

Emne: Allergisk alveolitis / hypersensitivitetspneumonitis	Dato: 24.11.2025 Dato for revision: Nov 2027	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Elisabeth Bendstrup, Saher Shaker, Jesper Rømhild Davidsen, Thomas Kroman Lund, Harald Meyer, Jasmina Huremovic, Juliana Gjorup		Sider: 4

1.1. DEFINITION

Allergisk alveolitis (AA) eller hypersensitivitetspneumonitis (HP) er en inflammatorisk og/eller fibrotisk sygdom, der afficerer lungeparenkymet og de små luftveje. AA skyldes typisk en immunmediert reaktion provokeret ved inhalation af et kendt eller okkult antigen hos modtagelige individer.

1.2. FOREKOMST

Et dansk registerstudie har fundet en AA incidens på 1,16/100.000 personer. Hyppigheden af AA er stigende og i et amerikansk studie fandt man en estimeret 1-års prævalens på 1,67 stigende til 2,71/100.000 indbyggere fra 2004 til 2015. Stigningen sås især > 65 år, hvor prævalensen var 11/100.000.

Over 300 forskellige antigener er identificeret som årsag til AA, hvoraf de fleste er case reports, enkeltudbrud og flere nu kun af historisk interesse.

1.3. PATOGENESE

AA repræsenterer en immunologisk reaktion på et inhaleret antigen. Patogenesen er kompleks og kun delvist belyst, men involverer både immunkompleks medieret (type III) og T-cellemediert (type IV) reaktioner hos genetisk disponerede personer. Immunkompleks reaktionen har den betydning at serum præcipiterende antistoffer mod det udløsende antigen kan demonstreres i blodet.

AA dækker over mange forskellige eksponeringer og kliniske præsentationer. Forekomsten varierer betydeligt mellem klimazoner, erhverv og arbejdsmetoder, f.eks. i landbruget. Patienter med AA har 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-proteinstoffer, typisk organiske, men nogle gange uorganiske kemikalier.

De hyppigste og bedst undersøgte former for AA er fugleholderlunge, hvis årsag både kan skyldes fækale og fjerrelaterede proteiner. Tidligere var tærskerlunge hyppig, hvor bakterien *Saccharopolyspora rectivirgula* er en af de vigtigste patogener inden for *Thermophilic actinomycetes* slægten, men med ændrede landbrugsmetoder er forekomsten faldet betydeligt.

AA kan skyldes skimmelsvampeantigener fra fugtigt træ f.eks. hos savværksarbejdere, arbejde med flis til opvarmning, skimmelvækst i bl.a.

vandskadede bygninger, jacuzzi, sauna m.v. Ofte navngives tilstanden iht. eksponeringen (Tabel 1).

Tabel 1. Eksempler på årsager til allergisk alveolitis

Sygdom	Kilde til antigenet	DRG kode
Tærskerlunge	Fugtigt hø	DJ67.0
Fugleholderlunge	Fæces og fjer	DJ67.2
Befugterlunge	Kontamineret air-condition	DJ67.7

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

1.4. UDREDNING

AA klassificeres klinisk efter tilstedeværelse af inflammation og/eller fibrose på HRCT og/eller histopatologi som non-fibrotisk eller fibrotisk AA. Patienter med blandet morfologi karakteriseres baseret på den dominerende morfologi. Forekomst af fibrose er dog oftest bestemmende for behandlingsrespons og prognose.

Fibrotisk AA kan være meget svær at skelne fra andre former for fibrotisk interstitiel lungesygdom. Det kliniske billede er broget, men detaljeret anamnese med fokus på eksponering, symptomatologi, objektive fund inklusiv diverse paraklinik, samt multidisciplinær team diskussion med tilstedeværelse af lungemedicinere, radiologer, patologer og arbejdsmedicinere, kan føre til mere præcis diagnostik.

Eksponering

Meget væsentligt er nøje oplysning om eksponering (f.eks. hønsehold, duer, volierefugle, landbrugspartikler, foderstoffer, træfældning, vandskade m.m.), udluftningsforhold, synlig fugt/skimmelsvamp og opmærksomhed på evt. medicin, ligesom opmærksomhed på varighed og debut af symptomer også er væsentlig i relation til eksponering.

Symptomer

Der er stor symptomvariation ved non-fibrotisk og fibrotisk AA afhængig af intensitet og frekvens af eksponering for det årsagsgivende antigen. Der er et betydeligt overlap mellem fænotyperne.

Non-fibrotisk AA

Er typisk karakteriseret ved debut timer til få dage efter korttids/intermitterende eksponering med udvikling af feber, hoste, dyspnø, og vedvarende (uger) influenzalignende sygdomsforløb. Symptomerne kan bedres væsentligt mellem eksponeringsperioderne. Ved fortsat eksponering kan hosten blive produktiv, åndenøden permanent og almentilstanden permanent nedsat.

Fibrotisk AA

Er typisk karakteriseret ved længere (måneder-år) sygdomsvarighed. Fremtrædende symptomer er ofte hoste, snigende dyspnø, træthed og vægttab. Rapportering af tidligere akutte og subakutte episoder vil ofte være en hjælp til at identificere tilstanden, men kan helt mangle i sygehistorien. Akut exacerbation af fibrotisk AA kan ses og har et alvorligt forløb med høj mortalitet (se DLS retningslinje "Akut exacerbation af IPF og andre interstitielle lungesygdomme").

1.4.1 Objektive fund

Objektive fund er sparsomme og uspecifikke med takypnø og tør, fin kreptation eller sjældnere inspiratoriske rhonchi (eng. squeaks) ved lungestetoskopi. Ved svær AA ses hyppigt desaturation ved aktivitet eller hypoxæmi uden at dette fund er specifikt for selve sygdommen. I fremskredne tilfælde kan ses trommestikfingre, cyanose og højresidigt hjertesvigt.

1.4.2 Paraklinik

Parakliniske værdier er sjældent af diagnostisk værdi for AA, men bør udføres i differentialdiagnostisk øjemed. Ved akut indsættende sygdom er de hyppigste fund leukocytose, forhøjet CRP, IgG, SR samt LDH.

Måling af specifikke IgG-antistoffer er kun indiceret, hvis der er velbegrunder mistanke om, at en eksponering for relevante allergener kan have udløst AA. IgG-antistoffer er ikke ensbetydende med sygdom, men indikerer eksponering for det pågældende antigen. Mange asymptomatiske personer kan have forhøjede værdier af specifikke IgG-antistoffer i blodet uden nogen sinde at udvikle AA. Der er fortsat en række ubesvarede spørgsmål vedrørende validering af test specifikke IgG

Flertallet af patienter har restriktiv *lungefunktionsnedsættelse* med nedsat diffusion. Blandt restriktivt og obstruktivt mønster kan ses, mens et rent obstruktivt mønster er sjældent.

1.4.3 Billeddiagnostik

RU thorax kan ved non-fibrotisk AA være normalt, men klassisk ses diffus øget lungetæthed med bilaterale diffuse mikronoduli basalt og perihilært. Ved fibrotisk AA ses bilaterale fibroseforandringer.

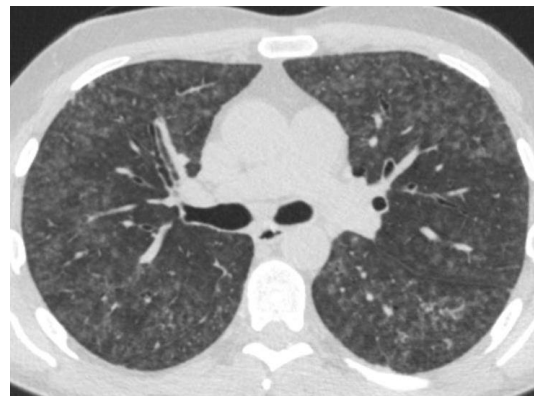
HRCT har en betydelig højere sensitivitet for AA end konventionel RU thorax, og bør altid udføres også hvor RU thorax er normalt og diagnosen AA fortsat mistænkes. Normal HRCT udelukker

dog ikke non-fibrotisk AA med kortvarig eksponering og resolution af inflammationen.

Nye kriterier for HRCT inddeler fundene i typisk, forenelig med eller ubestemt for AA.

Non-fibrotisk AA

Den typiske HRCT viser diffus matglastegning med involvering af alle lungeafsnit med enkelte sparede lobuli, mosaikattenuering, centrilobulære mikronoduli og air trapping (figur 1). Forandringerne er ofte reversible ved ophør af eksponering og med evt. steroidbehandling.



Figur 1. HRCT ved non-fibrotisk allergisk alveolitis.

Fibrotisk AA

HRCT ved Fibrotisk AA inddeles ligeledes i "typisk", "forenelig med" eller "ubestemt" for fibrotisk AA. Ved den typiske fibrotiske AA ses retikulering, traktionsbronkiektasier og evt. bikagetegning i de mellemste og basale lungeafsnit. Samtidig ses tegn på small airways disease med centrilobulære noduli, mosaikattenuering og air trapping (figur 2). Fund af "three-density-sign", dvs. samtidig forekomst af matglastegning (øget attenuation), normalt lungevæv (normal attenuation) og mosaikattenuering (nedsat attenuation) er patognomonisk for fibrotisk AA. Tilstedeværelse af fibrose er forbundet med en dårligere prognose.

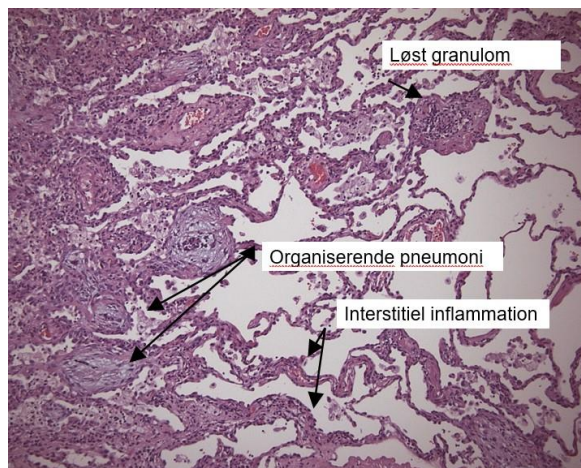


Figur 2. HRCT ved fibrotisk allergisk alveolitis.

1.4.3 Patologi

Ved bronkoalveolær lavage (BAL) findes typisk lymfocytær inflammation (lymfocytter 20-70%) og lav CD4/CD8 ratio ved non-fibrotisk AA, hvorimod der kan være normal BAL ved fibrotisk AA.

Man kan ofte opnå tilstrækkelig og repræsentativ *histopatologi* ved transbronkiale tang- eller cryobiopsier ved AA, men kirurgisk biopsi kan være nødvendige ved fibrotisk AA. Det histopatologiske mønster inddeles i "typisk", "forenelig med" og "indeterminate", hvor fund af bronkiolocentrisk inflammation, lymfocytær inflammation og løstformede non-nekrotiserende granulomer er klassiske fund ved den non-fibrotiske AA (figur 3). Der kan ses områder med organiserende pneumoni (OP) og non-specifik interstitiel pneumonitis (NSIP) foruden fibroseforandringer ved den fibrotiske AA. Fibrotiske forandringer viser sig typisk ved arkitektonisk distorsion, fibroblastfoci og bikagetegning, samt luftvejscenteret interstitiel fibrose.



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

Tilstedeværelse af fibrose er forbundet med en dårligere prognose. Jo mere fibrotisk det histopatologiske mønster er, jo dårligere prognose (OP > NSIP > UIP).

1.5. DIAGNOSE

Hurtig og korrekt diagnose er vigtig idet sygdommen ved debut er potentielt reversibel, mens en udiagnosticeret og ubehandlet AA kan medføre varig lungeskade.

Grundlaget for at mistænke AA er det kliniske billede og radiologi som beskrevet i foregående afsnit.

Diagnosen baseres på grundig anamnese med fokus på eksponering både vedrørende erhvervs-, fritids- og beboelsesforhold herunder evt. fugle/dyr. Herudover afklares brug af lægemidler. Henvisning til arbejds- og miljømedicinsk afdeling anbefales ved mistanke om erhvervseksponering eller ukendt agens.

Det afgørende i diagnostikken er herefter at afklare om der er fund ved den objektive undersøgelse, som styrker mistanken om AA og at HRCT er foreneligt med AA.

Mistanken om AA kan om muligt styrkes ved påvisning af specifikke IgG-antistoffer mod det mistænkte antigen. I 30-50% af tilfældene, og især ved fibrotisk AA, identificeres intet antigen eller specifikke IgG-antistoffer.

Især ved den non-fibrotiske form kan et diagnostisk værktøj være en mulig fjernelse af patienten

fra det potentielt skadelige miljø (fx fjernelse fra arbejdspladsen eller hjemmet ved mistænkt eksponering) og observation af effekten af dette tiltag.

En undersøgelse (fx en byggeteknisk gennemgang) på det formodede ekspositionssted med påvisning af velkendt antigen kan sandsynliggøre en sammenhæng. Provokationstest kan udføres som overvåget re-eksponering i patientens miljø, fx på arbejdspladsen men benyttes sjældent i praksis pga. bekymring for mulig forværring af tilstanden.

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

Hvor mange undersøgelser af de nævnte, der skal gennemføres ved den enkelte patient afhænger af patientens risikoprofil og hvor sikker en diagnose, der ønskes (Se figur 4 nederst i retningslinjen).

Generelt bør der altid foreligge:

1. Information om erkendt årsag/antigen
2. Udelukkelse af anden form for interstitiel lungesygdom
3. Typiske fund på HRCT

Disse undersøgelser kan suppleres med:

1. BAL med lymfocytose (>30% for ikke eller ex-rygere og > 20% for rygere); CD4/CD8 < 1.3
2. Transbronkial eller kirurgisk lungebiopsi tydende på AA
3. Evt. specifikke IgG antistoffer relevante for sygehistorien.
4. Svind af symptomer ved fjernelse af patienten fra ekspositionen (eller evt. positiv provokationstest/re-eksposition i patientens miljø).

1.6. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Ved akut præsentation kan non-fibrotisk AA forveksles med influenza og pneumoni. Øvrige differentialdiagnoser omfatter *Organic Toxic Dust Syndrome (OTDS)* og *Inhalation fever*, hvor der ikke er en immunologisk reaktion.

Ved den længerevarende non-fibrotiske eller fibrotiske AA, hvor hovedsymptomerne er dyspnø, hoste og træthed kan sygdommen forveksles med KOL, astma eller andre interstitielle lungesygdomme som fx IPF, eller sarkoidose.

1.7. BEHANDLING

Tidlig diagnose og eliminering af antigen eksponering er de væsentligste elementer i behandlingen. Bortskaffelse af fugle, eller grundig undersøgelse af boligen og arbejdspladsen med efterfølgende sanering af evt. koloniserede bygninger eller anlæg kan være en sufficient intervention hos nogle patienter. Hvis antigenet ikke kan identificeres eller eliminering af eksponeringen er umuligt at gennemføre i praksis, kan det blive nødvendigt at fjerne patienten fra det miljø, hvor eksponering forekommer. Dette kan have alvorlige sociale og økonomiske konsekvenser og bør overvejes nøje i samråd med arbejdsme-

diciner og de sociale myndigheder.

Ved non-fibrotisk AA er der evidens for, at behandling med steroid accelererer reduktion af symptomer, men uden at ændre den langsigtede prognose sammenlignet med placebo. Behandlingen bør derfor primært vælges til patienter med nedsat lungefunktion samt betydelige symptomer, som forringer livskvaliteten. Den optimale dosis og længde af behandlingen er uvis. Oftest startes med tbl. 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 3-12 måneder.

Ved fibrotisk AA gælder tilsvarende at elimination af det udløsende antigen har stor positiv betydning for prognosen. Ved kombineret inflammation og fibrose forsøges ofte kombinationsbehandling med prednisolon og/eller steroidbesparende immunsuppression med azathioprin eller mycophenolat mofetil, som vurderes at have ligeværdig effekt. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser.

Ved progression af symptomer, fald i lungefunktion og tiltagende radiologiske forandringer trods standardbehandling (antigen elimination, immunomodulation) som udtryk for progressiv pulmonal fibrose (PPF) kan antifibrotisk behandling med nintedanib (og ved uholdbare bivirkninger pirfenidon) nedsætte progression af fibrosen.

Effekten af inhalationssteroid er ikke belyst, men kan forsøges evt. i kombination med LABA hos patienter med generende hoste og effekten revideres efter 2-3 måneder.

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 der ikke er kontraindikationer herfor.

Optimal palliation inkl. iltbehandling, lungerehabilitering og symptomlindrende medicin bør tilbydes alle patienter.

Behandling af AA er en opgave for de højtspecialiserede lungemedicinske afdelinger.

1.7. PROGNOSE

Risikofaktorer for dårlig prognose er alene belyst i retrospektive studier og omfatter bl.a. tilstedeværelse af fibrose, manglende identifikation af antigen, demografi, og genetiske faktorer (tabel 2).

1.8. EFTERBEHANDLING OG KONTROL

Valg af kontrol ved AA afhænger af klinisk præsentation, intensitet og progression af sygdommen. Ideelt bør patienter med non-fibrotisk AA kontrolleres indtil helbredelse eller indtil stabilitet uden medicinsk behandling. Ved kontrol vurderes graden af respiratoriske symptomer, dynamisk spirometri og måling af diffusionskapaciteten samt evt. 6 minutters gangtest. Rutine kon-

trol 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 12 (-24) mdr.

Patienter med fibrotisk AA har ofte behov for langvarig, evt. livslang kontrol pga. behandling med immunmodulerende og/eller antifibrotisk behandling, risiko for kronisk respirationsinsufficiens, pulmonal hypertension og øget mortalitet.

Tabel 2. Risikofaktorer for dårlig prognose

Patient-relaterede
Alder
Mandligt køn
Genvarianter i telomerkomplekset
Samtidig forekomst af autoimmun sygdom
Eksponering
Uidentificeret eksponering
Langvarig eksponering
Højintens eksponering
Rygeanamnese
Kliniske
Lav lungefunktion (FVC, DLCO)
Desaturation ved aktivitet
Radiologisk fibrose (bikagetegning, UIP)
Histologisk fibrose
Pulmonal hypertension

1.9. REFERENCER

Raghu G et al. American Thoracic Society, Japanese Respiratory Society, and Asociacion Latinoamericana de Torax. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J. Resp Crit Care Med.* 2020.

Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2021;160(2): e97-e156.

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

Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):690-699.

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

Morriset et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2017.

Flaherty et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 31;381(18):1718-1727.

Figur 4. Diagnostisk algoritme for allergisk alveolitis (Raghu et al. AJRCCM 2020).

	Typical for HP		Compatible with HP		Indeterminate for HP	
History of exposure and/or serum IgG testing	Exposure +	Exposure –	Exposure +	Exposure –	Exposure +	Exposure –
No BAL or BAL without lymphocytosis and either no histopathology or indeterminate histopathology	Moderate confidence	Low confidence	Low confidence	Not excluded	Not excluded	Not Excluded
BAL lymphocytosis without histopathology sampling	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence	Low confidence	Not excluded
BAL lymphocytosis with indeterminate histopathology	Definite	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence	Not excluded
Probable HP histopathology	Definite	High confidence	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence
Typical HP histopathology	Definite	Definite	Definite	Definite	Definite	High confidence*