

Exogenní alergická alveolitida- doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování

Sekce intersticiálních plicních procesů České Pneumologické a Ftiseologické společnosti

Autor doporučeného postupu: Martina Šterclová, 21.09.2020

1. Definice onemocnění a úvod

Exogenní alergické alveolity (hypersenzitivní pneumonitidy, EAA) zahrnují skupinu intersticiálních plicních procesů vyvolaných opakovanou expozicí inhalačnímu antigenu u predisponovaných osob. Možných vyvolávajících antigenů je celá řada, může se jednat o části bakterií (např. *Saccharopolyspora rectivirgula*, *termofilní aktinomycety*-farmářská plíce, *Mycobacterium avium intracellulare* – hot-tub lung), hub (např. *Trichosporon cutaneum*- EAA letního typu popisovaná v Japonsku), proteinů (plíce chovatelů ptáků) či o chemické sloučeniny (např. metylen difenyl diisokyanát – isokyanátová plíce) (1). U části nemocných se navzdory klinice jasně odpovídající EAA nepodaří identifikovat zdroj vyvolávajícího antigenu, v těchto případech hovoříme o kryptogenní EAA.

Onemocnění je v české populaci pravděpodobně častější než idiopatická plicní fibróza (IPF), epidemiologická data však chybí. Podle britských dat může být prevalence EAA až 20 případů/100 000 obyvatel (2).

2. Klasifikace (tabulka č.1)

Historických snah o klasifikaci EAA bylo několik, základem byla klasifikace podle klinických příznaků, se kterými nemocný přichází k lékaři. Současná úroveň poznání vedla ke změně přístupu k hodnocení EAA – zohledněna by měla být především přítomnost známek fibrotizace plicní tkáně, protože představuje pro nemocného důležitý aspekt ve volbě terapie a paralelně je prognostickým ukazatelem (3). Z hlediska dalšího léčebného přístupu k nemocným je nezbytné **specifikovat, zda onemocnění v čase progreduje** (tabulka č. 2).

Tabulka č. 1 Klasifikace exogenních alergických alveolitid

	Nefibrotická EAA	Fibrotická EAA
Průběh onemocnění	Většinou reverzibilní Možná úprava ad integrum Příznaky se objevují v časové souvislosti s expozicí (často při expozici v zaměstnání)	Může být částečně reverzibilní Riziko progresse
Radiologický obraz	Postižení horních a středních laloků Dominují mlhovité opacity, centrilobulární noduly, mozaiková perfúze, air trapping, výjimečně konzolidace	Postižení horních a středních laloků, baze relativně ušetřeny Dominuje fibróza, peribronchovaskulární fibróza, mozaiková perfúze, air trapping, mohou být centrilobulární noduly
Histopatologický obraz	Obraz zánětlivý/buněčný Lymfoplasmocytární/mononukleární infiltráty Peribronchiálně vázané lymfocytární infiltráty Vágně formované granulomy Mnohojaderné obrovské buňky Nespecifická intersticiální pneumonie	Obraz fibrózy Podobný obvyklé intersticiální pneumonii Podobný nespecifické intersticiální pneumonii Peribronchiální fibróza Nespecifická a neklasifikovatelná fibróza Možná kombinace se zánětlivým postižením jako u akutní formy

Tabulka č. 2 Definice progredujícího fenotypu fibrotické EAA (4)

Hodnocené parametry	Fibrotická EAA	
Relativní pokles FVC	O alespoň 10 % ve srovnání s předchozí hodnotou navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu	O alespoň 5 % ve srovnání s předchozí hodnotou navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu
Další nálezy	Nejsou potřeba	Současné zhoršování respiračních symptomů a/nebo zvětšování rozsahu fibrotického postižení plic

Interval hodnocení	Hodnoceno kdykoliv během posledních 24 měsíců před zahájením léčby antifibrotiky	Hodnoceno kdykoliv během posledních 24 měsíců před zahájením léčby antifibrotiky
-----------------------	--	--

FVC – usilovná vitální kapacita

3. Diagnostická kritéria

a. Anamnéza a příznaky

Anamnestický údaj o možné expozici inhalačnímu antigenu v pracovním prostředí, v rámci koníčků pacienta, v domácnosti je jedním z hlavních střípků v mozaice diagnózy EAA. Odběr anamnestických dat doporučujeme při návštěvách pacienta **opakovat**, nemocného je třeba upozornit na možnou souvislost mezi expozicí inhalačnímu antigenu a stávajícím onemocněním. U **nefibrotických forem** dominují celkové příznaky včetně febrilií, pocení, myalgíí a bolesti hlavy, námahová dušnost a zhoršení příznaků po kontaktu s inhalačním antigenem. U **fibrotických forem**, pokud je nemocný trvale exponován inhalačnímu antigenu, může chybět anamnestický údaj o zhoršení dušnosti po kontaktu s inhalačním antigenem. U vybraných nemocných může pomoci **dotazník zaměřený na možnou expozici** – takto získané informace mohou lékaře i pacienta upozornit na možný zdroj, kterému by jinak pacient nepřikládal význam, a který by takto mohl být opominut (příloha 1).

b. Vyšetření plicních funkcí

Vyšetření plicních funkcí slouží k posouzení tíže a typu poškození plicního parenchymu. Nejčastěji se setkáváme s **restrikční ventilační poruchou a snížením plicní difuzní kapacity**. U nemocných může být patrná i **obstrukční ventilační porucha**, zvláště pokud jsou známky emfyzému nebo anamnéza nikotinismu (5). Izolované vyšetření plicních funkcí neodliší EAA od jiných intersticiálních plicních procesů, pomůže zhodnotit tíži plicního postižení a vývoj v čase. **Na základě normálního spirometrického nálezu bez vyšetření difuzní plicní kapacity nelze vyloučit u žádného pacienta intersticiální plicní proces!**

c. Bronchoalveolární laváž (BAL)

-nefibrotické formy: vyšší procentuální zastoupení lymfocytů v BALTe (tekutina získaná bronchoalveolární laváží) (nad 20 % u kuřáků, 30 % u nekuřáků), obvykle nízký poměr CD4/CD8 T-lymfocytů v BALTe (6, 7), vyšší procentuální zastoupení eosinofilů a žírných buněk.

-fibrotické formy: lymfocyty v BALTe mohou být zvýšené (nad 20 %), ale i v normě, hodnoty CD4/CD8 variabilní, i zvýšené (8), při výrazném fibrotickém plicním postižení vyšší procentuální zastoupení neutrofilů.

Je nutné si uvědomit, že zatímco **vyšší procentuální zastoupení lymfocytů v BALTe u nemocného s anamnézou expozice organickému inhalačnímu antigenu pravděpodobnost diagnózy EAA zvyšuje, normální hodnoty tuto diagnózu nevylučují.**

Doplnit diagnostický postup o BAL je doporučeno především u nemocných s nefibrotickou formou onemocnění, kde v diferenciální diagnostice mohou hrát úlohu procesy s diametrálně odlišnou léčbou včetně infekcí nebo imunopatologických stavů. Vhodný je ale i u forem fibrotických, protože výsledek může ukázat na možný exogenní původ fibrózy.

d. Počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) hrudníku

-nefibrotické formy: opacity mléčného skla, mosaiková perfúze, spíše v horních lalocích, centrilobulární a peribronchiální noduly do průměru 5 mm, organizující se pneumonie (OP). HRCT nález lze popsat jako typický pro EAA a kompatibilní s EAA (tabulka č. 3).

Tabulka č. 3 Počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností u nemocných s nefibrotickou EAA

HRCT obraz	Typický pro EAA	Kompatibilní s EAA
Popis	-minimálně jedna HRCT abnormalita svědčící pro infiltraci	-nespecifické nálezy popsané u nemocných s EAA

	parenchymu -minimálně jedna HRCT abnormalita svědčící pro postižení malých dýchacích cest -difuzní distribuce	
Odpovídající radiologický obraz	<i>HRCT obraz infiltrace parenchymu:</i> -mlhovité opacity -mozaiková perfúze <i>HRCT obraz postižení malých dýchacích cest:</i> -neostře ohraničené centrilobulární noduly -air trapping <i>Distribuce změn:</i> -difuzní postižení	<i>Postižení parenchymu:</i> -jemné mlhovité opacity -konzolidace -cysty <i>Distribuce změn:</i> -difuzní, někdy s dominantním postižením dolních plicních polí nebo peribronchovaskulárně

-fibrotické formy: mohou perzistovat centrilobulární a peribronchiální noduly, ale není podmínkou. Retikulonodulace, voština, může být v kombinaci s air-trappingem a emfyzémem či s výše popsanými noduly. Voština a retikulonodulace mohou dominovat bazálně, obvykle ale bývají spíše v horních lalocích. HRCT nález lze popsat jako typický pro EAA, kompatibilní s EAA a nevylučující EAA (tabulka č. 4)

Tabulka č. 4 Počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností u nemocných s fibrotickou EAA

HRCT obraz	Typický pro EAA	Kompatibilní s EAA	Nevylučující EAA
Popis	-HRCT obraz plicní fibrózy s níže popsanou distribucí změn -minimálně jeden nález	-liší se buď charakter nebo distribuce změn od obrazu typického pro EAA -přítomny změny svědčící pro	-jakýkoliv obraz, který není ani typický, ani kompatibilní

	svědčící pro postižení malých dýchacích cest	postižení malých dýchacích cest	s EAA
Odpovídající radiologický obraz	<p><i>HRCT obraz plicní fibrózy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -nepravidelné lineární opacity, distorze architektiky, trakční bronchiektázie, voština (není dominantní) <p><i>Distribuce:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -náhodná -predominance ve středních polích -relativně ušetřeny bazální partie plic <p><i>HRCT obraz při postižení malých dýchacích cest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -neostře ohraničené centrilobulární noduly a/nebo mlhovité opacity -mozaiková perfúze, ostře ohraničené oblasti s mlhovitými opacitami, ostře ohraničené okrsky konzolidací a ostře ohraničené okrsky parenchymu obvyklého vzhledu a/nebo air trapping (lobulární distribuce) 	<p><i>HRCT obraz:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -UIP -rozsáhlé mlhovité opacity a známky mírného fibrotického postižení <p><i>Distribuce:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -peribronchovaskulárně, subpleurálně -predominance v horních plicních polích <p><i>HRCT obraz při postižení malých dýchacích cest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -neostře ohraničené centrilobulární noduly -mozaiková perfúze, ostře ohraničené oblasti s mlhovitými opacitami, ostře ohraničené okrsky konzolidací a ostře ohraničené okrsky parenchymu obvyklého vzhledu a/nebo air trapping (lobulární distribuce) 	<p><i>HRCT obraz:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -UIP -pravděpodobná UIP -neurčený obraz pro UIP -fibrotická NSIP -organizující se pneumonie -neurčitá fibróza

UIP – obvyklá intersticiální pneumonie, NSIP – nespecifická intersticiální pneumonie

e. Histologie

-*nefibrotické formy*: alveolitida s intraalveolárními exsudáty, neostře ohraničené nenekrotizující granulomy, bronchiolitida. Histologický nálezn lze popsat jako typický pro EAA, pravděpodobná EAA a nevyučující EAA (tabulka č. 5)

Tabulka č. 5 Histologický obraz u nemocných s nefibrotickou EAA

Typická EAA	Pravděpodobná EAA	Nevylučující EAA
<i>Minimálně v jednom vzorku přítomny všechny tři typy změn:</i> <ol style="list-style-type: none">1. buněčná intersticiální pneumonie<ul style="list-style-type: none">- bronchiolocentrická- vzorec buněčné NSIP- s převahou lymfocytů2. buněčná bronchiolitida<ul style="list-style-type: none">- s převahou lymfocytů, fokální peribronchiální lymfoidní agregáty s germinálními centry- vzorec organizující se pneumonie s Massonovými tělísky- pěnovité makrofágy v alveolech3. neostře ohraničené nenekrotizující granulomy<ul style="list-style-type: none">- shluky epiteloidních a/nebo mnohojaderných buněk- lokalizace v peribronchiolárním intersticiu, alveolech, současně může být organizující se pneumonie	<i>Minimálně v jednom vzorku přítomny 2 typy změn:</i> <ol style="list-style-type: none">1. buněčná intersticiální pneumonie<ul style="list-style-type: none">- bronchiolocentrická- vzorec buněčné NSIP- s převahou lymfocytů2. buněčná bronchiolitida<ul style="list-style-type: none">- s převahou lymfocytů, fokální peribronchiální lymfoidní agregáty s germinálními centry- vzorec organizující se pneumonie s Massonovými tělísky- pěnovité makrofágy v alveolech	<i>Minimálně v jednom vzorku přítomna jedna ze změn:</i> <ol style="list-style-type: none">1. buněčná intersticiální pneumonie nebo buněčná bronchiolitida2. buněčná NSIP3. organizující se pneumonie4. peribronchiolární metaplázie bez známek fibrotické EAA

s Massonovými tělísky		
<p><i>V bioptickém materiálu nejsou známky:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dominujících plazmatických buněk nad lymfocyty - rozsáhlá lymfoidní hyperplazie - rozsáhlé dobře formované sarkoidní granulomy a/nebo nekrotizující granulomy - cizí tělesa 	<p><i>V bioptickém materiálu nejsou známky:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dominujících plazmatických buněk nad lymfocyty - rozsáhlá lymfoidní hyperplazie - rozsáhlé dobře formované sarkoidní granulomy a/nebo nekrotizující granulomy - cizí tělesa 	<p><i>V bioptickém materiálu nejsou známky:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dominujících plazmatických buněk nad lymfocyty - rozsáhlá lymfoidní hyperplazie - rozsáhlé dobře formované sarkoidní granulomy a/nebo nekrotizující granulomy - cizí tělesa

NSIP – nespecifická intersticiální pneumonie

-fibrotické formy: neostře ohraničené nenekrotizující granulomy, zesílení interalveolárních sept, centrilobulární fibróza, nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP), plicní fibróza obvyklého typu (UIP) (18, 19, 20). Histologický obraz lze popsat jako typický pro EAA, pravděpodobná EAA a nevylučující EAA (tabulka č. 6).

Tabulka č. 6 Histologický obraz u nemocných s fibrotickou EAA

Typická EAA	Pravděpodobná EAA	Nevylučující EAA
<p><i>V jednom vzorku současně znak 1 nebo 2 a znak 3:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. chronická fibrotizující intersticiální pneumonie -distorze architektiky, fibroblastické fokusy ± subpleurální voština - fibrotická NSIP 2. Broncho (bronchiolo) 	<p><i>V jednom vzorku současně znak 1 nebo 2:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. chronická fibrotizující intersticiální pneumonie -distorze architektiky, fibroblastické fokusy ± subpleurální voština - fibrotická NSIP 2. Broncho (bronchiolo) 	<p><i>Jakýkoliv z následujících znaků v jednom vzorku:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. chronická fibrotizující intersticiální pneumonie -distorze architektiky, fibroblastické fokusy ± subpleurální voština - fibrotická NSIP <p>± buněčná intersticiální pneumonie</p>

centrická fibróza ± peribronchiolární metaplázie ± přemosťující fibróza 3. neostře ohraničené nnekrotizující granulomy ± buněčná intersticiální pneumonie ± buněčná bronchiolitida ± organizující se pneumonie	centrická fibróza ± peribronchiolární metaplázie ± přemosťující fibróza ± buněčná intersticiální pneumonie ± organizující se pneumonie ± buněčná bronchiolitida	± organizující se pneumonie ± buněčná bronchiolitida
<i>V bioptickém materiálu nejsou známky:</i> <ul style="list-style-type: none"> - dominujících plazmatických buněk nad lymfocyty - rozsáhlá lymfoidní hyperplazie - rozsáhlé dobře formované sarkoidní granulomy a/nebo nekrotizující granulomy - cizí tělesa 	<i>V bioptickém materiálu nejsou známky:</i> <ul style="list-style-type: none"> - dominujících plazmatických buněk nad lymfocyty - rozsáhlá lymfoidní hyperplazie - rozsáhlé dobře formované sarkoidní granulomy a/nebo nekrotizující granulomy - cizí tělesa 	<i>V bioptickém materiálu nejsou známky:</i> <ul style="list-style-type: none"> - dominujících plazmatických buněk nad lymfocyty - rozsáhlá lymfoidní hyperplazie - rozsáhlé dobře formované sarkoidní granulomy a/nebo nekrotizující granulomy - cizí tělesa

NSIP – nespecifická intersticiální pneumonie

Transbronchiální biopsie má u nemocných s nefibrotickými formami onemocnění omezenou výtěžnost, dle některých studií jsou zhruba v polovině případů odebrané vzorky nediagnosticské (12). V diferenciální diagnostice nefibrotických EAA je ale spíše doporučena. **U fibrotických forem EAA je transbronchiální biopsie spíše nepřínosná a je nezbytně nutné posoudit individuálně, zda potenciální přínos procedury převyšuje rizika s ní spojená.** U nemocných s pochybnostmi o diagnóze lze zvážit **kryobiopsii nebo chirurgickou plicní biopsii** (13). Kryobiopsii volíme zejména u starších nemocných s fibrotizující složkou plicního postižení a nižšími plicními funkcemi, respektujeme riziko rozvoje akutní exacerbace onemocnění v souvislosti

s chirurgickou plicní biopsií stejně tak, jako je tomu u nemocných s IPF. **Poměr rizika a přínosu plicní biopsie hodnotíme u každého pacienta individuálně, dle celkového stavu, komorbidit, plicních funkcí, rozsahu a charakteru postižení a v neposlední řadě s ohledem na pacientovy preference.**

f. Laboratorní vyšetření

U pacientů s nejasným zdrojem expozice (navzdory opakovanému odběru anamnézy) lze diagnózu podpořit vyšetřením sérových precipitinů či **specifických sérových imunoglobulinů G (IgG)**, je však nutno mít na paměti omezenost spektra vyšetřitelných protilátek a absenci referenčního rozmezí pro zdravou populaci. Naše zkušenosti však ukázaly, že vysoké koncentrace těchto imunoglobulinů mohou pomoci identifikovat vyvolávající agens (14). **U nemocných s profesním postižením** je doporučeno EAACI (European Academy for Allergology and Clinical Immunology) provést sběr suspektního materiálu přímo v pracovním prostředí pacienta (např. prach usazený na osobních ochranných pomůckách nebo s využitím osobních sběrných systémů). Antigenní extrakty mohou sloužit buď přímo ke stanovení specifických IgG nebo v inhibičních testech (15). Dostupnost testování specifických IgG v ČR je shrnuto v příloze 2.

g. Provokační testy

Dalším literárním diagnostickým kritériem je pozitivita provokačních testů, které lze realizovat jako inhalační nebo kožní. V České republice tyto testy pro diagnostické účely prováděny nejsou, a to ani na pracovištích nemocí z povolání (16). Španělští autoři mají dobré zkušenosti s **inhalačními provokačními testy**, senzitivita inhalačního provokačního testu je dle dostupných literárních údajů 73 %, specifická 84 % (17). **EAACI doporučuje zvážit provedení inhalačního provokačního testu zejména u nemocných se suspektním profesním postižením, pokud byly vyčerpány všechny ostatní diagnostické metody nebo pokud se nedaří stanovit zdroj inhalačního antigenu, případně v případech, kdy předpokládaný antigen nebyl v minulosti popsán jako možný vyvolavatel EAA** (15). Alternativou může být **test se zamezením další expozice vyvolávajícímu antigenu** alespoň po dobu 14 dnů s kontrolou plicních funkcí a počtu leukocytů v periferní krvi. U nemocných s chronickou EAA má tento přístup poměrně nízkou senzitivitu (51 %), potenciálně využitelný je u nemocných s profesní expozicí (18).

h. Pracovní lékařství

Pokud má lékař na základě anamnestických údajů pacienta podezření, že k **expozici dochází v pracovním prostředí**, měl by nemocného odeslat na příslušné Oddělení nemocí z povolání. Zde je nutno bedlivě uvážit rozsah postižení, věk pacienta a míru rizika, že nemoc v příčinné souvislosti s relevantní expozicí vznikla a dle toho navrhnout nápravná opatření.

Shrnutí

Je nutné si uvědomit, že diagnóza EAA vzniká na základě syntézy výsledků výše uvedených vyšetření (tabulka č. 7). U řady nemocných s jednoznačnou anamnézou expozice inhalačnímu antigenu není nutno přistupovat k chirurgické plicní biopsii. U části nemocných lze diagnózu podpořit i na základě provedení transbronchiální biopsie nebo kryobiopsie, které mohou u nemocných s aktivními formami onemocnění zachytit výše popsané granulomy. Nejobtížnější je stanovení diagnózy u nemocných s fibrotickými formami onemocnění.

Literární údaje ukazují, že až u 50 % nemocných se nepodaří zdroj inhalačního antigenu vypátrat, a to zejména v případech, dochází-li k expozici v domácnosti nemocného (19). Pro tyto případy bylo navržen termín **kryptogenní EAA** (20). Je nutné zdůraznit, že pátrání po možné expozici inhalačním antigenům by mělo být skutečně důsledné a opakované, identifikace zdroje expozice a zamezení dalšímu kontaktu zlepšuje prognózu nemocných s EAA.

Stejně jako pro pacienty s IPF i pro nemocné s EAA platí, že diagnóza by měla být stanovena na podkladě **multidisciplinárního přístupu** (13). Zejména nemocní s fibrotickým plicním postižením (HRCT obrazem, jehož součástí jsou retikulace a/nebo voština) by měli být konzultováni v Centru pro intersticiální plicní procesy, které možnost multidisciplinárního přístupu má.

Tabulka č. 7 Diagnostická kritéria exogenní alergické alveolitidy

	Nefibrotická EAA	Fibrotická EAA
Anamnéza expozice inhalačnímu antigenu	+/-	+/-
Krepitus	+/-	+
Transfer faktor	↓	↓

Vyšší procentuální zastoupení lymfocytů v BALTe (>20 % kuřáci, >30 % nekuřáci)	+	+/-
BALTe CD4/CD8	↓	↓/norma/↑
Radiologický obraz (HRCT)	Centrilobulární noduly, mlhovité opacity, mozaiková perfúze, kondenzace	Centrilobulární noduly, mlhovité opacity, mozaiková perfúze, kondenzace, zesílení intersticiálních sept, trakční bronchiektázie, voština, emfyzém
Histologický obraz	Granulomy, OP, NSIP	Granulomy, OP, NSIP, UIP, CPFE

BALTe - tekutina získaná bronchoalveolární laváží, HRCT- počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, OP - organizující pneumonie, NSIP - nespecifická intersticiální pneumonie, UIP - obvyklá intersticiální pneumonie, CPFE - syndrom kombinace fibrózy a emfyzému.

Ne u všech pacientů lze diagnózu EAA stanovit s jistotou – u některých nemocných odpovídá klinický obraz, ale chybí anamnéza expozice inhalačnímu antigenu, u části nemocných není možné z různých důvodů provést bronchoskopii s bronchoalveolární laváží, a ne všichni pacienti mohou/chtějí podstoupit jakoukoliv plicní biopsii. Důležitou úlohu hraje HRCT vyšetření. Pokud jsou změny na HRCT typické pro EAA, lze diagnózu EAA stanovit s vysokou mírou jistoty, stejně tak v případě typického histologického obrazu je míra jistoty diagnózy EAA vysoká.

Jistota/nejistota týkající se diagnózy EAA se aktuálně nepromítá do léčebných doporučení a obzvláště u nemocných s fenotypem progredujícího fibrotického plicního postižení nemá vyjádření se k míře diagnostické jistoty při indikaci další léčby žádný význam.

4. Léčba EAA

V první řadě je třeba nemocnému **vysvětlit podstatu jeho onemocnění a motivovat pacienta ke spolupráci při léčbě.** Pokud lze identifikovat vyvolávající inhalační antigen, měl by být odstraněn z životního prostředí pacienta. Nemocný by měl být poučen, že při dalším styku s vyvolávajícím antigenem dojde velmi pravděpodobně k relapsu onemocnění a ke zhoršení plicních funkcí. Někdy je

nezbytné zamezit kontaktu s celou skupinou antigenů (holubářská plíce, pérové lůžkoviny apod.).

U nemocných zejména s nefibrotickou formou onemocnění, chybí-li jakékoliv známky jizevnatého postižení na HRCT hrudníku, nepřináší systémová kortikoterapie výraznější benefit, pokud jako kontrolní skupinu použijeme taktéž pacienty, kteří zamezili další inhalační expozici vyvolávajícímu antigenu (21).

U pacientů s výraznými příznaky nebo výrazným poklesem plicních funkcí při aktivním onemocnění lze doporučit **systémovou kortikoterapii** v dávce 0,5 mg prednisonu na kg hmotnosti. Po stabilizaci stavu pacienta je vhodné dávku snižovat, nicméně v literatuře není dostupná žádná práce zabývající se rychlostí, jakou by měly být kortikosteroidy detrahovány a dobou, po kterou by měly být podávány. Některé práce doporučují systémovou kortikoterapii nepodávat déle než 4 týdny (22). U nemocných s oběma formami onemocnění, pokud samotné zamezení expozice nevedlo ke kompletní rezoluci změn, lze zvážit dlouhodobou léčbu systémovými kortikosteroidy nebo **kombinovanou imunosupresní léčbu**. Nejsou zatím k dispozici práce, které by jednoznačně prokazovaly, jaká imunosupresiva pro případnou kombinovanou léčbu volit a u kterých nemocných ji indikovat. U pacientů bez lymfocytózy v BALTe a s voštinou na HRCT hrudníku nemusí přinést systémová kortikoterapie pro pacienta žádný benefit (23). Výsledky studie PANTHER u nemocných s idiopatickou plicní fibrózou do jisté míry zpochybňují i užití kombinované imunosupresní léčby u vybraných nemocných (24).

Nejčastěji používaným lékem je pravděpodobně **azathioprin a mykofenolát mofetil**. U nemocných léčených kombinovanou imunosupresní léčbou zahrnující buď kombinaci prednison+azathioprin nebo prednison+mykofenolát mofetil bylo v porovnání s nemocnými léčenými monoterapií prednisonem prokázáno signifikantní snížení nežádoucích účinků spojených s léčbou a to o 54 % pro azathioprin a 66 % pro mykofenolát mofetil. Léčba mykofenolátem měla nejen příznivější bezpečnostní profil a byla pacienty lépe tolerována, umožnila ale také snížit dávku prednisonu, aniž by bylo snížení provázeno poklesem usilovné vitální kapacity (25). Kombinovaná léčba s mykofenolátem mofetilu také vede k signifikantnímu vzestupu transfer faktoru v porovnání s nemocnými léčenými azathioprinem (26).

Dle zkušeností našeho pracoviště je na místě **kombinovanou imunosupresivní léčbu zvážit u nemocných s EAA, kteří mají dle HRCT hrudníku a/nebo BALTe známky aktivity onemocnění (vyšší procentuální**

zastoupení lymfocytů v BALTe, mlhovitě opacity, centrilobulární noduly) navzdory systémové kortikoterapii nebo je k udržení kontroly nad nemocí nutná vyšší dávka systémově podávaných kortikosteroidů. U nemocných netolerujících azathioprin, s kontraindikací léčby azathioprinem nebo při progresi dokumentované navzdory této léčbě je na místě zvážit kombinaci s mykofenolátem.

Ke stabilizaci plicních funkcí u nemocných s EAA může vést i léčba rituximabem nebo leflunomidem (27, 28). U nemocných s progredující fibrotickou EAA je indikována léčba nintedanibem, jedná se o jedinou léčebnou metodu, která prokazatelně zpomaluje pokles plicních funkcí u nemocných s tímto prognosticky závažným průběhem EAA (4). Podle publikovaných dat pacienti s fibrotickou EAA profitují i z léčby pirfenidonem (29).

Doporučené léčebné schéma shrnuje tabulka č.8.

Tabulka č. 8 Léčebné doporučení u nemocných s EAA

Léčebné modality	Nefibrotická EAA	Fibrotická EAA
Systémové kortikosteroidy	<i>Indikace:</i> symptomatický pacient; výrazně snížené plicní funkce/respirační insuficience; nejasný zdroj expozice <i>Dávka:</i> iničiálně 0,5 mg/kg prednisonu <i>Doba léčby:</i> postupné snižování po dobu 4-6 týdnů	<i>Indikace:</i> neztížitelný kašel; lymfocytóza v BALTe; HRCT obraz zahrnující centrilobulární noduly, mlhovitě opacity, mozaikovou perfúzi, air trapping <i>Dávka:</i> při neztížitelném kašli do 20 mg prednisonu v jedné denní dávce; v ostatních případech 0,5 mg/kg <i>Doba léčby:</i> u kašle podle efektu; postupné snižování dávky po dobu 4-6 týdnů
Imunosupresiva	<i>Indikace:</i> nejasný zdroj expozice; relaps po vysazení SKS <i>Léčba:</i> azathioprin (100-150 mg/den) nebo mykofenolát mofetil (1-2 g/den) <i>Doba léčby:</i> podle klinické	<i>Indikace:</i> SKS v monoterapii nevedou ke kontrole onemocnění; HRCT obraz zahrnující centrilobulární noduly, mlhovitě opacity, mozaikovou perfúzi, air trapping; relaps při detrakci dávky SKS <i>Léčba:</i> azathioprin (100-150 mg/den) nebo mykofenolát mofetil (1-2 g/den) (při intoleranci obou leflunomid 20 mg/den) <i>Doba léčby:</i> podle klinické odpovědi

	odpovědi	
Biologická léčba	Neindikována	<i>Indikace:</i> selhání kombinované imunosupresní léčby; HRCT obraz zahrnující centrilobulární noduly, mlhovité opacity, mozaikovou perfúzi, air trapping; relaps při detrakci dávky SKS; akutní exacerbace s život ohrožujícím průběhem <i>Léčba:</i> rituximab 1000 mg D1 +D14, event. opakování po 6 měsících <i>Doba léčby:</i> dle klinického efektu
Antifibrotika	Neindikována	<i>Indikace:</i> progredující fibrotická EAA: -relativní pokles FVC o alespoň 10 % ve srovnání s předchozí hodnotou navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu -relativní pokles FVC o alespoň 5 % ve srovnání s předchozí hodnotou navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu +současné zhoršování respiračních symptomů a/nebo zvětšování rozsahu fibrotického postižení plic <i>Léčba:</i> nintedanib 200-300 mg/den; pirfenidon <i>Doba léčby:</i> dle klinického efektu
Paliativní léčba	Nebývá nutná	DDOT dle kritérií ČPFS Plicní rehabilitace Nutriční poradna Reference do transplantačního centra

HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností; BALTe – tekutina získaná bronchoalveolární laváží; SKS – systémová kortikoterapie; FVC – usilovná vitální kapacita; DDOT – dlouhodobá domácí oxygenoterapie; ČPFS – Česká pneumoftizeologická společnost

Paliativní léčba EAA

Zejména skupina pacientů s progredujícím fibrotickým plicním postižením bývá kandidáty paliativní péče. U nemocných s respirační insuficiencí, kteří splňují kritéria ČPFS pro indikaci **dlouhodobé domácí oxygenoterapie**, by měla být zvážena tato možnost. Nemocní s nadváhou nebo podváhou mohou profitovat z péče **nutričního specialisty**. Nemocným s chronickou EAA by měla být nabídnuta možnost **plicní rehabilitace**, případně dle stavu pacienta a plicních funkcí lázeňská léčba. Důležitá je **léčba komorbidit a screening komplikací dlouhodobé systémové kortikoterapie**, zejména osteoporózy.

Pacienti s fibrotickým plicním postižením bývají limitováni také **kašlem**, který mnohdy přispívá k sociální izolaci nemocných. Někdy kašel mírní systémová kortikoterapie v dávce 5-10 mg prednisonu nebo ekvivalentu. U nemocných s neproduktivním suchým kašlem lze zvážit symptomaticky **gabapentin nebo opiáty, případně kromoglykát**, jehož přínos byl prokázán u nemocných s IPF (30).

Vybraná část nemocných může profitovat z **plicní transplantace** – v porovnání s pacienty s IPF je u nemocných s EAA signifikantně nižší riziko akutní rejekce a signifikantně lepší přežívání nemocných po plicní transplantaci (31). U nemocných indikovaných k plicní transplantaci je nezbytně nutné zamezení další expozice inhalačním antigenům – byla popsána rekurence onemocnění v transplantované plíci.

5. Prognóza EAA

Jak bylo zmíněno výše, prognóza nemocných s EAA je značně variabilní. Zatímco u nemocných s nefibrotickou EAA může mít choroba po zamezení expozice inhalačnímu antigenu průběh příznivý, u pacientů s fibrotickou EAA vidáme v některých případech progresi navzdory zamezení dalšímu kontaktu s inhalačním antigenem. **Obecně je ale jedním z negativních prognostických ukazatelů právě neidentifikovaný zdroj expozice!**

Identifikace markerů špatné prognózy může být důležitá zejména u nemocných, kde připadá v úvahu plicní transplantace jako léčebná modalita. U pacientů, kde byla diagnóza stanovena s pomocí **histologie**, lze očekávat lepší prognózu, pokud byly v tkáni zachyceny vágně formované granulomy a/nebo buněčná NSIP. Naopak nedobrou prognózu lze očekávat u nemocných s histologicky zachycenou fibrotickou NSIP, UIP a bronchiolocentrickou fibrózou (32).

Radiologicky se jako poměrně dobrý ukazatel, kterým lze identifikovat prognosticky závažné případy EAA, jeví objem plicních cév (pulmonary vessel volume = součet objemů plicních arterií a vén vyjma cév v plicním hilu), který lze ovšem měřit pouze automatickým systémem CALIPER (Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating). Přesahuje-li procentuálně PVV (vztaženo k objemu celých plic, měřeného stejným systémem) hodnotu 6,5, je průměrná doba přežití nemocných s EAA 35,3±6,1 měsíce. Prediktorem mortality je také vizuálně stanovený rozsah retikulací, bronchiektazií a voštiny (33).

6. Akutní exacerpace fibrotické EAA

V literatuře jsou zmíněny případy akutní exacerpace chronické EAA, jednoznačná kritéria však chybí. Část autorů přejímá či různě modifikuje **Collardova kritéria akutní exacerpace IPF** či **Kondohova kritéria** téhož (34, 35). Navrhujeme převzetí **definice akutní exacerpace chronické fibrotické EAA dle Olsona et al.** (36).

1. známá diagnóza chronické fibrotické EAA
2. nevysvětlitelné zhoršení či rozvoj dušnosti v posledních dvou měsících
3. nové opacity bilaterálně patrné na skiagramu hrudníku či HRCT
4. vyloučení infekce (bakteriální, virové, mykotické, mykobakteriální, negativní imunofluorescenční barvení na *Pneumocystis jiroveci* v materiálu získaném z respiračního traktu)
5. vyloučení jiné příčiny příznaků a radiologických nálezů (zejména vyloučení kardiální etiologie obtíží a plicní embolizace)

Optimální léčebná strategie u těchto pacientů není známa. Podávání pulzů kotikosteroidů, kombinace systémové kortikoterapie s jinými imunosupresivy či umělá plicní ventilace jsou zmiňovány jako možné, chybí však rozsáhlejší studie, které by potvrdily jejich klinický efekt. Mortalita nemocných s akutní exacerbací fibrotické EAA se pohybuje kolem 85 %.

7. Sledování nemocných s EAA

Pacienti s **nefibrotickou EAA** by měli být sledováni minimálně do dosažení kompletní remise onemocnění s normalizací plicních funkcí a HRCT nálezu. Pokud je u pacienta s anamnézou epizody EAA sledování ukončeno, je nezbytně nutné jej důrazně poučit, že při dalším kontaktu s vyvolávajícím agens může dojít k relapsu onemocnění, a že při rozvoji dechových obtíží je nutné vyšetření pneumologem k vyloučení plicního postižení.

Pacienti s **fibrotickou EAA** by měli být sledováni pneumologem doživotně, nemocné s progredujícím fibrotickým plicním postižením je nezbytné referovat pacienta do Centra pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů. Kombinovanou imunosupresivní léčbu nebo léčbu rituximabem by měl vždy indikovat lékař se zkušeností s podáváním těchto léků.

Použitá a doporučená literatura:

1. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006, 1:25.
2. Comparative studies of frequency, incidence and prevalences. In: *ERS whitebook, kapitola Interstitial lung diseases*.
www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/epidemiology.
Navštíveno 21.9.2020.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT Clinical practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 3: e36-e69.
4. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381:1718-1727.
5. Lalancette M, Carrier G, Laviolette M et al. Farmer's lung: long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 216-221.
6. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141:S169-S202.
7. Drent M, Gutters JC, Mulder PG et al. Is the different T helper cell activity in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis also reflected by the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997, 14: 31-38.
8. Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Hasegawa S. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis: association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest* 1993, 104: 38-43.
9. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cool CD et al. Nonspecific interstitial pneumonitis as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2002, 112: 490-493.
10. Jacobs RL. Hypersensitivity pneumonia: UIP/IPF histopathologic presentation. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110:532-533.
11. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation: an application of the ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2005, 60: 665-671.
12. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 1997; 112: 1459-1465.
13. Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur Respir Rev* 2017; 26:170012.
14. Šterclová M, Vašáková M, Metlická M, Homolka J. Význam specifických IgG při stanovení diagnózy exogenní alergické alveolity. *Studia Pneumotiseologica* 2010; 5: 214-219.

15. Quirce S, Vandeplans O, Campo P, Cruz JM, de Blay F, Koschel D, Moscato G, Pala G, Raulf M, Sastre J, Siracusa A, Tarlo SM, Walusiak-Skorupa J, Cormier Y. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016; 71: 765-779.
16. Pelclová D, Lebedová J, Fenclová Z, Lukáš E. *Nemoci z povolání a intoxikace*, Praha 2002, Nakladatelství Karolínium, ISBN 80-246-0433-7
17. Munoz X, Sánchez-Ortiz M, Torres F, Villar A, Morell F, Cruz JM. Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1658-1665.
18. Tsutsui T, Miyazaki Y, Okamoto T, Tateishi T, Furusawa H, Tsuchiya K et al. Antigen avoidance tests for diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig* 2015; 53: 217-224.
19. Fernandez Perez ER, Swigris JJ. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013; 144:1644–1651.
20. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:680-689.
21. Kokkarinen JI, Tukianenn HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Resp Dis* 1992, 145: 3-5.
22. Mönkäre S, Haahtela T. Farmer's lung--a 5-year follow-up of eighty-six patients. *Clin Allergy* 1987;17:143-51.
23. Maher TM. Chronic hypersensitivity pneumonitis; an enigmatic and frequently fatal disease. *Eur Respir Rev* 2020;29:200177.
24. Sadeleer LJ, Hermans F, Dycker E, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901983.
25. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, Bhanot D, Robinson L, Bullick S, Chen L, Hsu S, Churpek M, Hedeker D, Montner S, Chung JH, Husain AN, Noth I, Streck ME, Vij R. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2017;3(3). pii: 00016-2017.
26. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, Fell CD, Manganas H, Dubé BP, Wolters PJ, Collard HR, Ryerson CJ, Ley B. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2017;151:619-625.
27. Ferreira M, Borie R, Crestani C, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med* 2020; 172: 106146.
28. Noh S, Yadav R, Li M, et al. Use of leflunomide in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med* 2020; 20: 199.

29. Mateos-Toledo H, Mejía-Ávila M, Rodríguez-Barreto O, et al. An open-label study with pirfenidone on chronic hypersensitivity pneumonitis. *Arch Bronconeumol* 2020; 56: 163-169.
30. Saunders P, Maher T. Cough in fibrotic lung disease: An unresolved challenge. *Respirology* 2017; 22:1491-1492.
31. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, Greenland J, Wolters P, Ghio E, Jones KD, Leard L, Kukreja J, Blanc PD. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2015; 147:1558-1565.
32. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johannson KA, Assayag D, Lee J, Wolters PJ, Collard HR, Koth LL. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017; 152:502-509.
33. Jee AS, Jo HE, Corte TJ. Hypersensitivity pneumonitis: A protean and challenging disease. *Respirology* 2017; 22:1489-1490.
34. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1993, 103: 1808-1812.
35. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 16:636-643.
36. Olson AL, Huie TJ, Grohong SD et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest* 2008, 134: 844-850.