

EGZOGENINIS ALERGINIS ALVEOLITAS. 2017 M. PUBLIKACIJŲ APŽVALGA

Edvardas Danila

Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Egzogeninis alerginis alveolitas (EAA, sinonimai: hipersensityvus pneumonitas, „fermerio plaučiai“, „sūrio gamintojo plaučiai“, „oro drėkintojo plaučiai“, „paukščių mėgėjo plaučiai“, „saunos mėgėjo plaučiai“) yra ūminė, poūmė arba lėtinė uždegiminė intersticinė plaučių liga, kurią jautriems žmonėms sukelia įkvėptos organinės dulkės. EAA dažniausiai serga žmonės, dirbantys žemės ūkyje, tie, kurių namuose įrengtos oro kondicionavimo sistemos. Taip pat žmonės, namuose laikantys paukščius.

Ūminio EAA prognozė dažniausiai gera, deja, nemažai daliai ligonių, kuriems ligos eiga tampa lėtine, yra įvairaus laipsnio kvėpavimo funkcijos sutrikimų, kuriuos didžiąja dalimi lemia plaučių fibrozė. Beje, fibrozė lemia ne tik blogesnę prognozę, bet gali progresuoti be pakartotinės ekspozicijos su provokuojančiu veiksniu. Svarbu žinoti, kad vėlyvosios stadijos EAA nei pagal klinikinius simptomus, nei pagal radiologinius, netgi histologinius požymius gali būti neatskiriama nuo idiopatinės plaučių fibrozės (įprastinės intersticinės pneumonijos). EAA prognozė, esant tokiai ligos stadijai, būna bloga.

2017 m. Vilniaus universitetas ir Lietuvos pulmonologų draugija parengė *Intersticiniių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijas (galima atsisiųsti iš <http://www.chest.lt/uploads/leidiniai>)*, kuriose pateiktas EAA diagnostikos bei gydymo algoritmas [1]. Tačiau šios ligos žinomumas vis dar nepakankamas. Norint pagerinti jos žinomumą, šiame straipsnyje pateikiamos svarbiausios

2017 m. publikacijos EAA tematika. Jose daugiausia dėmesio skiriama EAA klasifikavimui ir lėtiniam EAA.

Histologinis lėtinio EAA pasireiškimas.

Kitų šalių tyrimai rodo, kad daugelis gydytojų (iš jų ir patologų) nėra net girdėję apie lėtinį EAA. Tiek pagal plaučių pataloginio tyrimo duomenis, tiek pagal krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) vaizdus lėtinis EAA dažnai klaidingai diagnozuojamas kaip įprastinė intersticinė pneumonija (IIP, kaip *patologinė diagnozė*) arba idiopatinė plaučių fibrozė (IPF, kaip *klinikinė diagnozė*). Ši problema atsiranda dėl to, kad ne mažiau kaip 50 proc. visų lėtinio EAA atvejų liga pasireiškia plaučių fibroze. Norėdami palengvinti ir standartizuoti jo diagnostiką, vis daugiau autorių siūlo lėtinį EAA diagnozuoti tik tuo atveju, kai jau pasireiškė plaučių fibrozė. Kitais atvejais EAA laikyti ūminiu arba poūmiu [2]. Svarbu pabrėžti, kad patys pirmieji plaučių pokyčiai, sergant EAA, įvyksta bronchiolių srityje (nes antigenas į plaučius patenka inhaliaciniu būdu, sukeldamas šių sričių uždegimą) [3]. Kaip minėta, lėtiniam EAA diagnozuoti būtina intersticinė plaučių fibrozė. Tačiau poūmiui EAA būdingi pokyčiai (epitelioidinės granulomos be nekrozės, centrilobulariai (apie bronchioles) išsidėčiusios limfocitų sankaupos, plazminės ląstelės, retkarčiais – nedideli organizuojančios pneumonijos ir bronchiolito židiniai) taip pat gali būti randami sergant lėtiniu EAA. Biopsinėje medžiagoje aptikti ir poūmiui EAA būdingi radiniai padeda patikimiau atskirti lėtinį EAA nuo IPF (IIP) bei fibrozinės nespecifinės

intersticinės pneumonijos (NIP). Lėtiniam EAA būdingi histologiniai radiniai geriausiai apibūdinti sergant „paukščių mėgėjo plaučiais“. Ar tokie patys radiniai būdingi ir kitos kilmės lėtiniam EAA, tiksliai nežinoma. Tokie radiniai yra: 1) atskiri plaučių fibrozės židiniai apie bronchioles; 2) plaučių fibrozės židiniai apie bronchioles ir kitokio pasireiškimo fibrozė („tiltinė“, panaši į IIP, panaši į fibrozinę NIP). Skirtingai nuo IPF (IIP), sergant lėtiniu EAA, gali būti pažeistos ir viršutinės plaučių dalys, jam nebūdingas (nors gali būti) plaučių mikrocistinis korėtumas. Apibendrinus galima teigti, kad lėtinis EAA neturi absoliučių patognomoninių histologinių diagnostikos kriterijų. Lėtinį EAA taip reikėtų diferencijuoti ne tik nuo IPF ir fibrozinės NIP, bet ir nuo lėtinės mikroaspiracijos į plaučius bei sisteminės jungiamojo audinio ligos sukeltamos plaučių fibrozės [2, 4]. Lėtinio EAA prognozė priklausomo nuo histologinio pasireiškimo. Ligonų, kurių plaučių biopsinėje medžiagoje vyrauja uždegiminė (ląstelinė, alveolito) NIP arba epitelioidinės granulomos, prognozė geresnė nei asmenų, kurių plaučiuose vyrauja fibrozinė NIP, IIP arba apie bronchioles yra fibrozė [5].

Radiologinis EAA pasireiškimas. Plaučių KT vaizduose ūminiam EAA būdingas difuzinis matinio stiklo vaizdas arba difuzinis greitai išnykstančios sustandėjusios plaučių parenchimos (t. y. konsolidacijos) vaizdas, centrilobuliniai židiniai. Matinio stiklo vaizdo plotų taip pat būna paūmėjus lėtiniam EAA. Poūmis EAA pasireiškia dauginais smulkiais centrilobuliniais židiniais. Lėtiniam EAA būdingi retikuliniai plaučių pokyčiai. Taip pat gali būti korėtų plaučių sričių, pavienių bronhektazių ir mozaikinių (margų) plaučių (dėl pažeistų smulkiųjų bronchų ir oro spąstų) vaizdo sričių. Esant poūmiui arba lėtiniam EAA, gali pasitaikyti plaučių ir konsolidacijos sričių (atitinkančių histologinius organizuojančios pneumonijos radinius) [6, 7].

Plaučių fibrozė, matoma KT vaizduose, yra blogesnės prognozės požymis, tačiau skirtingai nuo kitų intersticinių plaučių ligų, sergant EAA (ypač aktualu sergant lėtiniu EAA), plaučių pažeidimas (pokyčiai) KT vaizduose nekoreliuoja su plaučių funkcijos rodikliais [6, 8, 9]. Nors FVC (angl. *forced expiratory volume*, forsutos iškvėpimo talpos) reikšmės sumažėjimas daugiau kaip 10 proc. per 6 mėn. ir 12 mėn., palyginus su pradine, yra nepriklausomas blogesnės prognozės požymis [10].

EAA diagnostika ir klasifikacija. Nėra visuotinai priimtų EAA diagnostikos kriterijų. Ypač daug sunkumų kyla diagnozuojant lėtinį EAA. Neseniai paskelbta įvairių šalių ekspertų pulmonologų apklausa apie lėtinio EAA diagnostiką [11]. Gydytojų buvo klausama, kokie, jų nuomone, yra svarbiausi kriterijai, kuriais remdamiesi jie diagnozuoja lėtinį EAA. Patikimiausi (buvo daugiausia pritariančių) buvo du diagnostinių kriterijų deriniai: 1) žinomas sąlytis su įkvepiamu antigenu, būdingi pokyčiai plaučių KT vaizduose ir padidėjęs limfocitų kiekis bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystyje; 2) žinomas sąlytis su įkvepiamu antigenu ir histologiniai plaučių pokyčiai, suderinami su lėtiniu EAA.

Pabrėžtina, kad, ekspertų nuomone, nesant žinomo sąlyčio su įkvepiamu antigenu, netgi tais atvejais, kai histologiniai plaučių pokyčiai suderinami su lėtiniu EAA, patikimai diagnozuoti šios ligos negalima. Taigi, kontaktas su įkvepiamu antigenu yra svarbiausias diagnostikos kriterijus.

Svarbu ir tai, kad ekspertai nesutaria, kiek turi būti padaugėję limfocitų BAL skystyje, kad tai būtų diagnostikos kriterijus. Šis kriterijus yra patikimiausias, kai limfocitų yra daugiau nei 40 proc. visų BAL skysčio imunokompetentinių ląstelių. Mažiau patikimas, kai jų yra daugiau nei 30 proc. Šių ekspertų nuomone, svarbiausi radiologiniai lėtinio EAA radiniai yra mozaikiniai (margi) plaučiai, centrilobuliniai židiniai,

labiausiai pažeistos sritys apie bronchioles, matinio stiklo vaizdo plotai. Būdingiausi histologiniai plaučių biopsinės medžiagos radiniai: lėtinis uždegimas apie bronchioles esančiose plaučių srityse, ne visiškai susiformavusios epitelioidinės granulomos be nekrozės, gigantinės ląstelės, fibrozė bronchiolių srityje, organizuojanti pneumonija, kitai ligai būdingų pokyčių nebuvimas. Papildomu lėtinio EAA diagnostikos kriterijumi galėtų būti ekstrapulmoninių simptomų nebuvimas [11].

Pastaraisiais metais gerėjant lėtinio EAA apibūdinimui, kai kurie autoriai [6] siūlo vietoje šio termino vartoti terminą fibrozinis EAA. Kiti autoriai [12] siūlo išskirti tik dvi EAA formas (tipus): ūminį (uždegiminį) EAA ir lėtinį (fibrozinį) EAA. Orientacinė laiko riba, skirianti šiuos EAA tipus – 6 mėn. Manoma, kad iki 6 mėn. pokyčiai (jei nėra pakartotinio sąlyčio su antigenu) yra grįžtamieji, vėliau – jau negrįžtamieji. Radiologiniai arba histologiniai fibrozės požymiai rodo buvus ilgesnį arba pakartotinį sąlytį su antigenu.

EAA, ypač lėtinio (fibrozinio), gydymas išlieka nestandartizuotas (gliukokortikosteroidai, citostatikai), daugeliu atvejų – nepakankamai veiksmingas. Dabar tiriamas fibrozę slopinamųjų vaistų (pirfenidono ir nintedanibo) poveikis lėtinio EAA eigai [7].

Apibendrinimas. Kol kas nėra visuotinai priimtų EAA diagnostikos kriterijų, tačiau svarbiausiu diagnostikos kriterijumi yra buvęs sąlytis su įkvepiamu antigenu. Esant šiam diagnostikos kriterijui, EAA gali būti patvirtintas remiantis būdingais radiologiniais pokyčiais plaučių KT vaizduose ir būdingais BAL skysčio arba biopsinės medžiagos histologinio tyrimo radiniais. Nėra vieningos EAA klasifikacijos ir atitinkamų kriterijų, todėl, manytina, kad lėtinio EAA reikėtų laikyti tik tuos atvejus, kai yra plaučių fibrozės požymių. Kaip reikėtų gydyti EAA, vis dar tiksliai nežinoma, tačiau ypač svarbu vengti pakartotinės ekspozicijos su provokuojamuoju antigenu.

Literatūra

1. Danila E, Zablockis R, Aleksonienė R, Dementavičienė J, Gruslys V, Matačiūnas M, Šileikienė V, Žurauskas E. Intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vilnius: Vaistų žinios, 2017.
2. Churg A, Bilawich AM, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis. What is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? Arch Pathol Lab Med 2017; Epub ahead of print.
3. Churg A, Ryerson CJ. The many faces of hypersensitivity pneumonitis. Chest 2017; 152: 458–460.
4. Miller R, Allen TC, Barrios RJ et al. Hypersensitivity pneumonitis. A perspective from members of the Pulmonary pathology society. Arch Pathol Lab Med 2017; Epub ahead of print.
5. Wang P, Jones KD, Urisman A et al. Pathological findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. Chest 2017; 152: 502–509.
6. Dias OM, Baldi BG, Pennati F et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. Expert Rev Respir Med 2017; Epub ahead of print.
7. Kouranos V, Jacob J, Nicholson A, Renzoni E. Fibrotic hypersensitivity pneumonitis: key issues in diagnosis and management. J Clin Med 2017; 6: 62.
8. Chung JH, Zhan X, Cao M et al. Presence of air-trapping and mosaic attenuation on chest CT predicts survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. Ann Am Thorac Soc 2017; 14: 1533–1538.
9. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A et al. CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. Eur Radiol 2017; 27: 5127–5135.
10. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. Thorax 2017; Epub ahead of print.
11. Morisset J, Johannson KA, Jones KD et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an international modified Delphi survey. Am J Respir Crit Care Med 2017; Epub ahead of print.
12. Vasakova M, Morell F, Walsh S et al. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 680–689.