

Emne: Allergisk alveolitis	Dato: 20.9.2017	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Elisabeth Bendstrup, Saher Shaker, Ida Steffensen, David Sherson, Peter Plaschke	Dato for revision: 20.9.2019	Sider: 4

### 1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Synonym: Hypersensitivitspneumonitis; ek-sogen allergisk alveolitis.

Allergisk alveolitis (AA) dækker over mange forskellige ætiologiske og kliniske præsentation-er. Forekomsten syntes at variere bety- deligt mellem regioner, klimazoner og land- brugspraksis. Patienter med AA har som regel været udsat for gentagen 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 prote- instoffer, organiske eller ikke-organiske kemikalier. En undtagelse er den medikamen- telle allergisk alveolitis hvor der som regel ikke er tale om et luftbårent antigen men snarere at antigenet når lungerne hæmato- gent.

Hyppigheden af AA er primært undersøgt hos personer ansat i landbrugssektoren. Data fra Finland og Sverige har påvist inci- densrater fra 23-44 per 100.000 personår. Incidensen af allergisk alveolitis blandt dan- ske børn er for nyligt opgjort til 2/år svaren- de til en prævalens på ca.4/1.000.000. 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 former for AA 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 fjer- relaterede 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 fugt- skadede bygninger forårsage AA (Tabel 1).

### 1.2. ÆTIOLOGI

AA repræsenterer en immunologisk reaktion på en inhaleret agens mindre end 3 µm i dia- meter. Patogenesen er kompleks og forsat delvist ukendt men involverer både immun- kompleks medieret (type III) og T-celle- medieret (type IV) reaktioner hos genetisk dispone-

rede personer. Immunkompleks reaktionen har den betydning at serum præcipiterende antistoffer mod den kausative agens kan de- monstreres i blodet ved nogle agens. De mest almindelige agens er organiske fra mikrober eller dyr. Visse planter, metaller og kemikalier kan dog også forårsage AA. Ofte navngives tilstanden iht. eksponeringen (Tabel 1).

**Tabel 1. Årsager til allergisk alveolitis**

Sygdom	Kilde til antigenet	Ætologi (vigtigste antigen)
Tærskelunge	Fugtigt hø	<i>Thermophile actinomy- ces</i>
Fugleholderlunge	Fæces og fjer	Diverse proteiner
Kartoffelavlervlunge	Svamp	<i>Thermophile actinomy- ces</i> , <i>aspergillus</i> sp.
Dyrepasserlunge	Rottepels	Rotteurin
Befugterlunge	Kontamineret air condition	<i>Thermophile actinomy- ces</i> , <i>penicillium</i> m.m.
<b>Nyere, sjældne Sygdomme</b>		
Kemisk arbejder- lunge	Lim, maling, isolering, plastic	Isocyanater, anhydrider
Hot tub lunge	Jacusi	<i>Mycobacterium avium</i>
Maskinarbejder- lunge	Kølesmøre- midler	<i>Mycobacterium</i> sp., gram negative bakterier
Metalarbejder- lunge	Hårdmetal bearbejdning	Kobalt

Rygning eller virkningerne heraf har ligeledes betydning for forekomsten af AA, idet AA oftere 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 klassificeres klinisk efter debut i en akut, subakut og en kronisk form. Denne indde- ling er ikke generelt accepteret men base- res primært på varighed, sværhedsgrad og intensitet af sygdommen.

Det kliniske billede er broget, men detaljeret anamnese, symptomatologi, objektive fund og paraklinik, og evt. tværfaglig vurdering sammen med arbejdsmedicinere/- allergologer kan føre til præcis diagnostik.

Nøje oplysning om eksponering for organisk støv (f.eks. hønsehold, duer, volierefugle, landbrugspartikler, foderstoffer, træfæld-

ning), udluftningsforhold, synlig fugt/svamp og opmærksomhed på evt. medicin er vigtig ligesom opmærksomhed på varighed og incidens ift. symptomer også er væsentlig.

### *Symptomer*

Der er stor grad af variation ved henholdsvis den akutte/subakutte og den kroniske AA afhængig af intensitet og frekvens af eksponering for det årsagsgivende antigen. Der kan være betydelig overlap mellem fænotyperne.

**Akut/subakut fænotype:** Typisk er den akutte AA karakteriseret ved debut timer-få dage efter korttids/intermitterende eksponering med feber, hoste, dyspnø, og vedvarende (uger) sygdomsfornemmelse (kvalme/muskelømhed). Symptomerne kan bedres væsentligt mellem eksponeringsperioderne. Ved fortsat eksponering bliver hosten produktiv, dyspnøen permanent og alment befindende vedvarende dårligt.

**Kronisk fænotype:** Kronisk AA er karakteriseret ved længere (måneder) sygdomsvarighed. Fremtrædende symptomer er ofte hoste, snigende dyspnø, træthed og vægttab. Rapportering af tidligere akutte og subakutte udbrud vil ofte være en hjælp for at identificere tilstanden men kan helt mangle i sygehistorien. Akut exacerbation i en kronisk AA kan forekomme.

#### *1.3.1. Objektive fund*

Objektive fund er sparsomme og uspecifikke med takypnø og tør, fin krepitation eller sjældnere ronchi ved lungestetoskopi. Ved alle former for AA ses hyppigt hypoxi som forværres ved aktivitet uden at dette fund er specifikt for selve sygdommen. I fremskredne tilfælde ses trommestikfingre, cyanose og højresidigt hjertesvigt.

#### *1.3.2. Paraklinik*

Parakliniske værdier er sjældent af diagnostisk værdi for AA men bør udføres i differentialdiagnostisk øjemed; de hyppigste fund ved den akutte form er leukocytose, forhøjet CRP, serum IgG, SR samt LDH.

Flertallet af patienter har en lungefunktion med restriktivt mønster med nedsat diffusion omend obstruktivt mønster er beskrevet.

Rtg. af thorax kan ved subakut 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. af thorax, og bør udføres hvor denne er normal og diagnosen AA fortsat mistænkes. Normal HRCT udelukker dog ikke AA.

HRCT viser ved den akutte/subakutte form typisk diffus matglaste tegning, involverende alle lungeafsnit med enkelte sparede lobuli; oftest ses også centrilobulær mikronodulær tegning og airtrapping (figur 1). Forandringerne er ofte reversible ved ophør af eksponering og svinder/bedres ligeledes på steroidbehandling.



Figur 1. HRCT ved subakut allergisk alveolitis.

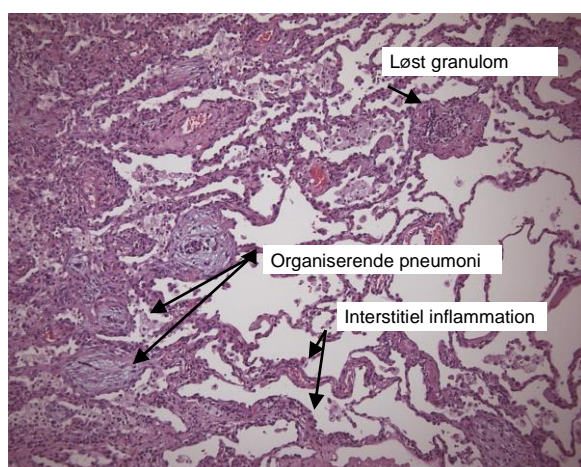
Ved den kroniske form ses primært retikulering, traktionsbronkiektasier og evt. bikage-tegning primært i de mellemste og apikale lungeafsnit, men sygdommen kan også involvere de basale lungeafsnit hvorved HRCT forandringerne er svære at adskille fra IPF (figur 2).



Figur 2. HRCT ved kronisk allergisk alveolitis.

Ved en bronkoalveolær lavage (BAL) findes typisk lymfocytær infiltration (20-70%). CD4/CD8 ratio er lav ved den subakutte form. Selvom BAL er nyttig, er den ikke specifik for AA og generelt vil BAL-væsken ofte være mindre typisk jo mere kronisk tilstanden er. Ved tilstedeværelse af eosinofili eller neutrocytose i BAL-væsken bør andre diagnoser overvejes.

Man kan ofte opnå tilstrækkelig og repræsentativ histopatologi ved transbronkiale biopsier (TBB) ved akut/subakut AA, mens større kirurgiske biopsier ofte er nødvendige ved den kroniske form. Ved den akutte og subakutte form ses klassisk intramural, acinuscentreret lymfocytær infiltration med epiteloide celler og uregelmæssigt fordelte og dårligt definerede non-nekrotiserende granulomer samt forandringer i form af bronchiolitis med eller uden organiserende pneumoni-lignende billede med intraluminal fibrose (Masson's body). Den typiske TBB biopsi ved AA vil indeholde følgende triade: interstitiel lymfocytær-histiocytær infiltration, bronchiolitis obliterans, og svagt definerede granulomer (figur 3).



Figur 3: Typiske histologiske forandringer hos en pt. med AA (Patologisk institut; OUH)

Granulomdannelsen syntes at være forbundet med mindre fibrosedannelse og bedre prognose, hvorimod fibrosedannelse er forbundet med en dårligere prognose. Ved den kroniske form kan ses forskellige patologiske mønstre, der kan minde om UIP, NSIP eller OP, men det typiske er centrilobulær fibrose. Karakteristisk for den kroniske form er ligeledes "bridging fibrosis" som er fibrose som strækker sig mellem centrilobulære og perilobulære områder.

#### 1.4. DIAGNOSE

Hurtig og korrekt diagnosticering er vigtig idet sygdommen ved debut er potentielt reversibel, mens den udiagnosticeret og ubehandlet kan medføre vedvarende lungeskade.

Da sygdommen er ukendt i befolkningen og da symptomerne ofte ikke udløses umiddelbart ved eksponering som ved type-1-allergi vil patienten ofte overse sammenhæng med eksponering, især i et langsomt indsættende subakut forløb eller i et kronisk stadium. Der rapporteres betydelige forsinkelser i

diagnostikken af AA i stigende grad fra det akutte, til det subakutte og det kroniske stadium.

Grundlaget for at mistænke AA er det kliniske billede som beskrevet i foregående afsnit. Den akutte form kan forveksles med influenza og pneumoni, og øvrige differentialediagnostiske overvejelser er *Organic Toxic Dust Syndrome (OTDS)* og *Inhalation fever*, hvor der ikke er en immunologisk reaktion. Ved den subakutte eller kroniske AA, hvor hovedsymptomerne er dyspnø, hoste og træthed kan sygdommen forveksles med KOL eller astma eller andre interstitielle lungesygdomme som fx IPF, eller sarkoidose.

Diagnosen baseres på grundig udspørgen om symptomudvikling og om eksponering både vedrørende erhvervs-, fritids- og boelsesforhold herunder evt. tidligere vand-skader, fugtproblemer, evt. saunaer, ventilations- eller luftkonditioneringsanlæg mv. samt evt. fugle/dyrekontakt. Herudover udspørges om aktuelle lægemidler.

Det afgørende i diagnostikken er herefter at afklare om der er fund ved den objektive undersøgelse som styrker mistanken om AA, at thoraxrøntgen ikke viser anden sygdom, at HRCT-thorax er foreneligt med AA og at lungefunktionsundersøgelsen er forenelig med AA med restriktivt eller blandet obstruktivt/restriktivt nedsat lungefunktion og/eller nedsat diffusionskapacitet.

Diagnosen AA kan om muligt bekræftes ved påvisning af specifikke IgG-antistoffer mod det mistænkte agens. I 30-50% af tilfældene med AA kan der dog ikke detekteres specifikke IgG-antistoffer med de måle- og analysemetoder, der er tilgængelige.

Måling af specifikke IgG-antistoffer er kun indiceret, hvis der er velbegrundet mistanke om AA, og der er mistænkt eksponering for potentielt relevante allergener. IgG-antistoffer er ikke ensbetydende med sygdom, men er indikator på eksponering. Mange asymptomatiske personer kan have forhøjede værdier af specifikke IgG-antistoffer i blodet.

Især ved den akutte form kan et diagnostisk værktøj være en mulig fjernelse af patienten fra det potentielt skadelige miljø (fx fjernelse fra arbejdspladsen, eller evt. hospitalsindlæggelse, ved mistænkt eksponering i hjemmet) og observation af effekten af dette tiltag.

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 laboratoriet, men kan også udføres som over-

våget re-eksponering i patientens miljø, fx på arbejdspladsen.

Ved diagnostisk usikkerhed overfor anden interstitiel lungesygdom er bronkoskopi med BAL og TBB, og i særlige tilfælde kirurgisk lungebiopsi indiceret.

Ved mistanke om erhvervsudløst AA skal patienten henvises til arbejds-medicinsk vurdering.

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

1. Tilstedeværelsen af antigen-udsættelse fra et kendt allergen
2. Ekspositionsafhængige symptomer 4-8 timer efter udsættelse (ved den akutte form)
3. Tør, fin krepitation ved inspiration)
4. Hypoxæmi i hvile el. ved belastning og/eller lav diffusionskapacitet
5. Typiske fund ved rtg. thorax og især på HRCT
6. Påvisning af specifikke IgG-antistoffer relevante for sygehistorien
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 OP 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

Tidlig diagnose og eliminering af antigen eksposition er de væsentligste elementer i behandlingen. Grundig undersøgelse af boligen og arbejdspladsen med efterfølgende sanering af de koloniserede bygninger eller anlæg kan være en sufficient intervention hos nogle patienter. Hvis antigenet ikke kan identificeres eller eliminering af ekspositionen er umuligt at gennemføre i praksis, kan det blive nødvendigt at fjerne patienten fra det koloniserede miljø. Dette kan have alvorlige sociale og økonomiske konsekvenser og bør overvejes nøje gerne i samråd med arbejdsmedicinere og de sociale myndigheder.

Ved akut/subakut AA er der evidens for, at

behandling med steroid accelererer bedring af symptomer, men ser ikke ud til at ændre den langsigtede prognose sammenlignet med placebo. Behandlingen bør derfor primært vælges til patienter med nedsat lungefunktion. Den optimale dosis og længde af behandlingen er uvis. Man kan starte med prednisolon (0,5-1 mg/kg dagligt) i 1-2 uger og herefter nedtrappes efter klinisk respons og lungefunktion samtidig med effektiv eliminering af det udløsende antigen. Der foreslås en samlet behandlingsvarighed på 3-6 måneder.

Behandling af AA er en opgave for de højt-specialiserede lungemedicinske afdelinger. Ved kronisk AA med progression af symptomer og fald i lungefunktion kan langvarig behandling med prednisolon være nødvendig. Et empirisk behandlingsskema er prednisolon 0,5 mg/kg indtil bedring af symptomer og stabilisering eller bedring af lungefunktionen (4-8 uger) efterfulgt af en langsom nedtrapning til lavest mulig dosis. Ved behov for > 10 mg prednisolon dagligt, kan man overveje behandling med steroid-besparende immunsuppression (azathioprin eller mycophenolatmofetil). Inhaleret steroids rolle er ikke belyst, men kan forsøges eventuel i kombination med LABA hos patienter med generende hoste. Mange pt responderer kun lidt eller slet ikke på immunsuppressiv behandling. Der er endnu ingen erfaringer med antifibrotisk medicin.

Patienter med nedsat lungefunktion (FVC<80% eller DLCO<40%), signifikant fald i lungefunktionen (10% fald i FVC eller 15% fald i DLCO over 6 mdr), hvilehypoksæmi eller pulmonal hypertension skal vurderes mhp. lungetransplantation. Såfremt transplantation er kontraindiceret, bør optimal palliation tilbydes inklusiv hjemmelt, lungerehabilitering og symptomlindrende medicin.

### 1.6. EFTERBEHANDLING OG KONTROL

Valg af kontrol ved AA afhænger af klinisk præsentation, intensitet og progression af sygdommen og ideelt bør patienterne kontrolleres indtil helbredelse. Ved kontrol vurderes graden af respiratoriske symptomer, der foretages dynamisk spirometri og måling af diffusionskapaciteten og eventuel 6 minutters gangtest. Rutine HRCT er ikke indiceret, men bør overvejes ved sygdomsprogression til at vurdere forholdet mellem reversible og irreversible forandringer. En praktisk tilgang er at afslutte patienten ved stabile forhold gennem 2 år. En undtagelse herfra er patienter med svær kronisk AA,

som bør kontrolleres livslangt pga. risiko for kronisk respirationsinsufficiens, pulmonal hypertension og øget mortalitet.

## 1.7 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.

Riario Sforza GG, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Molecular Allergy.* 2017;15:6.