

Emne: Allergisk alveolitis	Dato: 18.3.2009	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Finn Rasmussen, Peter Plaschke, Ida Steffensen, David Shearson, Elisabeth Bendstrup	Dato for revision: 18.3.2011	Sider: 4

1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Synonym: Hypersensitivity pneumonitis; extrinsic allergisk alveolitis.

Allergisk alveolitis (AA) dækker over mange forskellige ætiologiske og kliniske præsentationer, hvor forekomsten syntes at variere betydeligt mellem regioner, klimazoner og landbrugspraksis. Patienter med AA har som regel har været udsat for inhalation af aerosoler/støv som f.eks. fuglestøv, dampe eller gasser, hvori de egentlige antigener befinder sig. Dette kan være bakterier, svampe, parasitter, dyre- eller plante proteinstoffer, organiske eller ikke-organiske kemikalier. En undtagelse er den medikamentelle allergisk alveolitis hvor der som regel ikke er tale om et luftbærent antigen men snarere at antigenet når lungerne hæmatogent.

Hyppigheden af AA er primært undersøgt hos personer ansat i landbrugssektoren. Data fra Finland og Sverige har påvist incidensrater fra 23-44 per 100.000 personår.

Over 300 forskellige agens er identificeret som årsag til AA hvoraf de fleste er case reports, enkeltudbrud og flere nu kun af historisk interesse. De hyppigste og bedst undersøgte er tærskerlunge, hvor bakterien *Saccharopolyspora rectivirgula* er en af de vigtigste patogener inden for *Thermophilic actinomycetes* slægten, og fugleholderlunge hvis årsag både kan skyldes fæcale og fjerrelaterede proteiner. AA kan skyldes skimmelsvampeantigener fra fugtigt træ f.eks. hos savværksarbejdere og ved arbejde med flis til opvarmning. I sjældne tilfælde kan skimmelsvamp i fugtskadede bygninger forårsage AA (Tabel 1).

1.2. ÆTIOLOGI

AA repræsenterer en immunologisk reaktion på en inhaleret agens mindre end 3 µm i diameter. Patogenesen er kompleks og forsat delvist ukendt men involverer både immun-kompleks medieret (type III) og T-celle-medieret (type IV) reaktioner hos genetisk sensitive personer. Immun-kompleks reaktionen har den betydning at serum præcipiterende antistoffer mod den kausative agens i teorien kan demonstreres i blodet.

Tabel 1. Årsager til allergisk alveolitis

Sygdom	Kilde til antigenet	Ætiologi (vigtigste antigen)
Tærskerlunge	Fugtigt hø	Thermophile actinomycetes
Fugleholderlunge	Fæces og fjer	Diverse proteiner
Kartoffelavlterlunge	Svamp	Thermophile actinomycetes, aspergillus sp.
Dyrepasserlunge	Rottepel	Rotteurin
Befugterlunge	Kontamineret air condition	Thermophile actinomycetes, penicillium m.m.

Rygning eller virkningerne heraf har ligeledes betydning for forekomsten af AA, idet AA ofte ses hos ikke-rygere end hos rygere, mens rygere med kronisk AA har et alvorligere forløb end ikke-rygere med kronisk AA.

1.3. UDREDNING

AA er klinisk blevet klassificeret efter debut i en akut, subakut og en kronisk form. Denne inddeling er ikke generelt accepteret men baseres primært på varighed, sværhedsgrad og intensitet af sygdommen. Vigtigt er at være opmærksom på, at der kan være et betydeligt overlap mellem kategorierne.

1.3.1. Symptomer

Symptomerne ved den akutte, subakutte og kroniske form for AA har en stor grad af overlap og forekommer med betydelig variation af hyppighed og intensitet af de forskellige symptomer.

Typisk er den akutte AA karakteriseret ved pludselig debut (4-48 timer efter eksposition) med feber, kulderystelser, muskelsmerter, hoste, træthed, kvalme, dyspnø, men oftest uden pibende/hvæsende vejtrækning. Hvis ekspositionen afbrydes svinder symptomer og kliniske fund igen fra timer til uger.

Ved subakut debut ses oftest de samme symptomer som ved den akutte form, men de er mindre udtalte og har et mere snigende forløb fra uger og op til 4 måneder. Vægttab og træthed samt feber ved eksposition kan være de dominerende symptomer.

Kronisk AA er karakteriseret af sygdomsvarighed over 4 mdr. og fremtrædende symptomer er ofte hoste, dyspnø, træthed og vægttab. I fremskredne tilfælde ses trommestikfingre, cyanose og højresidigt hjertesvigt. Rapportering af tidligere akutte og subakutte udbrud vil ofte være en hjælp for at identificere tilstanden

men kan helt mangle i sygehistorien. Kronisk AA kan underinddeles i en kronisk-
recidiverende form karakteriseret af typiske symptomer ved allergenkontakt og en kontinu-
erligt-snigende form med en lav men permanent antigenkontakt. Sidstnævnte har ofte en
dårligere prognose og kan være svær at skelne fra andre interstitielle sygdomme.

1.3.2. Objektive fund

Objektive fund er sparsomme og uspecifikke men tachypnø og tør, fin krepitation ved steto-
skopia pulmonum. Ved alle former for AA ses hyppigt hypoxi som forværres ved aktivitet
uden at dette fund er specifikt for selve sygdommen.

1.3.3. Paraklinik

Parakliniske værdier er sjældent af diagnostisk værdi for AA men bør udføres i differential-
diagnostisk øjemed; de hyppigste fund ved den akutte form er leukocytose (76% af tilfæl-
dene), forhøjet CRP (72%), serum IgG (85%), SR (46%) samt LDH.

Flertallet af patienter har en lungefunktion med restriktivt mønster med betydelig nedsat diffu-
sion omend obstruktivt mønster forekommer i op mod 25% af tilfældene.

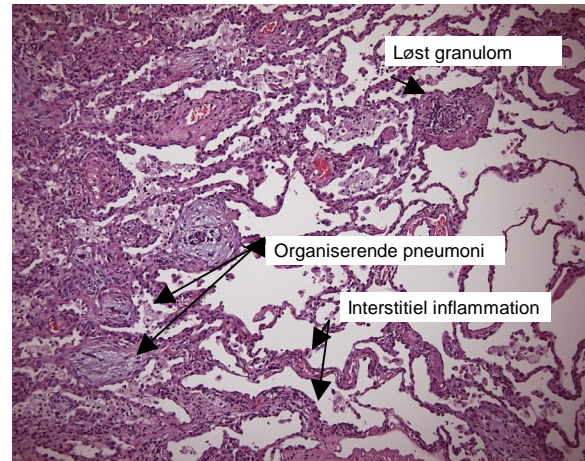
Rtg. af thorax kan ved akut AA være normalt, men klassisk ses bilateral diffus mikronodulær
infiltrativ tegning basalt og hilært.

HRCT har en betydelig højere sensitivitet for AA end konventionel rtg. thorax, og bør udfø-
res hvor denne er normal og diagnosen AA fortsat mistænkes. Normal HRCT udelukker
dog ikke AA.

HRCT viser typisk ved den akutte form diffus matglastegning, der involverer alle lungeafsnit;
ved den subakutte ses oftest også centrilobulær mikronodulær tegning med lokaliseret em-
fysem og airtrapping. Forandringerne er ofte reversible ved ophør af ekspositionen og svin-
der/bedres ligeledes på steroidbehandling. Ved den kroniske form ses primært retikulær
fortykkelse, traktionsbronkiektasier og bikage-
tegning primært i de mellemste og apikale lungeafsnit, men sygdommen kan også invol-
vere de basale lungeafsnit hvorved HRCT forandringerne er svære at adskille fra UIP.

Ved en bronkoalveolær lavage (BAL) findes typisk lymfocytær infiltration (20-70%), kæm-
peceller, mastceller og plasmaceller og lav CD4/CD8 ratio (<1.3). Selvom BAL er nyttig,
er den ikke specifik for AA og generelt vil BAL-
væsken ofte være mindre typisk jo mere kro-
nisk tilstanden er. Ved tilstedeværelse af eosino-
fili eller neutrocytose i BAL-væsken bør
andre diagnoser overvejes.

Man kan ofte opnå tilstrækkelig og repræsen-
tativ histopatologi ved transbronkiale biopsier
(TBB) mens større kirurgiske biopsier ofte er
nødvendige ved den kroniske form. Ved den
akutte og subakutte form ses klassisk intramu-
ral, acinuscentreret lymfocytær infiltration med
epiteloide celler og uregelmæssigt fordelte og
dårligt definerede non-kaseøse granulomer
samt forandringer i form af bronchiolitis med
eller uden COP-lignende billede med intralu-
minal fibrose (Massonø body). Den typiske
TBB biopsi ved AA vil indeholde følgende tria-
de: interstitiel lymfocytær-histiocytær infiltra-
tion, bronchiolitis obliterans, og svagt define-
rede granulomer (figur 1).



Figur1: Typiske patoanatomiske forandringer hos en pt. med AA (Patologisk institut; OUH)

Granulomdannelsen syntes at være forbundet med mindre fibrosedannelse og bedre prog-
nose, hvorimod fibrosedannelse syntes at
være forbundet med en dårligere prognose.
Ved den kroniske form ses flere forandringer,
som kan minde om UIP, NSIP, COP, men
typisk ses centrilobulær fibrose. Karakteristisk
for den kroniske form er ligeledes *bridging
fibrosis*+som er fibrose som strækker sig mel-
lem centrilobulære og perilobulære områder.

1.4. DIAGNOSE

Diagnosen baseres på en meget grundig iden-
tifikation af ekspositionen, hvor anamnesen
bør indeholde udførlige oplysninger om er-
hvervs-, fritids- og beboelsesforhold herunder
også eventuelle saunaer, tidligere vandskader
mv. samt fugle/dyrekontakt. Hurtig og korrekt
diagnosticering er vigtig idet sygdommen ved
debut er reversibel. Der rapporteres betydelige
forsinkelser i diagnosen af AA som stiger
gradvist fra den akutte, subakutte til den kro-
niske stadie. Den definitive diagnose af AA
bør ikke stilles på kliniske data alene men skal
underbygges med supplerende undersøgelser.
Da AA kan være en erhvervssygdom, er det
vigtigt at skelne mellem arbejdsrelaterede og
privat antigeneksposition. De diagnostiske
værktøjer omfatter en mulig fjernelse af pati-
enten fra det potentielle skadelige miljø (fjer-

nelse fra hjem, arbejdssted, hospitalsindlæggelse) og observation af effekten af dette tiltag.

Måling af præcipiterende antistoffer, specifikke for det identificerede antigen, bør fortages og har specielt i den akutte og subakutte form høj sensitivitet og specificitet, men kan ofte ikke stå alene. Vigtigt er at påpege at præcipiterende antistoffer ikke nødvendigvis er ensbetydende med sygdom men er indikator for eksponering, da selv asymptomatiske personer kan have forhøjede værdier af præcipitiner i blodet, dog oftere i lavere koncentrationer. En yderligere begrænsning i anvendelsen af præcipiterende antistoffer er, at det ofte ikke er muligt (i 30-50% af tilfældene) at detektere præcipiterende antistoffer med de måle- og analysemetoder der er tilgængelige. En test/opsamling på det formodede ekspositionssted og påvisning af det identificerede antigen vil i sådanne tilfælde sandsynliggøre en sammenhæng. Provokationstest kan udføres med det formodede allergen i laboratorium, men kan også evalueres ved reeksposition i patientens miljø (f.eks. arbejdsplads).

Ud over den grundige anamnese og objektive undersøgelse bør man derfor altid overveje relevansen af følgende undersøgelser: Alm. blodbillede samt SR, Total IgG, IgM IgA og IgE, ioniseret calcium, calciuria/24h, ACE, LDH, RTG. af thorax, HRCT, Peak flow måling og dynamisk spirometri, statiske lunge volumina inkl. diffusionskapacitet samt bronkoskopi med BAL og TBB. Derudover bør specifikke præcipiterende antistoffer (specifikt IgG) med relation til sygehistorien vurderes. Endelig kan man supplere med hud priktests, lappeprøver og bronkial provokationstest. I de tilfælde hvor en definitiv diagnose ikke opnås ved ovenstående kliniske tests bør kirurgisk biopsi overvejes

Den akutte form forveksles ofte med influenza og pneumoni ellers er de differentialdiagnostiske overvejelser *Organic Toxic Dust Syndrome (OTDS)* og *Inhalation fever*, hvor der ikke er en immunologisk reaktion. Ved den subakutte eller kroniske AA kan sygdommen klinisk forveksles med KOL eller astma eller andre interstitielle lungesygdomme som NSIP, UIP, COP mm.

Da de diagnostiske kriterier for AA ikke er standardiserede, er der i det følgende resumeret de vigtigste anamnestiske og kliniske fund som sandsynliggør AA:

1. Påvisning af præcipiterende IgG antistoffer relevante for sygehistorien
2. Tilstedeværelsen af antigen-udsættelse fra et kendt allergen

3. Tør, fin krepitation (sklerophoni) ved inspiration).
4. Ekspositionsafhængige symptomer 4-8 timer efter udsættelse
5. Typiske fund ved rtg. thorax eller HRCT
6. Hypoxæmi i hvile el. ved belastning og/eller lav diffusionskapacitet.
7. BAL med lymfocytose (>30% for ikke-el. eks-rygere og > 20% for rygere); CD4/CD8 < 1.3
8. Lungebiopsi tydende på AA (typiske triade med lymfocytær intramural alveolitis, granulomer og et COP lignende billede tillader en histologisk diagnose.)
9. Positiv provokationstest/re-eksposition i patientens miljø (eller svind af symptomer ved fjernelse af patienten fra ekspositionen)

1.5. BEHANDLING

Elimination af ekspositionen er et logisk tiltag og man bør undersøge muligheden herfor. Ofte er dette umuligt at gennemføre i praksis og næste skridt vil derfor være at fjerne patienten fra ekspositionen, hvilket i værste fald kan indebære at patienten må opgive sit arbejde eller flytte fra sit hjem. Dette skridt bør derfor overvejes nøje. Bemærk, at der findes en gråzone ved lav eksponeringsgrad, hvor risikoen for nye anfald eller forværring er svær at estimere.

Viden om den medikamentelle behandling af AA er primært ekstrapoleret fra studier af AA hos personer med tærskerlunge og fugleholderlunge. Steroid syntes at accelerere bedring af symptomer især hos patienter med svær sygdom, men den optimale dosis og længde af behandlingen er uvis. Medikamentel behandling bør derfor primært vælges til patienter med svær sygdom (nedsat lungefunktion/diffusion). Man bør starte med prednisolon (0,5-1 mg/kg givet en gang dagligt om morgenen) i 2-4 uger og herefter udtrappe alt efter klinisk respons, lungefunktion, og radiologiske forbedringer. Der findes ingen klinisk kontrollerede studier af steroid behandling. Prospektive studier med års follow-up syntes ikke at vise at steroid er bedre end placebo eller ophørt eksponering. Derimod syntes gentagen antigeneksponering at medføre dårligere prognose. Vedligeholdelsesbehandling bør derfor ved AA ikke være nødvendig især hvis ekspositionen er fjernet.

1.5. EFTERBEHANDLING OG KONTROL

Valg af kontrol ved AA afhænger af grad, intensitet og progression af sygdommen og ideelt bør patienterne kontrolleres indtil helbredelse: En praktisk tilgang at patienten afsluttes ved stabile forhold gennem 2 år. En undtagel-

se herfra er patienter med svær kronisk AA bør kontrolleres livslangt pga. forekomsten af forværringer sent i forløbet.

1.6. REFERENCER

Erkinjuntti-Pekkanen R, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Pekkanen J, Husman K, Terho EO. Long-term outcome of pulmonary function in farmer's lung: a 14 year follow-up with matched controls. *Eur Respir J.* 1997; 10 (9): 2046-50.

Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188(2): 334-44.

Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145(1): 3-5.

Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87(2): 110-30

Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009; 64(3): 322-34.