

PNEUMONITA DE HIPERSENSIBILITATE – ÎNTRE DOVEZI ȘI INCERTITUDINI

Diana CALARAȘ - dr. șt. med., asist. univ.

Disciplina de Pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină internă,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Tel.: 069020415, diana.calaras@usmf.md.

Rezumat. Încă relativ recent, pneumonita de hipersensibilitate (PH) era considerată o pneumopatie interstițială difuză (PID) rară, însă în ultimii ani, grație tehnicilor imagistice, ponderea acestei nozologii este în creștere. Datorită discordanțelor în definiție și în criterii diagnostice, PH rămâne o provocare în plan diagnostic și de conduită. În această revistă de literatură sunt sumarizate rezultatele studiilor existente precum și opiniile experților în domeniu.

Cuvinte-cheie: HRCT, morfologie, granuloame, hipersensibilitate

Summary. Hypersensitivity pneumonitis - between evidence and uncertainties

Previously, hypersensitivity pneumonia was considered a rare interstitial lung disease, but in recent years due to imaging techniques, it gained an increasing incidence. Due to disagreements in the definition, imprecise diagnostic criteria and unpredictable clinical behavior, it remains a diagnostic challenge and a management dilemma. In this review, the data and results of existing studies as well as expert's opinions are summarized.

Key-words: HRCT, morphology, granuloma, hypersensitivity

Резюме. Эзогенный аллергический пневмонит – проблемы диагностики и лечения

Еще относительно недавно экзогенный аллергический пневмонит считался редкой диффузной интерстициальной патологией, но в последние годы благодаря лучевой диагностике заболеваемость постоянно увеличивается. Из-за разногласий в определении и диагностических критериях и непредсказуемого клинического течения, экзогенный аллергический пневмонит остается постоянной дилеммой в плане диагностики и ведении пациентов. В данном обзоре литературы представлены как результаты существующих исследований, так и мнения экспертов в этой области.

Ключевые слова: HRCT, морфология, гранулема, гиперчувствительность.

Anterior, pneumonita prin hipersensibilizare (PH) era considerată o pneumopatie interstițială difuză (PID) rară, însă, în ultimii ani, datorită tehnicilor imagistice, a devenit una din entitățile cu incidență sporită. Datorită discordanțelor în definiție, criteriilor diagnostice imprecise, precum și datorită evoluției imprevizibile PH rămâne o provocare în plan diagnostic și de conduită.

Definiție

Nu există o definiție unanim acceptată a pneumonitei de hipersensibilitate [5]. Cu toate acestea s-a ajuns la un consens în privința trăsăturilor caracteristice acestei patologii: este o pneumopatie interstițială difuză caracterizată de o inflamație granulomatoasă a parenchimului pulmonar în special a alveolelor, bronhiolilor terminale și interstițiului pulmonar, ce apare la indivizii sensibilizați, ca un răspuns exagerat secundar inhalării repetitive a antigenilor organici, însoțită sau nu de manifestări sistemice (ex. febră și scădere ponderală). Este, în esență, o reacție de hipersensibilitate de tip întârziat [4]. De menționat că majoritatea persoanelor expuse la aceleași alergene dezvoltă un răspuns imun antigen-specific ce se limi-

tează doar la prezența în ser a IgG specifici și, eventual, limfocitoză alveolară, dar care nu fac boala[1].

Epidemiologie

În general, PH este calificată ca o patologie rară, cu incidența ce variază între 0,3 și 0,9 la 100 000 populație [9, 19]. Însă, în cadrul studiilor ce analizează cazurile de PID cu debut recent, diagnosticul de PH a fost stabilit în cadrul discuțiilor multidisciplinare la circa o jumătate dintre subiecții cu PID recent[18]. Aceste rezultate subliniază importanța vigilenței diagnostice sporite pentru PH la pacienții cu PID.

Există dificultăți în estimarea exactă a incidenței, prevalenței și mortalității prin PH din cauza lipsei unei definiții unanim acceptate a acestei entități, dar nici criteriile diagnostice nu sunt prea clare. Majoritatea studiilor epidemiologice includ pacienți cu forme acute de PH, sau cu forme severe, și în conformitate cu un spectru îngust de criterii clasice, ceea ce ca rezultat a dus la omiterea cazurilor de PH calificate ca fibroză pulmonară idiopatică (FPI), pneumonită interstițială nespecifică (NSIP), pneumonita organizantă criptogenică (COP), dar și a cazurilor cu simptome ușoare. Astfel, incidența și prevalența exactă a PH rămâne necunoscută în populația generală, acestea

Tabelul 1.

Agenții etiologici ai pneumonitei de hipersensibilitate

Boala	Antigenul	Sursa
Bacterii și fungi		
Plămânul de fermier	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	Fân sau grâu mucegăit, siloz
Plămânul de umidificator	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Th. sacchari</i> , <i>Th. candidus</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	Sistemele de ventilație contaminate, rezervoarele de apă
Bagasoză	<i>Th. vulgaris</i>	Melasa din trestia de zahăr mucegăită
Plămânul crescătorului de ciuperci	<i>Th. sacchari</i>	Compost de ciuperci mucegăit
Suberoză	<i>Th. viridis</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>Penicillium frequentans</i> , <i>Penicillium glabrum</i>	Plută mucegăită
Plămânul de detergent	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>enzime</i>	Detergenți (procesare sau utilizare)
Plămânul lucrătorului cu malț	<i>Asp. fumigatus</i> , <i>Asp. clavatus</i>	Orz mucegăit
Plămânul lucrătorului cu coaja de arțar	<i>Cryptostroma corticale</i>	Coaja de arțar mucegăită
Spălarea brânzei	<i>Penicillium casei</i> , <i>Asp. clavatus</i>	Brânza mucegăită
Plămânul lucrătorului în lemn	<i>Alternaria spp.</i> , <i>praful de lemn</i> , <i>Rhizopus spp.</i> , <i>Mucor spp.</i>	Praf de stejar, cedru, mahon, pin și de molid, dispozitivele de tăiere contaminate
Plămânul lucrătorului în lemn de esență tare	<i>Paecilomyces</i>	Lemnul uscat în cuptoare
Plămânul de saună	<i>Aureobasidium spp.</i> , <i>other sources</i>	Apa contaminată
PH familială	<i>B. subtilis</i>	Praful de lemn contaminat din pereți
Plămânul lucrătorului cu compost	<i>Th. vulgaris</i> , <i>Aspergillus</i>	Compostul
Plămânul de jacuzzi	<i>Mycobacterium avium complex</i>	Aburii contaminați, mucegaiul de pe tavan
Plămânul vinificatorului/viticul-torului	<i>Botrytis cinerea</i>	Struguri mucegăiți
Plămânul pădurarului	<i>Penicillium spp.</i>	Stejarul și arțarul
Plămânul deținătorului de acoperiș din paie	<i>Saccharomonospora viridis</i>	Paiele și frunzele uscate
Plămânul crescătorului de tutun	<i>Aspergillus spp.</i>	Planta de tutun
Plămânul manipulatorului cartofilor	<i>Thermophilic actinomycetes</i> , <i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i> , <i>Aspergillus spp.</i>	Mucegai pe cartofi
Plămânul prelucrătorului de metale	<i>Mycobacterium immunogenum</i> ; <i>Pseudomonas fluorescens</i>	Contaminarea lichidelor de prelucrare a metalelor
Plămânul perdelei de duș	<i>Phoma violacea</i>	Perdeaua de duș mucegăită
Proteine de origine animalieră		
Boala crescătorului de păsări	Dejecții și pene	Papagali, porumbei, găini, curcani
Boala crescătorului de pești	Hrana peștilor	Praful hranei peștilor
Plămânul cojocarului	Praf de blană de animale	Piele, blană
Proteine de insecte		
Plămânul morarului	Gărgărița de grâu	Grâu contaminat

Tabelul 2.

Clasificarea propusă a pneumonitei de hipersensibilitate

	Evoluția clinică	Pattern-uri tipice HRCT	Pattern-uri histopatologice
PH acută: simptomele cu durată de câteva săptămâni sau luni (< 6 luni - cca.24 săptămâni)	• Reversibilă în majoritatea cazurilor • Este posibilă rezolvarea completă • Simptomele legate de expunere/i la antigenul PH, care se pot rezolva complet după evitarea acestuia (frecvent în cazul PH ocupațional)	Opacități tip sticlă mată, noduli centrilobulari prost delimitați, atenuare mozaică, <i>air-trapping</i> sau mai rar consolidare cu predominanță în câmpurile pulmonare medii și inferioare	PH inflamatorie (celulară) • Infiltrate limfoplasmocitare/mononucleare (macrofage) • Infiltrate limfocitare bronhiolocentrice/ peribronhiolare • Granuloame prost organizate • Celule gigante multinucleate • Aspect asemănător NSIP-celular
PH cronică: durată simptomelor peste 6 luni sau până la 24 săptămâni	• Anumite leziuni potențial reversibile • Risc de progresare	Fibroză, fibroză peribronhovasculară, “fagure de miere”, atenuare mozaică, <i>air-trapping</i> , noduli centrilobulari, cu predominanță în lobul superior și mediu, cu respectarea bazelor	PH fibrotică • UIP-like • NSIP fibrotic like • Fibroză bronhiolocentrică • Neclasificabilă • Semne histopatologice de PH inflamatorie pot fi prezente pe un fundal de fibroză

prezentându-se cu variații de la țară la țară, în funcție de industrie, de tehnologiile agricole, de climă și de stilul de viață.

PH apare la indivizii cu susceptibilitate genetică ce dezvoltă o reacție de hipersensibilitate provocată de expunerea la antigene, care poate surveni secundar expunerii profesionale, domiciliare sau recreaționale. Se stipulează că printre agenții sensibilizanti poate fi incriminat nu un singur antigen, ci mai probabil un mix de antigene, acesta determinând și evoluția bolii [20]. Studiile arată, însă, că identificarea agentului sensibilizant poate fi o adevărată provocare, și se soldează cu succes în doar cca 40% [3].

Etiologie

Particulele inhalate capabile să ajungă până la alveole sau bronhiolele terminale au ca regulă sub 5 micrometri în diametru, sunt în majoritatea cazurilor de natură organică și pot fi fungi, bacterii, proteine de origine animalieră sau mai rar, compuși chimici cu masa moleculară mică [16] (tabelul 1).

Clasificare

Divizarea clinică a PH în formele acută, subacută și cronică ce se vehiculează de cca. 3 decenii, actualmente este considerată depășită și lipsită de valoare prognostică [3]. Din cauza dificultăților de stratificare a pacienților în context clinic în aceste categorii, în special în PH subacută [13], în 2017 a fost propusă o divizare a PH în două categorii în baza criteriilor clinice, radiologice și morfologice [21]: PH acută/inflamatorie și cronică/fibrotizantă (tabelul 2).

PH acută/inflamatorie (durata simptomelor, de obicei, 6 luni sau 24 săptămâni) este frecvent reversibilă și are *pattern*-uri radiologice și histopatologice caracteristice (tabelul 2). Prezența semnelor HRCT sau histologice ce ar sugera fibroza definește PH fibrotică cronică și reflectă o evoluție îndelungată sau repetitivă a PH acute pe parcursul mai multor luni, de regulă peste 6 luni sau cca 24 săptămâni [12].

Uneori, PH se poate prezenta inițial clinic ca o boală acută, dar radiologic și/sau histopatologic se prezintă cu semne combinate de modificări inflamatorii cu cele cronice, și pot avea exacerbări intermitente. Unii pacienți pot manifesta un declin acut al funcției respiratorii în cursul evoluției PH cronice, similare cu exacerbarea la pacienții cu FPI și aceasta poate fi modalitatea în care boala poate să se prezinte la debut.

Pacienții cu semne certe de PH fără vreo sursă identificabilă de sensibilizare au tendința de a dezvoltă o evoluție cronică similară cu cea din FPI.

Evoluția bolii este foarte variabilă și este dependentă de tipul clinic și radiologic inițial, precum și de *pattern*-ul evolutiv (tabelul 2). Pacienții cu forma acută a PH care evită expunerea la antigenul incriminat pot avea un prognostic excelent, uneori cu recuperare completă. O parte din pacienții cu PH cronică la fel pot avea o recuperare parțială a funcției pulmonare, însă la unii indivizi boala are tendința de a progresa în pofida evitării alergenului și tratamentului.

În general, pronosticul pacienților cu PH este mai bun decât a pacienților cu FPI, chiar și în cazul paci-

enţilor cu PH cronică. Cu toate acestea, în grupul cu evoluţie cronică progresivă, media supravieţuirii este de doar 7 ani [22].

Patogenie

Majoritatea indivizilor expuşi la antigene dezvoltă toleranţă imunologică, şi inhalarea antigenelor poate rezulta în maximum într-o creştere locală a limfocitelor fără consecinţe clinice. Coexistenţa factorilor genetici şi de mediu provoacă dezvoltarea unei reacţii imune exagerate ce rezultă în inflamaţie pulmonară marcată. Inflamaţia granulomatoasă necesită expresia citokinelor eliberate de Th1, IL-12 şi INF- γ , precum şi un răspuns dendritic mediat TLR-9, care se presupune că ar promova schimbarea răspunsului imun de pe calea Th1 şi preîntâmpină schimbarea răspunsului imun de pe calea Th2 în timpul dezvoltării răspunsului imun adaptiv. Consecutiv, în prezenţa unei expunerii repetate sau prelungite sau predispoziţiei genetice au loc modificări imunopatologice critice în microambianţa pulmonară cu activarea populaţiei ce induce expansiunea şi activarea populaţiei de fibroblaşti şi acumularea matricei extracelulare.

Factorii de mediu

Majoritatea pacienţilor cu PH acută raportează simptome iniţiale sugestive pentru o infecţie respiratorie virală, şi la mulţi dintre ei au fost identificate virusuri respiratorii în tractul respirator inferior. Într-un studiu pe modele murine, şoarecii infectaţi cu virus paragripal dezvoltă un răspuns inflamator exagerat la antigenele PH care persistă până la 30 săptămâni după infecţia virală [2].

PH este mai rar întâlnită la fumători decât la nefumătorii expuşi antigenelor în aceeaşi măsură. Mai mult ca atât, atunci când sunt expuşi unui mediu cu o concentraţie înaltă de alergene, fumătorii demonstrează nivele mai scăzute de IgG la antigenul incriminat [15]. Nu se cunoaşte exact mecanismul prin care fumatul protejează de PH, însă studiile experimentale atribuie acest efect nicotinei. Este cunoscut faptul că fumatul inhibă fagocitoza macrofagelor alveolare, de asemenea inhibă capacitatea lor de a produce IL-1 şi TNF- α . La modul general, fumatul supresează activitatea macrofagelor şi limfocitelor, astfel prevenind dezvoltarea unei reacţii exagerate necesare să dezvolte PH [15]. Cu toate acestea, expunerile de scurtă durată la fumat se asociază cu un grad redus de inflamaţie şi de proliferare limfocitară, pe când expunerile îndelungate potenţează inflamaţia pulmonară şi fibroza [6]. Astfel încât, la fumătorii care dezvoltă PH, ratele de supravieţuire la 10 ani sunt semnificativ mai reduse decât la nefumători, fumătorii dezvoltând o evoluţie cronică cu multe recurenţe.

Toleranţa imunologică – factor protectiv

Mulţi indivizi expuşi dezvoltă o alveolită limfocitară uşoară, dar rămân asimptomatici, ceea ce sugerează dezvoltarea unei toleranţe la antigenele PH [15]. Deşi mecanismele prin care apare toleranţa imunologică sunt neclare, se incriminează o populaţie de limfocite CD4+ reglatoare (T_{reg}) că ar avea un rol crucial în menţinerea echilibrului dintre leziunea tisulară şi efectul protectiv a răspunsului imun. Celulele T_{reg} funcţionează ca supresori ai răspunsului imun mediat Th1şi Th2, astfel încât includerea acestor celule previne un răspuns autoimun exagerat. La pacienţii cu PH, însă, aceste celule nu erau capabile să supreseze proliferarea de limfocite T [7].

Aspecte morfologice

Pacienţii cu PH acută rar sunt subiecţii unei biopsii pulmonare. Într-o serie de cazuri de PH acută, aspectul morfologic era dominat de inflamaţie peribronhiolară, conglomerate de histiocite prost organizate, infiltrat inflamator interstiţial neutrofilic şi depuneri de fibrină [8]. În unele cazuri, depozitele de fibrină erau importante, conferind aspectul de pneumonită organizantă.

PH subacută, este caracterizată de o pneumonită interstiţială granulomatoasă bronhiolocentrică. Inflamaţia este predominant limfocitară cu puţine plasmocite şi histiocite, şi doar ocazional pot fi prezente eozinofilele şi neutrofilele [14]. De obicei, granuloamele sunt mici, fără necroză, prost formate şi aranjate dispersat. Granuloamele bine formate sunt mai degrabă o excepţie. Hiperplazia limfocitară sub formă de agregate limfocitare peribronhiolare este prezentă în majoritatea cazurilor. Celulele polinucleate izolate ce conţin diferite incluziuni citoplasmice pot fi văzute frecvent. În cca 30% cazuri de biopsie pulmonară la pacienţi cu PH, totuşi nu vor fi găsite granuloame [17].

PH cronică se prezintă morfologic cu modificări determinate de fibroză şi distorsionare arhitectonică suprapusă pe modificări subacute. *Pattern*-urile morfologice posibile în PH cronică sunt UIP, NSIP, OP sau de fibroză interstiţială centrată pe bronhiole. *Pattern*-ul UIP include „fagure de miere” subpleural şi focare de fibroblaşti. Uneori în piesele biptate pot lipsi modificările din PH subacută şi nu poate fi diferenţiată de UIP idiopatică. Trăsăturile compatibile cu PH sunt inflamaţie accentuată bronhiolocentric, fibroză peribronşică, hiperplazia epitelului bronşiolelor sau celule gigante polinucleate ce frecvent conţin cristale de colesterol [14].

Deşi modificările histologice asociate PH au o distribuţie relativ uniformă, mai rar, însă, biopsiile pulmonare se pot prezenta ca sugestive pentru PH în-

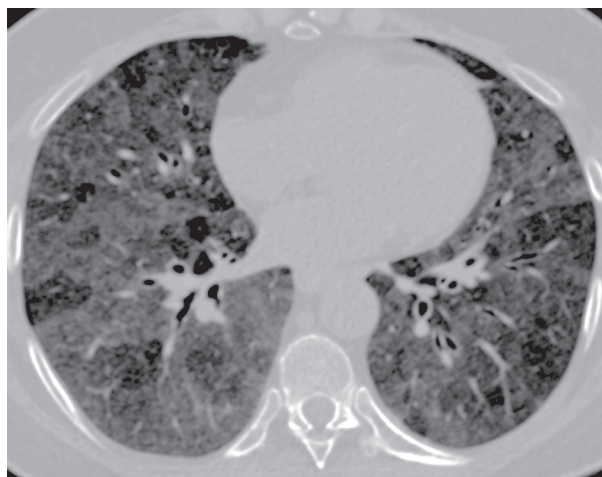


Fig. 1. *Pneumonita de hipersensibilitate acută* la o femeie de 63 ani cu un istoric recent de dispnee marcată, tuse seacă, febră și mialgii. Radiografia la debut are un aspect cvasinormal. Aspectul HRCT este dominat de opacități în sticlă mată cu distribuție mozaică. LBA atesta 50% limfocite, iar testele funcționale - un sindrom restrictiv cu FVC 67%, FEV1 – 74%, FEV1/FVC – 92, RV- 132%, TLC – 89%, DLCO – 48%.

tr-o piesă morfologică și pentru UIP, de exemplu, în altă piesă. Aceste observații sugerează necesitatea de prelevare a materialului biptic din 2 lobi diferiți.

Manifestările clinice

În episoadele acute, simptomele pot debuta după cca 6-8 ore de expunere importantă și se pot remite la 24-48 ore de la discontinuarea expunerii. Astfel de pacienți tipic prezintă simptome la sfârșitul zilei de muncă și se ameliorează în weekend. PH acută, care de regulă apare în rezultatul unei expuneri intense la alergenul incriminat, este caracterizată de simptome pseudogripale (de ex.: frisoane, febră, transpirații, mialgii și cefălee) care apar după câteva ore de la expunere și pot dura câteva ore sau zile. Simptomele pulmonare frecvente sunt tusea, opresiunea toracică și dispneea. Auscultativ pot fi decelate crepitații fine. Un semn caracteristic al PH la auscultația pulmonară reprezintă un sunet scurt, izolat, la sfârșitul inspirului, similar sibilantelor și care reflectă implicarea bronși-olelor. PH acută este determinată de un *pattern* ventilator restrictiv, însă uneori poate fi și obstructiv. În general, forma acută este intermitentă, nu progresează și tinde să se amelioreze dacă expunerea la antigenul incriminat este întreruptă [17].

PH subacută rezultă în urma expunerii prelungite la antigene în concentrație redusă, și se caracterizează de un debut insidios cu tuse, dispnee, fatigabilitate și pierdere ponderală care apar pe parcursul a câtorva săptămâni sau luni. Testele funcționale în general atestă un sindrom restrictiv sau mixt asociat cu scăderea capacității de difuziune a gazelor. Ca și pentru alte PID-uri, rolul testelor funcționale este de a evalua severitatea bolii la debut, evoluția în timp și răspunsul la tratament. Un episod de PH subacută nerecunoscut și netratat poate progresa spre forma cronică.

PH cronică nu are un tablou clinic atât de evident, temporal dependent de expunere. Aici expunerea este mai îndelungată, la cantități mici de alergene, adesea

nedetectabile. PH cronică are un debut insidios pe parcursul a câtorva luni sau ani, cu tuse, dispnee de efort, fatigabilitate și pierdere ponderală. Înlăturarea agentului incriminat la această etapă a bolii ar putea rezulta doar într-o ameliorare parțială, iar tratamentul steroidian este ca regulă necesar. Hipocratismul digital apare frecvent în boală avansată. PH cronică se poate asocia cu fibroză pulmonară și HTP, asociate cu mortalitate sporită [11]. Datorită prezentării insidioase și absenței episoadelor acute, formele cronice ce progresează spre fibroză ireversibilă pot fi confundate cu alte PID-uri, în special FPI.

Repere radiologice

Modificările la radiografia toracică în PH sunt nespecifice, în mare parte reprezentate de sindromul interstițial. Cu toate acestea, este de reținut faptul că la circa 20% din pacienții cu PH, radiografia va fi normală. Din acest motiv, dar și datorită posibilității de a vizualiza exact caracterul leziunilor pulmonare, se va recurge la HRCT.

În PH acută tabloul HRCT este dominat de sticlă mată și consolidări într-un *pattern* care cu greu poate fi diferențiat de SDRA sau edem pulmonar cardiogen. Morfologic acest tablou se traduce prin infiltratul neutrofilic și eozinofilic. Deoarece clinic, de regulă, acest stadiu al bolii este de o severitate redusă și are caracter autolimitant, expunerile repetate, ca regulă, evoluează spre faza subacută. În aceste faze (acută și subacută) tabloul radiologic este dominat de opacități în „sticlă mată” cu o distribuție preponderent în câmpurile pulmonare medii și inferioare (figura 1).

Manifestările radiografice clasice ale PH subacute sunt determinate de nodulii centrilobulari moi, prost delimitați, în asociere cu zone de *atenuare mozaică*,

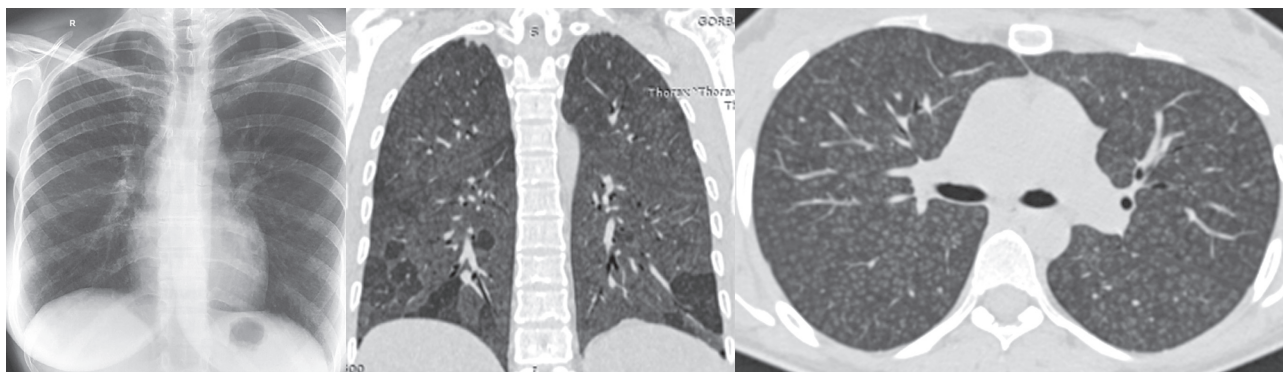


Fig. 2. *Pneumonita de hipersensibilitate subacută* la o femeie de 30 ani ce s-a prezentat cu dispnee marcată (mMRC3), tuse seacă și subfebrilitate, simptome ce au debutat insidios cu cca 2 luni înainte de adresare. Radiografia toracică prezintă opacități nodulare discrete de caracter interstițial bilateral, iar la HRCT poate fi vizualizat *patternul* nodular, difuz, cu noduli centrilobulari moi, prost delimitați, distribuiți uniform craniocaudal și atenuare mozaică preponderent în lobii inferiori ce delimitează zonele de *air-trapping*. Lavajul bronhoalveolar a identificat un profil celular predominant limfocitar (limfocite-48%), iar funcțional s-a prezentat cu un sindrom restrictiv marcat cu FEV1 -80%, FVC- 70%, FEV1/FVC – 98%, VR-84%, TLC=64%) și un DLCO redus sever la 29%. Anamnestical de expuneri a identificat expunere la mușcagii, confirmat prin IgG pozitiv la *Aspergillus fumigatus*.

secundară obstrucției bronșiolare extinse, ce contribuie la apariția hipoperfuziei zonelor prost ventilate (șunt) (figura 2).

Air-trapping-ul (figura 2) este un semn ce poate fi găsit la cca 75% din pacienții cu PH. Reieșind din importanța *air-trapping*-ului în diagnosticarea PH, este necesară includerea HRCT de inspir/expir în protocolul de investigare a unui pacient cu suspecție de PH. Totodată, atenuarea mozaică nu este un semn exclusiv al PH, și poate fi întâlnit și în bronșiolită, bronșiectazii sau astm bronșic, sau în hipertensiunea pulmonară post-trombembolică. În PH cronică, se pot vizualiza modificările fibrotice: îngroșarea septurilor, bronșiectazii de tracțiune și „fagure de miere”, care sunt distribuite în mod clasic peribronhovascular cu o predominanță apicală (figura 3), deși pot fi întâlnite leziuni în câmpul pulmonar inferior și cu distribuție periferică, asemănătoare cu cele din FPI [10]. Prezența și extinderea modificărilor fibrotice sunt de mare

interes clinic, dată fiind asocierea acestora cu mortalitate crescută la pacienții cu PH.

Un alt semn caracteristic pentru PH este aspectul de „tobă” (aliment din categoria mezeluri) ce constă dintr-o constelație de opacități în sticlă mată, *air-trapping* și zone de plămân normal ce alternează cu zonele afectate cu demarcație netă (figura 4).

Adenopatia mediastinală poate fi observată în toate tipurile de PH, în circa 30% cazuri și nu depășește 1-2 cm în diametru pe axul scurt.

Criterii de diagnostic

Stabilirea unui diagnostic de PH rămâne o provocare pe motiv că nu există un test diagnostic specific și de regulă diagnosticul se bazează pe suspiciunea clinică, pe recunoașterea anecedentelor de expunere la antigene, precum și pe o constelație de semne clinice, radiologice, de laborator și morfologice. Ca și în cazul FPI, pentru a facilita stabilirea diagnosticului

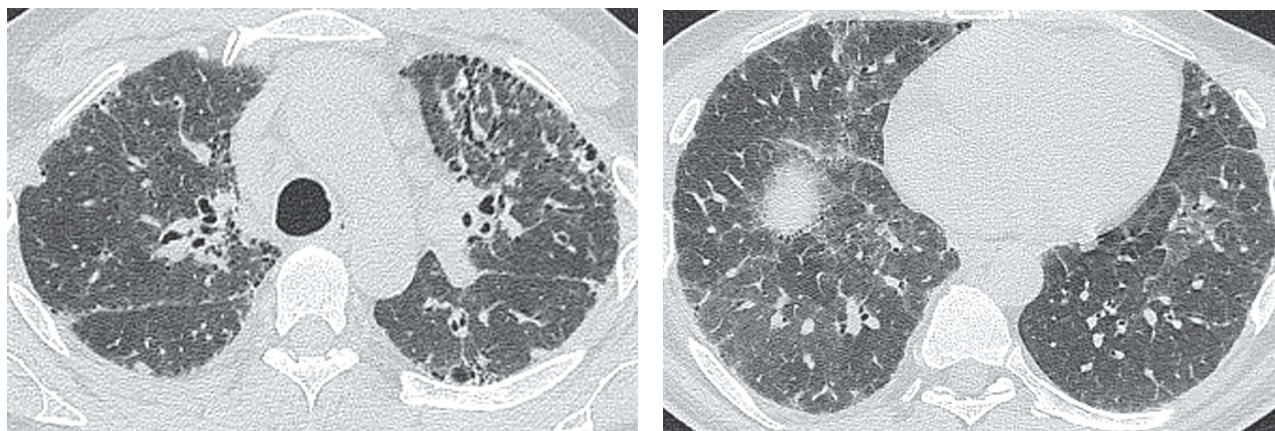


Fig. 3. *Pneumonită de hipersensibilitate cronică*. Sticlă mată, bronșiectazii de tracțiune și „fagure de miere” cu predominanță apicală - semne sugestive de fibroză ireversibilă.

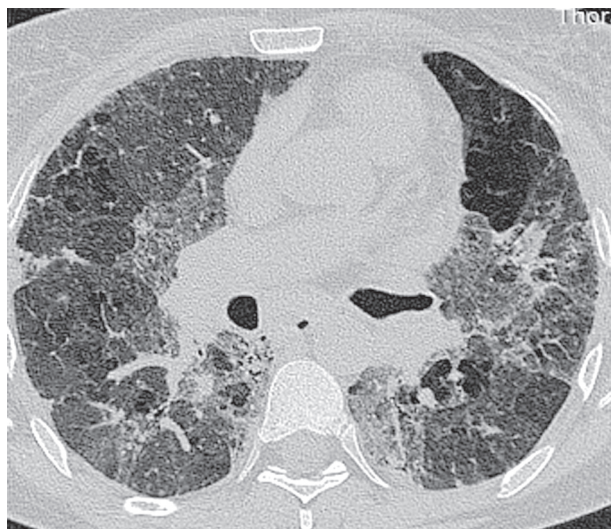


Fig. 4. Aspectul de “tobă” al plămânului în pneumonita de hipersensibilitate – secțiunea axială și reconstrucția frontală prezintă aspectul mozaic cu lobuli secundari bine delimitați, datorită a trei nivele diferite de atenuare reprezentând zone de plămân normal, opacități în sticlă mată și regiunile de plămân hiperinflat. Acest semn este înalt sigestiv de PH subacută sau cronică.

de PH sunt recomandate discuțiile multidisciplinare dintre clinician, imagist și morfolog.

În general, diagnosticul depinde de tabloul clinic și de tipul expunerii. Un anamnezic cu o expunere masivă și prezența sindromului pseudogripal cu ameliorarea substanțială la câteva ore /săptămâni poate fi de real folos pentru diagnosticarea PH acute. Opacitățile în sticlă mată mozaice precum și neutrofilia și limfocitoza în lavaj sunt indicii importante.

Diagnosticarea PH subacute/cornice este mai problematică. Astfel devine necesară abordarea în baza unui algoritm propus de *Vasakova și colegii*[21], prezentat în figura 5. Conform acestuia, orice caz ce se prezintă cu PID de etiologie neprecizată este supus LBA atât pentru a determina profilul celular dominant, cât și pentru a exclude infecțiile, în principal, *Mycobacteria tuberculosis* precum și micobacteriozele nontuberculoase (NTM). În această ordine de idei, infecția cu *Mycobacteria tuberculosis* exclude PH, iar culturile pozitive pentru micobacterioze ridică suspiciunea unei PH cauzate de NTM (vezi tabelul 1). Testele serologice la IgG specifice ar putea indica asupra legăturii dintre expunere și boală, dar pot să servească și în calitate de teste de screening în cazurile în care nu a putut fi identificat anamnezic vreun alergen la pacienții la care aspectul HRCT nu exclude PH. Deși în baza criteriilor propuse diagnosticul devine cert, opțiunea de a confirma diagnosticul prin examen histopatologic necesită o abordare individuală bazată pe necesitatea/insistența pacientului de a avea un diagnostic exact. Pentru pacienții din categoria PH probabilă și posibilă, care refuză biopsia pulmonară sau care au contraindicații sunt destinate testele de provocare inhalatorie, care trebuie efectu-

ate doar în centrele experimentate. Metoda de biopsiere a țesutului pulmonar este aleasă după analiza și discuția cu pacientul a riscurilor versus beneficii și va fi dependentă de capacitatea individuală de a tolera procedura, și de experiența locală de a efectua intervenția. Trebuie de reținut că un rezultat histopatologic neinformativ obținut prin biopsie transbronșică sau criobiopsie transbronșică nu exclude PH, însă o exclude o concluzie morfologică dintr-un specimen obținut prin biopsie chirurgicală ce relevă semne incompatibile cu PH.

Tratamentul

De primă intenție în tratamentul pneumonitei de hipersensibilitate este evitarea expunerii la alergenul incriminat prin toate măsurile posibile.

Corticosteroizii la moment sunt medicația de bază în tratamentul farmacologic. Nu există vreun consens în privința dozei și duratei tratamentului, deși o practică generală este inițierea tratamentului cu 0,5 mg/kg pentru câteva zile apoi doza se scade lent pe parcursul mai multor luni până la cea minim eficientă [21].

În forma cronică de PH cu o evoluție progresantă, se practică adăugarea agenților imunosupresori. Dintre aceștia, mai frecvent se recurge la tratamentul cu azatioprină sau micofenolat mofetil, cu referire la care, un studiu a evidențiat o ameliorare a DLCO și au permis scăderea dozei prednisolonului, ceea ce susține ideea de utilizare a acestor agenți în PH cronică progresantă. Deși este bine cunoscut efectul nociv al combinației de prednisolon și azatioprină la pacienții cu FPI, nu se cunoaște deocamdată dacă ar avea același efect și la pacienții cu PH cronică. Din aceste considerente, la pacienții diagnosticați cu PH

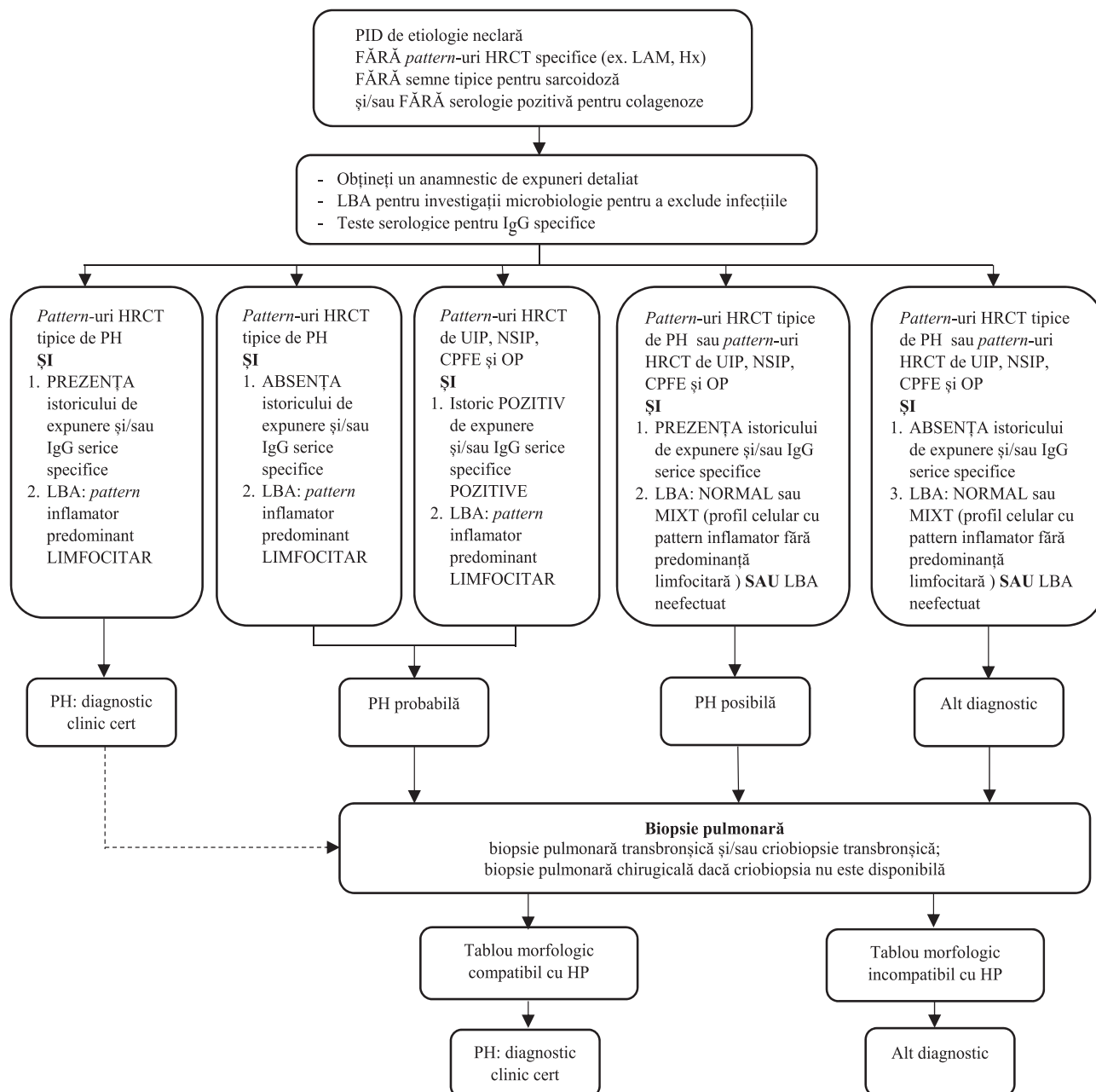


Fig. 5. Algoritm de diagnostic a PH. Legendă: LBA – lavaj bronhoalveolar, HRCT – computer tomografie de rezoluție înaltă, UIP – pneumonita interstițială comună, NSIP – pneumonita interstițială nespecifică, CPFE – fibroză pulmonară asociată cu emfizem, OP – pneumonită organizantă, LAM- limfangioleiomiomatoză, Hx – histiocitoza X

cronică cu un pattern de tip UIP se va evita această combinație [21].

Tratamentul antifibrotic ar putea fi o opțiune rezonabilă pentru pacienții cu PH cronică, în special pentru cei cu pattern UIP, iar la moment sunt în derulare studii ce evaluează eficiența pirfenidonei și a nintedanibului la acești pacienți.

Evident, subiecții cu patologie progresantă trebuie evaluați cât mai devreme în plan de transplant pulmonar, deoarece ei au o medie excelentă a supraviețuirii post-transplant și comparativ cu pacienții cu FPI, au și un risc redus de deces.

Bibliografie:

1. Cormier Y., Letourneau L., Racine G. *Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up.* Eur Respir J. 2004, 23(4), p. 523-5. ISBN 0903-1936.
2. Cormier Y. et al. *Long-term viral enhancement of lung response to Saccharopolyspora rectivirgula.* Am J Respir Crit Care Med. 1994, 149(2 Pt 1), p. 490-4. ISBN 1073-449X.
3. Fernandez Perez E.R., Swigris J.J., Forssen A.V., Tourin O., Solomon J.J., Huie T.J., Olson A.L., Brown K.K. *Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis.* Chest. 2013, 144, p. 1644-1651.

4. Fink J.N., Ortega H.G., Reynolds H.Y. et al. *Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis*. Am J Respir Crit Care Med. 2005, 171(7), p. 792-798.
5. Fink J.N. et al. *Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis*. Am J Respir Crit Care Med. 2005, 171(7), p. 792-8. ISBN 1073-449X.
6. Furuiye M. et al. *Effect of cigarette smoking on the development of murine chronic pigeon breeder's lung. The difference between a short-term and a long-term exposure*. J Med Dent Sci. 2007, 54(1), p. 87-95. ISBN 1342-8810.
7. Girard M., Israel-Assayag E., Cormier Y. *Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis*. Eur Respir J. 2011, 37(3), p. 632-9. ISBN 1399-3003.
8. Hariri L.P., Mino-Kenudson M., Shea B., Digumarthy S., Onozato M. et al. *Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis*. Hum Pathol. 2012, 43(5), p. 660-8. ISBN 1532-8392.
9. Hyldgaard C. et al. *A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark*. Respir Med. 2014, 108(5), p. 793-9. ISBN 1532-3064.
10. Jeong Y.J. et al. *Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary sarcoidosis: differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography*. Semin Ultrasound CT MR. 2014, 35(1), p. 47-58. ISBN 1558-5034.
11. Koschel D.S. et al. *Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis*. Lung. 2012, 190(3), p. 295-302. ISBN 1432-1750.
12. Kouranos V. et al. *Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Key Issues in Diagnosis and Management*. J Clin Med. 2017, 6(6). ISBN 2077-0383.
13. Lacasse Y. et al. *Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis*. Int Arch Allergy Immunol. 2009, 149(2), p. 161-6. ISBN 1423-0097.
14. Myers J.L. *Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management*. Mod Pathol. 2012, 25(1), p. S58-67. ISBN 1530-0285.
15. Selman M. *Interstitial lung disease*. Schwarz M., King T.E. Jr. Editor. People's Medical Publishing House, USA: Shelton, CT. 2011, p. 597-625.
16. Selman M., Pardo A., King T.E. JR. *Hypersensitivity Pneumonitis: Insights in Diagnosis and Pathobiology*. Am J Respir Crit Care Med. 2012, 186(4), p. 314-324.
17. Sharma O.P. *Hypersensitivity Pneumonitis. Clinical focus*. ed. O.P. Sharma. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2013, 177 p.
18. Singh S., Collins B.F., Sharma B.B., Joshi J.M., Talwar D., Katiyar S., Singh N., Ho L., Samaria J.K., Bhat-tacharya P. et al. *Interstitial lung disease in India: results of a prospective registry*. Am J Respir Crit Care Med. 2017, 195, p. 801-813.
19. Solaymani-Dodaran M., West J., Smith C., Hubbard R. *Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population*. QJM. 2007, 100, p. 233-237.
20. Sterclova M., Paulik M., Skibova J., Vasakova M. *Inhalation antigens sensitisation in Czech hypersensitivity pneumonitis patients*. Am J Respir Crit Care Med. 2016, 193, p. 6273.
21. Vasakova M. et al. *Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management*. Am J Respir Crit Care Med. 2017, 196(6), p. 680-689. ISBN 1535-4970.
22. Wang P. et al. *Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis*. CHEST. 152(3), p. 502-509. ISBN 0012-3692.