdiagnosis or misdiagnosis, include pulmonary wheezes and airflow obstruction found on spirometry. Moreover, asthma and EAA can coexist in one patient. An early diagnosis of hypersensitivity pneumonitis is of crucial importance because the acute and subacute forms are potentially reversible if treated early in the course of disease.

Key words

difficult-to-treat asthma, asthma comorbidities, extrinsic allergic alveolitis

Wprowadzenie

Astma jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób niezakaźnych – wg szacunków epidemiologicznych cierpi na nią ok. 300 mln ludzi. Stosowane obecnie metody terapii w przeważającym odsetku przypadków pozwalają na osiągnięcie pożądanego stopnia kontroli choroby, jednak u 5–10% chorych na astmę nie udaje się go uzyskać [1]. Czynniki, które na to wpływają, są m.in. niezdiagnozowane schorzenia towarzyszące astmie czy też choroby, w których objawy astmy stanowią część obrazu klinicznego. Należy do nich zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych [2].

Zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych – definicje i związki z astmą

Pod pojęciem zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych [ZAZPP; *extrinsic allergic alveolitis*, synonim: zapalenie płuc z nadwrażliwości (*hypersensitivity pneumonitis*), co wydaje się bardziej właściwą nazwą] rozumie się grupę śródmiąższowych chorób płuc o podłożu zapalnym będących wynikiem reakcji nadwrażliwości immunologicznej na powtarzaną inhalację różnych antygenów grzybów, bakterii i reaktywnych związków chemicznych [3]. Z punktu widzenia lekarza diagnosty bardzo wartościowa jest definicja o charakterze operacyjnym zaproponowana przez Cormier: „Zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną na inhalację antygenów. Prowadzi ona do skrócenia oddechu, zaburzeń wentylacji płuc o typie restrykcyjnym, nacieków śródmiąższowych w płucach widocznych w badaniach obrazowych (rentgenografii klatki piersiowej, komputerowej tomografii wysokiej rozdzielczości) spowodowanych przez akumulację dużej liczby aktywowanych limfocytów T w płucach” [4].

Bardzo istotną cechą kliniczną ZAZPP, skutkującą niepełnym lub fałszywym rozpoznaniem, jest występowanie u części chorych (25%) świstów w klatce piersiowej i zaburzeń obturacyjnych w spirometrii. Ponadto astma i ZAZPP mogą być obecne u tego samego chorego. Wczesne rozpoznanie ZAZPP jest niesłychanie ważne, ponieważ schorzenie to w postaci ostrej i podostrej poddaje się leczeniu, a jego skutki mogą być w pełni odwracalne [2].

Epidemiologia

Szacuje się, że 4–15% wszystkich śródmiąższowych chorób płuc w Europie to ZAZPP [2]. Selman i wsp.

oceniają, że ok. 5–15% osób narażonych na pył organiczny choruje na ZAZPP. Niektórzy autorzy podają, że na ZAZPP zapada co najmniej 3,4% osób mających kontakt z papugami i ok. 8% hodowców gołębi. Wśród osób zatrudnionych w rolnictwie częstość występowania ZAZPP szacuje się na 420–3000/100 000 [4]. W przypadku niektórych narażeń zawodowych odnotowano bardzo wysoką zapadalność na ZAZPP (59% zatrudnionych przy obróbce metali narażonych na płyny chłodzące do maszyn, 37% pracowników ochrony zatrudnionych na basenach skażonych bakteriami Gram-ujemnymi) [2]. Wysoka zachorowalność (powyżej 50% eksponowanych) może stawiać pod znakiem zapytania twierdzenie, że każda postać ZAZPP jest skutkiem nadwrażliwości immunologicznej. Należy także zauważyć, że nie przeprowadzono dotychczas badań z zastosowaniem indywidualnego monitoringu ekspozycji w odniesieniu do wystąpienia ZAZPP. U dzieci bardzo rzadko rozpoznaje się ZAZPP, co może sugerować zdecydowane niedoszacowanie częstości występowania w tej grupie [2]. W Polsce prawdopodobnie ZAZPP jest rozpoznawane zbyt rzadko, a zidentyfikowane przypadki przeważnie dotyczą chorych z utrwalonymi zmianami w obrazie radiologicznym płuc.

Etiologia

Opisano wiele czynników etiologicznych ZAZPP (bakterie, grzyby, pierwotniaki, reaktywne związki chemiczne), których przykłady zamieszczono w tabeli 1. Ekspozycję na większość z nich można udowodnić za pomocą badania obecności precypityn w surowicy oraz mikrobiologicznych i toksykologicznych badań środowiskowych [2–5].

Obraz kliniczny

Zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych może mieć postać ostrą, podostrą lub przewlekłą. Ostatnio podważa się słuszność wyodrębnienia postaci podostrej, jakkolwiek wymaga to dalszych badań. Przebieg choroby zależy od częstości i wielkości ekspozycji, rodzaju inhalowanego antygeny, a także od predyspozycji osobniczych [4]. Najczęstszymi dolegliwościami są kaszel i duszność. Jeżeli towarzyszą im świsty w klatce piersiowej i zmiany obturacyjne w spirometrii, mylne rozpoznanie astmy jest wysoce prawdopodobne [2, 4].

Ostra postać choroby jest wywoływana przez maszyną, powtarzającą się ekspozycję prowadzącą po upływie 4–8 godzin od narażenia do pojawienia

Tabela 1. Przykłady populacji obciążonych ryzykiem zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych z wyszczególnieniem źródeł i czynników etiologicznych

Populacja	Źródło narażenia i czynnik etiologiczny
eksponowani wewnątrz budynków mieszkalnych	nawilżacze powietrza (termofilne promieniowce, <i>Klebsiella</i> spp., ameba, <i>Alternaria tenuis</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i> , <i>Penicillium notatum</i> , <i>Aspergillus</i> spp.) wilgotne pomieszczenia (<i>Trichosporon cutaneum</i> , <i>Cephalosporium</i> spp.) wannы (<i>Mycobacterium avium</i> , <i>Cladosporium</i> spp.)
rolnicy	spleśniałe lub skażone surowce roślinne (grzyby pleśniowe, <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>)
hodowcy ptaków	pierze, naskórek, odchody ptaków (białka surowicy)
hodowcy pieczarek	kompost stosowany w pieczarkarniach
winiarze	pleśń na winogronach (<i>Botrytis cinerea</i>)
kuśnierze, hodowcy zwierząt futerkowych	naskórek i sierść zwierząt
operatorzy maszyn	chłodziwa do szlifierek, tokarek i skrawalnic (<i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Stahylococcus capitis</i> , <i>Rhodococcus</i> spp., <i>Bacillus pumilus</i> , <i>Aspergillus niger</i> , mykobakterie)
pracownicy przemysłu chemicznego	pianki poliuretanowe, kleje, elastomery, lakiery (diizocyjaniany)
browarnicy	zgniły słód
przetwórcy ryb i owoców morza	białka ryb i krewetek, muszle
wytwórcy mas plastycznych	gorące masy plastyczne (bezwodnik ftalowy)
wytwórcy enzymatycznych proszków do prania	enzymy (<i>Bacillus subtilis</i>)
pracownicy przemysłu drzewnego	próchniejące drewno (<i>Serpula lacrymans</i>)
stolarze	pył drzewny (<i>Alternaria</i> spp.)
kierowcy traktorów z klimatyzacją	zanieczyszczone instalacje klimatyzacyjne (<i>Rhizopus</i> spp.)

się takich dolegliwości, jak: gorączka, dreszcze, poty, złe samopoczucie, bóle głowy i mięśni oraz obniżenie stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem. Towarzyszą im suchy kaszel i duszność. Objawy ustępują najczęściej samoistnie po ustaniu narażenia na pył organiczny, już po 24–48 godzinach od momentu pojawienia się dolegliwości, jednak poczucie choroby może się utrzymywać przez kilka tygodni. U chorych zwiększa się częstość tętna i oddechów, a w badaniu przedmiotowym stwierdza się obecność trzeszczeń u podstawy obu płuc. Ta postać ZAZPP może być bardzo łatwo mylnie rozpoznana jako ostra infekcja dolnej części układu oddechowego, szczególnie w przypadku rzadziej występującej ekspozycji (np. u dziecka karmiącego w parku gołębie).

Podostra postać choroby pojawia się w wyniku ekspozycji mniej intensywnej, ale za to częstszej. Chorzy najczęściej skarżą się na duszność wysiłkową, kaszel, występują stany podgorączkowe, brak łaknienia oraz spadek masy ciała.

Postać przewlekła jest skutkiem ciągłego, niewielkiego narażenia. Może się rozwinąć po pojedynczym bądź wielokrotnym ostrym ataku choroby lub jako następstwo postaci podostrej. U wielu osób początek choroby może być skąpoobjawowy. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą uporczywy kaszel i poczucie narastającej duszności. Z czasem dołączają się objawy serca płucnego. Zarówno w postaci podostrej, jak i przewlekłej ZAZPP podczas badania przedmiotowego mogą być słyszalne trzeszczenia u podstawy płuc, czasem widuje się palce pałeczkowate, które są złym czynnikiem rokowniczym [4].

Diagnostyka

Badania czynnościowe układu oddechowego

Badania czynnościowe układu oddechowego u osób z rozpoznaną ostrą postacią choroby wykazują obecność zmian restrykcyjnych, których największe nasilenie przypada na 4.–6. godzinę po narażeniu na pył organiczny. Mogą pojawiać

się również zaburzenia o typie obturacji. Często zmianom tym towarzyszy obniżenie ciśnienia parcjalego tlenu we krwi tętniczej oraz zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla. Hipokseミア nasila się podczas wysiłku fizycznego. Powyższe zmiany mogą się utrzymywać przez okres 4–6 tygodni.

U osób z przewlekłą postacią choroby obserwuje się obecność zmian o charakterze restrykcji, obturacji bądź o charakterze mieszanym. Często tej postaci choroby towarzyszą: zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc, spoczynkowa hipokseミア nasilająca się podczas wysiłku i czasami hiperkapnia. Zaburzenia obturacyjne często są skojarzone z obecnością rozedmy [4].

U ok. 22–60% osób z rozpoznaniem ZAZPP stwierdza się nadreaktywność oskrzeli. Najczęściej pojawia się ona u pacjentów z rozpoznaną ostrą postacią choroby i utrzymuje do kilku tygodni od momentu narażenia na pył organiczny, a u osób z astmą obecna jest cały czas [2, 4].

Badanie radiologiczne klatki piersiowej

W początkowym okresie choroby, szczególnie w postaci ostrej i podostrej, najczęściej obserwuje się obecność cieni drobnoplamistych i siateczkowatych, przeważnie w dolnych i środkowych polach płucnych. Niekiedy można zaobserwować zlewianie się zacienień, co daje obraz „mlecznej szyby” [2, 4, 5]. W jednym z badań u 4% osób z rozpoznaną ostrą postacią choroby nie ujawniono żadnych zmian w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, a u pozostałych 40–45% zmiany te były tak niewielkiego stopnia, że mogły zostać przeoczone przez niedoświadczonego radiologa [2]. Powyższe dane wskazują na konieczność zachowania wyjątkowej ostrożności diagnostycznej i podważają obiegowy pogląd o obecności zmian radiologicznych w ZAZPP.

W przewlekłej fazie choroby obserwuje się zmiany siateczkowato-guzkowe, a nawet drobnoplamiste w postaci „plastra miodu”. Najczęściej występują one w środkowych i górnych polach płucnych. Czasem zmianom tym towarzyszą radiologiczne objawy rozedmy. W zaawansowanym etapie choroby w badaniach radiologicznych klatki piersiowej dominują cechy rozlanego włóknienia płuc [2, 4, 5]. Szczególna rola w diagnostyce obrazowej ZAZPP przypada tomografii komputerowej płuc wykonanej techniką wysokiej rozdzielczości (*high-resolution computed tomography* – HRCT). Pozwala ona nie tylko na rozpoznanie dyskretnych, nieuchwytnych w standardowym badaniu radiologicznym zmian

w mięszu płucnym, lecz także umożliwia identyfikację niezależnych radiologicznych czynników ryzyka zgonu w przewlekłej postaci ZAZPP (obszary „plastra miodu” z obecnością rozstrzeni oskrzeli z pociągania) [2].

Badania laboratoryjne

Nie istnieją badania laboratoryjne, których wyniki pozwalają na pewne rozpoznanie ZAZPP. Nadal powszechne jest przekonanie o istotnym znaczeniu obecności precypityn w surowicy jako biomarkera ZAZPP. Precypityny są biomarkerem tylko i wyłącznie ekspozycji, a nie choroby. Obecność precypityn jest zatem jedynie istotnym elementem wspomagającym rozpoznanie ZAZPP, ale w żadnym razie nie przesądza o takiej diagnozie. Precypityny wykrywa się w surowicy 3–30% zdrowych rolników i aż u 50% zdrowych hodowców gołębi. Obecność precypityn w surowicy nie ma również znaczenia rokowniczego dla dalszego przebiegu choroby i prognozowania co do jej rozwoju u zdrowych osób.

We krwi obwodowej osób z ostrą postacią ZAZPP obserwuje się umiarkowaną leukocytozę, ze wzrostem liczby neutrofilów i zmniejszoną liczbą limfocytów. Notuje się również podwyższone OB, wzrost stężenia immunoglobulin klasy IgG, IgA i IgM oraz białka C-reaktywnego, zarówno w postaci ostrej, jak i przewlekłej choroby. Niekiedy w surowicy osób z powtarzającymi się ostrymi atakami choroby obserwuje się wzrost stężenia enzymu konwertującego angiotensynę [4]. U części osób z ZAZPP występuje podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy [2].

Badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych

U chorych na ZAZPP w czasie ostrego ataku choroby wzrasta odsetek granulocytów obojętnochłonnych w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (*broncho-alveolar lavage fluid* – BALF). Tego typu zmiany utrzymują się do 48 godzin po inhalacji antygeny. Równocześnie od ok. 12. godziny od narażenia odnotowuje się wzrost liczby i odsetka limfocytów na korzyść limfocytów CD8+. Niektórzy autorzy podają, że wzrost liczby limfocytów w BALF może utrzymywać się nawet do 3 lat od momentu ustąpienia objawów klinicznych i przerwania ekspozycji na pył organiczny.

Limfocytoza w BALF, obecna we wszystkich postaciach klinicznych ZAZPP, podobnie jak dodatni wynik oznaczenia precypityn w surowicy nie jest wskaźnikiem swoistym dla tego schorzenia. Występuje w wielu chorobach i stwierdzana jest także

u osób zdrowych ekspozowanych na materiał organiczny [4, 5].

Badanie histopatologiczne

Badanie histopatologiczne może być pomocne przy ustaleniu rozpoznania ZAZPP, jednak zmiany obserwowane w tej jednostce chorobowej nie są patognomiczne. Według Coleman i Colby w ZAZPP obserwuje się charakterystyczną triadę zmian histopatologicznych: nacieki limfocytarne-plazmocytarne wzdłuż dolnych dróg oddechowych i w mięszu płucnym oraz pojedyncze, nieulegające martwicy ziarniniaki w mięszu płucnym, ścianach pęcherzyków płucnych i oskrzelików. Proces zapalny nigdy nie dotyczy tu ścian naczyń [3].

Próby prowokacyjne

Inhalacyjne próby prowokacyjne w ZAZPP mają na celu identyfikację nieznaną dotychczas antygenów, a także służą potwierdzeniu rozpoznania. Należy pamiętać, że mogą one zaostrzyć stan kliniczny chorego i wpłynąć na przebieg ZAZPP, zatem nie powinny być rutynowo przeprowadzane w diagnostyce tej choroby, ale głównie dla potrzeb orzeczniczych oraz w przypadku wątpliwości co do ostatecznego rozpoznania.

Rzeczywista wartość prób skórnych z antygenami w diagnostyce ZAZPP nie znalazła dotychczas zadowalającego potwierdzenia [2].

Rozpoznanie

Zewnątrzpochodne alergiczne zapalenia pęcherzyków płucnych rozpoznaje się na podstawie dokładnej analizy informacji dotyczących narażenia pacjenta w miejscu zamieszkania i w środowisku zawodowym, danych klinicznych oraz wyników badań dodatkowych. Na poziomie lekarza pierwszego kontaktu pierwszorzędne znaczenie ma zebranie informacji dotyczących ekspozycji na potencjalny czynnik sprawczy. Niezwykle istotne są współpraca pacjenta i jego edukacja. Zaobserwowanie koincydencji (szczególnie powtarzanej) narażenia na czynnik etiologiczny ZAZPP z objawami klinicznymi (tożsamymi z infekcją układu oddechowego) pojawiającymi się kilka godzin później jest bardzo istotne dla rozpoznania postaci ostrej ZAZPP i pełnego wyleczenia chorego. Identyfikacja czynników etiologicznych ZAZPP w środowisku chorego z astmą i zmianami śródmiąższowymi w obrazie radiologicznym płuc może w sposób radykalny wpłynąć na ustalenie trafego rozpoznania i właściwy przebieg dalszego postępowania terapeutycznego.

Postać ostrą ZAZPP można rozpoznać z dużym prawdopodobieństwem, gdy:

- stwierdzono ekspozycję na znany czynnik etiologiczny,
- w surowicy wykryto precypityny przeciwko temu czynnikowi,
- występują nawracające epizody dolegliwości,
- dolegliwości pojawiają się 4–8 godzin po narażeniu,
- w badaniu fizykalnym stwierdza się trzeszczenia wdechowe,
- występuje utrata masy ciała.

Dotychczas nie ustalono wiarygodnych kryteriów rozpoznania podostrej i przewlekłej postaci ZAZPP [2].

Postępowanie terapeutyczne

Obok terapii farmakologicznej (głównie glikokortykoidów systemowych stosowanych wg powszechnie dostępnych standardów dla ZAZPP) bardzo istotną rolę odgrywa identyfikacja źródeł ekspozycji i ich unikanie. Współpraca pacjenta jest bezcenna. Pacjent powinien pełnić funkcję „detektywa”, co jest możliwe tylko w przypadku, gdy jest odpowiednio wyedukowany. Jeżeli ekspozycja jest nieunikniona, należy zastosować środki ochrony osobistej dróg oddechowych (certyfikowane maski) [2, 4, 5].

Diagnostyka różnicowa

Zewnątrzpochodne alergiczne zapalenia pęcherzyków płucnych wymagają różnicowania głównie z śródmiąższowymi zapaleniami płuc, samoistnym włóknieniem płuc, sarkoidozą, berylozą i zespołem toksycznym wywołanym ekspozycją na pył organiczny. Na poziomie lekarza pierwszego kontaktu największą trudność sprawia różnicowanie ze śródmiąższowymi zapaleniami płuc, a w przypadku obecności zaburzeń obturacyjnych – z astmą i jej zaostrzeniami [2–5].

Podsumowanie

Zewnątrzpochodne alergiczne zapalenia pęcherzyków płucnych to grupa chorób o niejednolitej etiologii. Rozpoznaje się je na podstawie bardzo szczegółowej analizy wywiadu lekarskiego z uwzględnieniem potencjalnych źródeł ekspozycji na czynniki etiologiczne w miejscu zamieszkania i w środowisku zawodowym, obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych i obrazu radiologicznego płuc. Żaden z powyższych elementów rozważany indywidualnie nie przesądza o diagnozie. Nadal zbyt dużą wagę w diagnostyce ZAZPP przywiązuje się do obecności zmian w obrazie radiologicznym płuc i precypityn w surowicy. Zaburzenia obturacyjne obecne u znacznego odsetka chorych na ZAZPP oraz współwystępowanie ZAZPP

i astmy sprzyjają błędnym lub niepełnym rozpoznaniom. Tylko wcześnie postawiona, trafna diagnoza i przerwanie narażenia na czynnik sprawczy umożliwiają uzyskanie remisji choroby bez upośledzenia sprawności układu oddechowego. Najważniejszą rolę odgrywa w tym procesie lekarz pierwszego kontaktu, ponieważ jedynie przeprowadzenie bardzo dokładnego wywiadu lekarskiego pozwala na wczesne rozpoznanie ZAZPP.

Piśmiennictwo

1. Łukaszyk M, Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A. Czym jest astma ciężka/trudna – definicje. *Alergia Astma Immunologia* 2013; 18: 69-70.
2. Bernstein DI. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. W: *Astma. Choroby współistniejące i współchorobowości*. Tom 1. Lockett RF, Ledford DK (red.). Tłumaczenie: Przybyłowski T. ITEM Publishing, Warszawa 2016.
3. Pałczyński C, Cullinan P. Extrinsic allergic alevolitis. W: *Information notices on occupational diseaases: a guide*

to diagnosis. Wyd. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg 2009.

4. Krakowiak A, Pałczyński C. Zewnętrzne zapalenie pęcherzyków płucnych. W: *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Fal A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
5. Cormier Y, Lacasse Y. Hypersensitivity pneumonitis and organic dust toxic syndrome. W: *Asthma in the workplace*. 4th ed. Malo J-L, Chan-Yeung M, Bernstein DI (red.). CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York 2013.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
ul. Kopcińskiego 22
90-153 Łódź
tel.: +48 426 776 950
faks: +48 426 781 176
e-mail: kancelaria@barlicki.internetdsl.pl