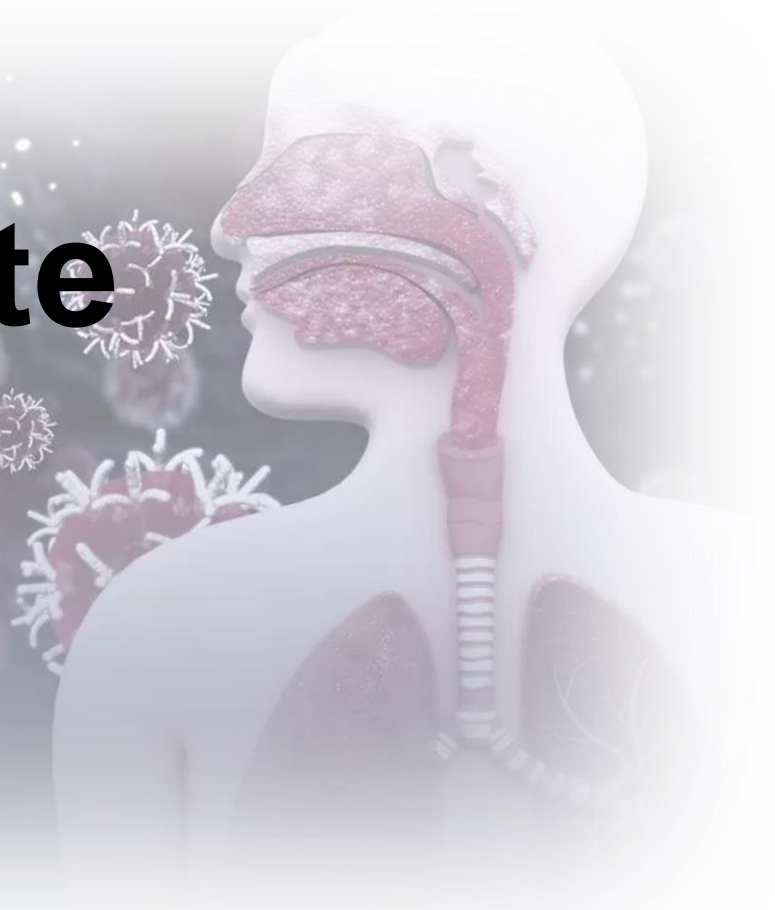


Hipersensitivite Pnömonisi

Hazırlayan: Araş. Gör. Mine Tül Yaman

Moderatör: Prof. Dr. Esra Uzaslan





PULMONARY PERSPECTIVE

Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment

Martina Vasakova¹, Moises Selman², Ferran Morell^{3,4}, Martina Sterclova¹, Maria Molina-Molina^{5,6}, and Ganesh Raghu⁷

¹Department of Respiratory Medicine, First Faculty of Medicine of Charles University, Thomayer Hospital Prague, Prague, Czech Republic; ²Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas," Mexico City, Mexico; ³Vall d'Hebron Institut de Recerca, Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁴Department de Medicina UAB, Consorci Centro de Investigació Biomèdica en Red (CIBER) de Enfermedades Respiratoria, Barcelona, Spain; ⁵Hospital Universitario de Bellvitge, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge, Universidad de Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁶CIBER de Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain; and ⁷Center for Interstitial Lung Diseases, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington

[Diffuse Lung Disease Guidelines and Consensus Statements]

CHEST

Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis CHEST Guideline and Expert Panel Report

Check for updates

Evans R. Fernández Pérez, MD, FCCP; William D. Travis, MD, FCCP; David A. Lynch, MB, BCH; Kevin K. Brown, MD, FCCP; Kerri A. Johansson, MD, MPH; Moisés Selman, MD; Jay H. Ryu, MD, FCCP; Athol U. Wells, MD; Yuh-Chin Tony Huang, MD, MHS, FCCP; Carlos A. C. Pereira, MD, FCCP; Mary-Beth Scholand, MD, FCCP; Ana Villar, MD, PhD; Naohiko Inase, MD, PhD; Richard B. Evans, MD, MPH, FCCP; Stephen A. Mette, MD, FCCP; and Lindsay Frazer-Green, PhD



Tanım

- HP akciğer parankimini ve küçük hava yollarını etkileyen inflamatuvar ve/veya fibrotik bir hastalıktır
- Tipik olarak, duyarlı bireylerde bilinen veya bilinmeyen bir antijenin solunması ile tetiklenen immün aracılı bir reaksiyondan kaynaklanır
- İn hale bir antijen ile ilişkili olmasına rağmen antijen ve maruziyet HP hastalarının %60 kadarında tespit edilemez

Epidemiyoloji

- Mevcut alışmalarda HP insidansı 100.000 kişide 0,3 ile 0,9 arasında tahmin edilmektedir⁽¹⁾
- Tüm ILD vakaları arasındaki HP oranı %2 ile %47 arasında değişmektedir⁽¹⁾
- Çoğunlukla ortalama 50-60 yaş aralığındaki yetişkinleri etkiler⁽²⁾
- Kadınları ve erkekleri neredeyse eşit oranda etkilemektedir⁽²⁾

1-Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Aug 1;200(3):301-308. doi: 10.1164/rccm.201903-0541PP. PMID: 31150272.

2-Calaras D, David A, Vasarmidi E, Antoniou K, Corlateanu A. Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges of a Complex Disease. *Can Respir J.* 2024 Jan 18;2024:4919951. doi: 10.1155/2024/4919951. PMID: 38283656; PMCID: PMC10810695.

Epidemiyoloji

- Coğrafi bölge, iklim ve mevsimsel farklılıklar, antijenlerin türü ve miktarı, endüstrileşme düzeyi, tarımsal teknikler ve mesleki ortamın diğer özellikleri nedeniyle mesleki HP yaygınlığında bir ülkeden diğerine önemli farklılıklar gözlemlenmektedir⁽¹⁾
- Mesleki HP insidansı %0 -%81,3 arasında değişmektedir⁽¹⁾
- 10 yıllık bir süre boyunca takip edilen hastalarla yapılan bir çalışmada HP insidansı 100.000 kişide 4,9 veya 100.000 kuş yetiştiricisinde 54,6 olarak bildirilmiştir⁽²⁾

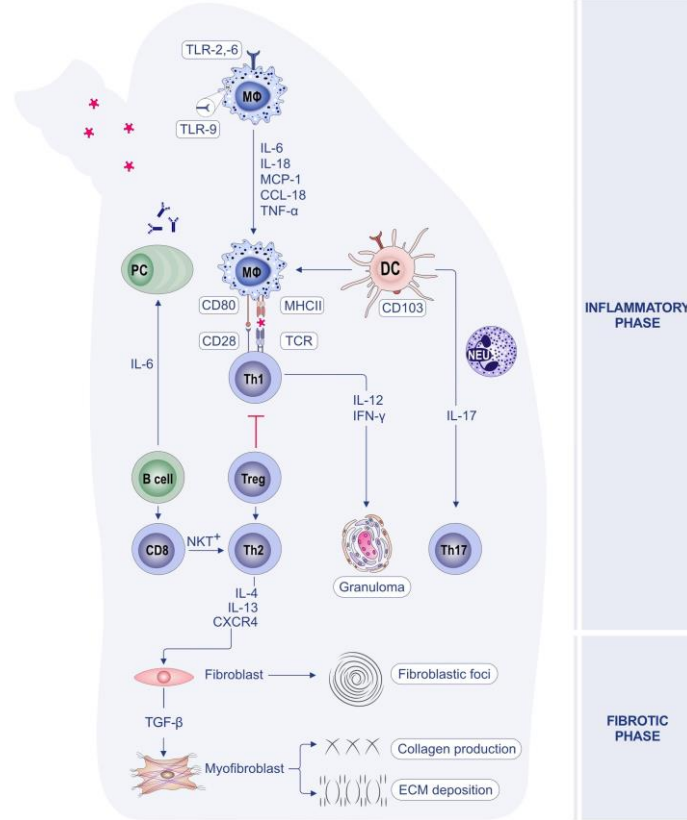
1-Calaras D, David A, Vasarmid. E, Antoniou K, Corlateanu A. Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges of a Complex Disease. *Can Respir J*. 2024 Jan 18;2024:4919951. doi: 10.1155/2024/4919951. PMID: 38283656; PMCID: PMC10810695.

2-Morell F, Villar A, Ojanguren I, Munoz X, Cruz MJ, Sansano I, et al. Hypersensitivity pneumonitis and (idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows [in English, Spanish]. *Arch Bronconeumol* [online ahead of print] 11 Feb 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.003>.

Patofizyoloji

- HP gelişimine yol açan immünolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır
- Duyarlı bireylerde düşük moleköl ağırlıklı bileşiklere solunum yoluyla maruz kalmanın ardından anormal bir bağışıklık tepkisi sonucu ortaya çıktığı ve bunun sonucunda inflamasyon, granülom oluşumu ve bazı durumlarda kalıcı hasar ve fibrozise yol açtığı düşünülmektedir

Patofizyoloji



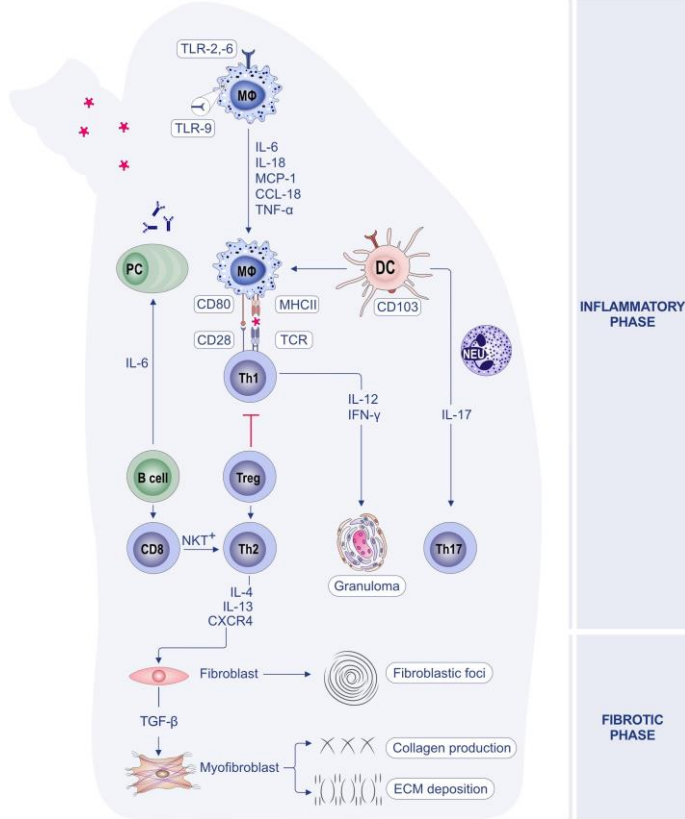
İnflamatuvar faz

- Solunan antijenler, toll benzeri reseptör 2, 6, 9 dahil olmak üzere antijen tanıma reseptörleri aracılığıyla antijen sunan hücrelerle (makrofajlar, dendritik hücreler) etkileşime girer
- APC' ler, sitokin ve kemokin üretimiyle Th1 yanıtını uyarır
- Nötrofiller hastalığın erken döneminde bulunur
- Paralel olarak, uyarılmış B hücreleri (plazma hücreleri), IgG antikorları üreterek kompleman kaskadını başlatır ve makrofajları daha fazla uyarır
- Th1 sitokin üretimi aracılığıyla makrofajlar çok çekirdekli dev hücreler ve epitelooid hücrelerle birleşerek granülomları oluşturur

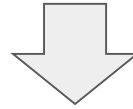
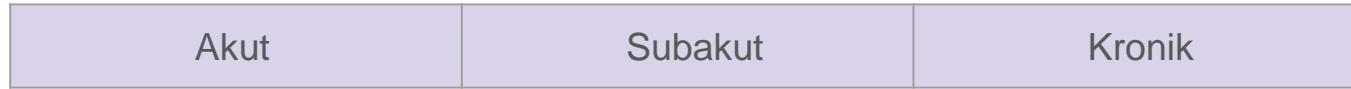
Patofizyoloji

Fibrotik faz

- Akut, inflammatuar bir süreçten kronik, fibrotik sürece geçiş, granülomlar tarafından üretilen kemotaktik faktörler ile Th1'den Th2'ye inflammatuar yanıt geçişi ve düzenleyici T hücrelerinin inhibisyonu ile gerçekleşir
- Th2 sitokinleri fibroblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini uyarır
- Fibroblastlar, miyofibroblastlara farklılaşır ve alveolar boşluğa göç eder
- Fibroblastlar, akciğer dokusunun yeniden şekillenmesine yol açan hücre dışı matris üretir, bu da doku sertliğine ve hipoksiye neden olur
- IPF dahil diğer ILD' lere benzer şekilde, fibrozis interstisyel ve alveolar boşluklardaki kalıcı inflamasyona, epitel hasarına ve alveole-kapiller bazal membranın yıkımına neden olur



HP Alt Tipleri



1-Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Aug 1;200(3):301-308. doi: 10.1164/rccm.201903-0541PP. PMID: 31150272.

2-Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Executive summary diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021; **160**: 595–615.

HP Alt Tipleri

	Antijen maruziyeti	Semptom başlangıcı	Belirtiler	Fiziksel muayene	Sonuç	Prognoz
Fibrotik olmayan HP	Genellikle tanımlanabilir bir antijenin yüksek düzeyde ve aralıklı maruziyeti sonucu	Maruziyetten sonraki saatler veya günler	Akut veya sinsi başlangıçlı öksürük, dispne ve yorgunluk, sıklıkla aralıklı grip benzeri semptomlar (ateş, titreme, halsizlik, öksürük, göğüste sıkışma, dispne ve baş ağrısı)	Yaygın ince raller, mid-inspiratuar squak	Semptomlar, maruziyetin kaldırılmasından sonraki 12 saat ile birkaç gün içinde kademeli olarak azalır ve tekrar maruziyetin olması ile tekrar ortaya çıkabilir	Maruziyetin önlenmesi durumunda, stabilizasyon veya tam iyileşme olasılığı mevcut
Fibrotik HP	Sıklıkla bilinmeyen bir antijene düşük düzeyde sürekli maruz kalma sonucu	Maruziyetten aylar sonra	Görünür akut atakları olmayan sinsi ilerleyen dispne, öksürük, yorgunluk, halsizlik ve/veya kilo kaybı	Yaygın ince raller, siyanoz, kor pulmonale ve çomak parmak (hastaların %50'sinde)	Son evre fibrotik hastalık Antijenden kaçınmaya rağmen alevlenme meydana gelebilir	Kötü prognoz

Birden fazla parametre değerlendirilmeli

1- Klinik zellikler

2- Maruziyet yks ve/veya antijenlere karşı serum IgG' nin varlığının tespit edilmesi

3- HRCT bulguları

4- BAL lenfositozu

5- Histopatolojik bulgular

1. Semptomlar

Dispne
Öksürük
Squak
Grip benzeri semptomlar
Kilo kaybı
Hırıltılı solunum
Göğüste sıkışma
Siyanoz



Başlangıç ;

- Akut (Günler veya haftalar içinde)
- Kronik (Aylar veya yıllar içinde)



2. Maruziyet



Hipersensitivite Pnömonisine Neden Olduğu Bilinen Antijen Kaynakları

Organik partiküller <u>I.Mikrobik nedenler</u>	Tipik Kaynaklar	HP hastalığı
Mantarlar/Küfler <ul style="list-style-type: none">- <i>Aspergillus türleri</i>- <i>Alternaria alternata</i>,- <i>Aureobasidium spp.</i>- <i>Botrytis cinerea</i>- <i>Cephalosporium türleri</i>- <i>Cladosporium türleri</i>- <i>Cryptococcus türleri</i>- <i>Fusarium türleri</i>- <i>Graphium türleri</i>- <i>Mucor türleri</i>- <i>Penicillium türleri</i>- <i>Rhizopus türleri</i>- <i>Trichoderma türleri</i>- <i>Fitaz (Aspergillus veya Trichoderma kaynaklı enzim)</i>	<ul style="list-style-type: none">- Küflü saman- Kontamine bitkisel materyal- Kontamine sular- Kontamine evler (su baskını)- Döşemeli mobilyalar- Kirlenmiş sıva- Organik atıklar- Küflü ahşap- Kirli ahşap- Aspergillus enzimleri- Küflü mantar- Enfekte evsel havalandırma sistemleri- Saksı çiçekleri, seralar- Küflü üzüm- Enfekte nefesli çalgılar- Turba- Kompost- Salamların küflü yüzeyi- Peynir kılıfları	<ul style="list-style-type: none">- Çiftçi akciğeri- Malt işçisi akciğeri- Nemlendirici akciğer (Humifider lung)- İç mekan hava alveoliti (evsel HP)- Oduncu akciğeri- Sıva işçisi akciğeri- Atık ayırıcı akciğeri- Sauna akciğeri- Sequoiosis- Fırıncı akciğeri- Suberosis- İç mekan hava alveoliti (evsel HP)- Sera akciğeri- Şarap üreticisi akciğeri- Nefesli çalgı alveoliti- Turba işçisi akciğeri- Kompost akciğer- Salam üreticisi akciğeri- Peynir yıkayıcı akciğeri



Hipersensitivite Pnömonisine Neden Olduğu Bilinen Antijen Kaynakları

Organik partiküller <u>I.Mikrobik nedenler</u>	Tipik Kaynaklar	HP hastalığı
Mayalar <ul style="list-style-type: none">- <i>Candida türleri</i>- <i>Geotrichum candidum</i>- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>- <i>Saccharomonospora viridis</i>- <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>- <i>Torulopsis glabrata</i>- <i>Trichosporon cutaneum</i>	<ul style="list-style-type: none">- Enfekte çeşmeler ve rutubetli ortamlar- Küflü saman, kültür mantarları- Kontamine yüzme havuzları- Enfekte nefesli çalgılar- İnsan bağırsağı, tırnaklar ve deri- Ekmek, şarap ve bira mayası- Kontamine evler- Kültür mantarları	<ul style="list-style-type: none">- Rutubet (nem) akciğeri- Çiftçi akciğeri- Footcare alveolit- Üflemeli çalgı akciğeri- Candida alveoliti- Maya tozu alveoliti- Yaz tipi HP, Kapalı ortam alveoliti- Mantar işçisi akciğeri
Yenilebilir Mantarlar <ul style="list-style-type: none">- <i>Kültür mantarları (shiitake, bunashimeji, Pleurotus, Pholiota, Lyophyllum, Agaricus)</i>	<ul style="list-style-type: none">- Mantarlar	<ul style="list-style-type: none">- Mantar yetiştiricisi akciğeri



aidu



Hipersensitivite Pnömonisine Neden Olduğu Bilinen Antijen Kaynakları

Organik partiküller <u>I.Mikrobik nedenler</u>	Tipik Kaynaklar	HP hastalığı
Bakteriler <ul style="list-style-type: none">- <i>Acinetobacter</i> türleri- <i>Bacillus</i> türleri- <i>Klebsiella</i> türleri- <i>Nontüberküloz mikobakteriler</i>- <i>Phoma</i> türleri- <i>Stenotrophomonas</i> türleri- <i>Stafilokok</i> türleri- <i>Streptomiçes</i> türleri- <i>Termoaktinomiçes</i> türleri- <i>Endotoksinler</i>- <i>Bacillus subtilis</i> enzimleri (<i>subtilisin</i>)	<ul style="list-style-type: none">- Kirlenmiş sular- Kirlenmiş makine yağı- Kanalizasyon arıtma tesisleri- Talaş, Nemli ahşap- Biyolojik temizlik malzemeleri, Çamaşır deterjanı- Enfekte üfleli çalgılar- Küflü duş perdeleri- Kültür mantarı gübresi- Kirli toprak- Küflü saz çatılar- Küflü pekmez	<ul style="list-style-type: none">- Nemlendirici akciğeri- Makine operatörü akciğeri- Kanalizasyon işçisi akciğeri- Oduncu akciğeri- Deterjan işçisi alveoliti - Üfleli çalgı alveoliti- Kapalı ortam alveoliti- Mantar yetiştiricisi akciğeri- Kompost akciğeri- Saman çatı akciğeri- Bagassozis
Protozoalar <ul style="list-style-type: none">- Amip- Nematodlar- Akar (Acarus siro)	<ul style="list-style-type: none">- Kirli nemlendiriciler ve klima sistemleri	<ul style="list-style-type: none">- Rutubet akciğeri



Hipersensitivite Pnömonisine Neden Olduğu Bilinen Antijen Kaynakları

Organik partiküller <u>II. Proteinler ve enzimler</u>	Tipik Kaynaklar	HP hastalığı
Hayvansal proteinler <ul style="list-style-type: none">- <i>Kürk tozu</i>- <i>Kuş dışkısı, serumu ve tüyleri</i>- <i>Kuş tüyleri</i>- <i>Yarasalar</i>- <i>Carmine (Coccus cacti)</i>- <i>İnek sütü</i>- <i>Balık yemi</i>- <i>Balık unu</i>- <i>Kabuk proteinleri (istiridye, deniz salyangozu, midye)</i>- <i>Domuz pankreası</i>- <i>Hipofiz proteinleri</i>- <i>Sıçan ve çöl faresi idrarı, serumu ve postu</i>- <i>İpek böceği proteinleri</i>	<ul style="list-style-type: none">- Hayvan postları- Muhabbet kuşları, kanaryalar,, güvercinler, papağanlar,tavuk, hindiler, kazlar, ördekler, yabanikuşlar, sülünler- Kuş tüyü yatak, yastık, yorgan- Yarasalarla temas- Gıda ve kozmetik- İnek sütü- Su piresi, et, sinek larvası- Hayvan yemi- İstiridye kabuğu tozu - Hayvansal ürünler- Hipofiz tozu- Sıçan ve çöl faresi - İpek böceği larvası ve kozasının tozu	<ul style="list-style-type: none">- Kürkçü akciğeri- Kuş yetiştiricisi hastalığı, güvercin yetiştiricisinin akciğeri, tavuk yetiştiricisinin akciğeri- Tüy-yorgan akciğeri- -- Carmine alveolit, boyacı akciğeri- Heiner sendromu- Balık yetiştiricisi alveoliti- Balık unu alveoliti- Kabuklu deniz ürünleri alveolit, istiridye kabuğu HP, yumuşakça kabuğu HP- -- Hipofiz soluyan akciğeri- Sıçan ve fare proteinlerine bağlı alveolit- İpekböceği yetiştiricisi akciğeri



Hipersensitivite Pnömonisine Neden Olduğu Bilinen Antijen Kaynakları

Organik partiküller <u>II. Proteinler ve enzimler</u>	Tipik Kaynaklar	HP hastalığı
Bitkisel proteinler <ul style="list-style-type: none">- <i>Aljinat</i>- <i>Argan</i>- <i>Kateşin</i>- <i>Esparto tozu</i>- <i>Tahıl unu (buğday, çavdar, yulaf, mısır)</i>- <i>Malt</i>- <i>Baklagiller (soya)</i>- <i>Kırmızı biber</i>- <i>Pire otu</i>- <i>Ispanak</i>- <i>Yer bademi</i>- <i>Ahşap (sedir, maun, çam, ramin)</i>	<ul style="list-style-type: none">- Kontamine tahıl veya un- Deniz yosunu- Kozmetik ürünler, doymamış yağ asitleri, fitosterol- Yeşil çay tozu- Halfa otu- Un tozu- Gıda işleme endüstrisi- Baklagil (soya) unu- Kırmızı biber tozu- Bitki bazlı böcek ilacı- Ispanak tozu- Horchata (içecek)- Ahşap parçacıkları	<ul style="list-style-type: none">- Esparto akciğeri, sıvacı akciğeri- Un tozu alveoliti- Soya tozu alveoliti- Kırmızı biber yetiştiricisi akciğeri- Odun lifi alveoliti



Hipersensitivite Pnömonisine Neden Olduğu Bilinen Antijen Kaynakları

İnorganik partiküller <u>I.Kimyasallar</u>	Tipik Kaynaklar	HP hastalığı
<ul style="list-style-type: none">- <i>Asit anhidritler (piromellitik ve trimellitik anhidritler)</i>- <i>Akrilat bileşikleri (metil metakrilat)</i>- <i>Bakır sülfat</i>- <i>Kloroetilen (trikloretilen)</i>- <i>Dimetil ftalat ve stiren</i>- <i>HFC-134a İzosiyanatlar (toluen diizosiyanat, metilen difenil diizosiyanat, heksametilen diizosiyanat, MIC, NDI, polizosiyanat)</i>- <i>Tetrakloroftalik ve hekzahidroftalik asit</i>- <i>Sodyum diazobenzen sülfat</i>- <i>Triglisidil izosiyaniürat</i>	<ul style="list-style-type: none">- Poliüretan köpükler, sprey boyalar, elastomerler, yapıştırıcılar, şilteler, araba parçaları, ayakkabılar, suni deri, kauçuk ürünler, suntalar, elastik sentetik elyaflar, elektrik izolasyonları- Diş malzemeleri, cila, reçine, yapıştırıcılar- Bakır sülfat bordo karışımı- Yağ çözücü maddeler, temizlik maddeleri, ekstraksiyon maddeleri- Endüstriyel çözücüler, plastikleştiriciler- Lazer epilasyon cihazlarındaki soğutma sıvısı- Asit anhidritlerde olduğu gibi- Epoksi reçine için sertleştirici- Laboratuvar reaktifi, kromatografi- Polyester tozu (toz boyalar)	<ul style="list-style-type: none">- Asit anhidrit alveolit- Metakrilat alveolit- Bağı pülverizatörünün akciğeri- Kimyasal alveolit- Tüy dökücü akciğeri- İzosiyanat alveolit- Asit anhidrit alveolit- Kimyasal alveolit- Ressam(boyacı) akciğeri



Hipersensitivite Pnömonisine Neden Olduğu Bilinen Antijen Kaynakları

<u>İnorganik partiküller</u> <u>II. İlaçlar</u>	Tipik Kaynaklar	HP hastalığı
<ul style="list-style-type: none">- Penisilinler, sefalosporinler- Metotreksat- α-IFN- Lenalidomid- Pravastatin- Venlafaksin- Temozolomid	<ul style="list-style-type: none">- Antibiyotikler- İmmüsupresif ajanlar- İmmünomodülatör ajanlar- Hipolipidemikler- Antidepresanlar- Alkilleyici ajanlar	<ul style="list-style-type: none">- İlaça bağlı HP
<u>III. Metaller</u>		
<ul style="list-style-type: none">- Kobalt- Çinko (tungsten ve alaşımları)- Zirkonyum- Berilyum- TMI	<ul style="list-style-type: none">- Sert metaller, alaşımlar- Çinko dumanı- Zirkon- Piller, bilgisayarlar, neonlar- Endüstride kullanılan yarı iletkenler için organometalik bileşik	<ul style="list-style-type: none">- Çinko dumanı alveoliti- Zirkonyum alveoliti- Berilyum HP



Maruziyet değerlendirmesi

Maruziyet Anketleri;

- Çevresel ve mesleki maruziyeti değerlendiren anketler
- Doğrulanmış ve tüm çevresel ve mesleki ortamlara uygulanabilir HP anketi bulunmamaktadır
- Klinisyenlerin bölgesel maruziyetler ile ilgili bir HP anketi kullanması gerekmektedir

Maruziyet değerlendirmesi

Anket zellikleri;

- Maruziyetin süresi, kapsamı ve sıklığı ve semptomlarla ilişkisi hakkında ayrıntılı değerlendirme içermeli
- Sorular, mevsimsellik ve maruziyetin diğer zamansal yönleri dikkate alınarak ikamet edilen bölgeyle ilgili olmalı
- Hasta bir soruya "evet" yanıtını verse bile öykü kapsamlı olmalı, sorular ek olası antijen kaynaklarını da içermeli

Maruziyet değerlendirmesi

Maruziyet Anketleri;

- İlgili maruziyet klinik takipte tekrar gözden geçirilmeli
- HP' nin klinik bulguları ile birlikte anketlerle antijen iyi tanımlanabilirse antijeni doğrulamak için daha fazla teste gerek olmayabilir
- Maruziyet geçmişı HP' ye neden olduğu bilinen antijenlerin kaynağını açıkça belirlemiyorsa, daha fazla test gerekebilir

Maruziyet değerlendirmesi

Çevresel değerlendirme;

- Bina sistemlerini denetlemek, numune toplamak ve olası maruziyetleri belirlemek
- Potansiyel olarak tehlikeli bir mesleki ortamda çalışan işçiler arasında maruziyetin olası etkisi hakkında farkındalık yaratmak
 - Ateş ve halsizlikle ilişkili akut solunum semptomlarının yalnızca akut solunum yolu enfeksiyonuna değil, aynı zamanda HP' den kaynaklanabileceğinden şüphelenebilir ve daha erken tıbbi görüş alabilirler

Maruziyet değerlendirmesi

Çevresel değerlendirme;

- Çevresel antijen örneklemesine yönelik standartlaştırılmış veya doğrulanmış yaklaşımlar yoktur
- Çoğu klinik laboratuvar gerekli uzmanlığa sahip olmadığından, numune analizi için akredite bir çevresel analitik laboratuvar kullanmak gerekir
- Yerinde çevresel değerlendirme ve örnekleme, maruziyetin giderilmesi ve önlenmesi için önerilere rehberlik edebilir
- Antijen eliminasyonu genellikle zordur

Maruziyet değerlendirmesi

Antijenden Kaçınma;

- HP yönetiminin temel dayanağı olarak kabul edilir
- Antijenden kaçınma sonrası klinik iyileşme HP tanısını destekler
- Bazı akut vakalarda hastalığın gerilemesi ve solunum fonksiyonlarının normalleşmesini sağlayabilir
- İnflamasyondan fibrozise giden süreçte kötüleşmeyi yavaşlatabilir
- İleri fibrotik HP' li hastalarda iyileşme daha nadir

Maruziyet değerlendirmesi

Antijenden Kaçınma;

- Şüpheli bir maruziyetten kaçınma yolları;
 - Kapsamlı ev temizliği
 - İş değişikliği
 - Yer değiştirme
- Bazı çalışmalarında, HP ile ilişkili maruziyet net olmasa bile genel bir çevre değişikliği önerilmiştir
- Antijen tanımlaması için bir araç olarak çevre değişikliğinin etkinliği net değildir
- Hastaların hastalığın nedenini değerlendirmeden önce varsayımsal bir maruziyetten ne kadar süre kaçınmaları gerektiği bilinmemektedir
- Antijenden kaçınma ile klinik iyileşmenin olmaması HP tanısını dışlamaz

Maruziyet değerlendirmesi

Serum Spesifik IgG ölçümü;

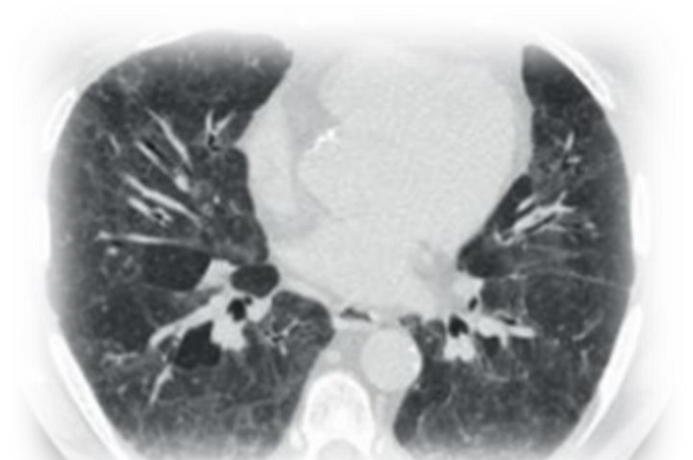
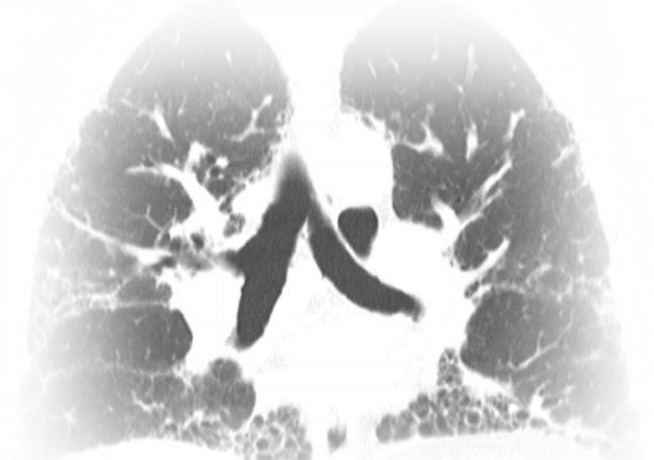
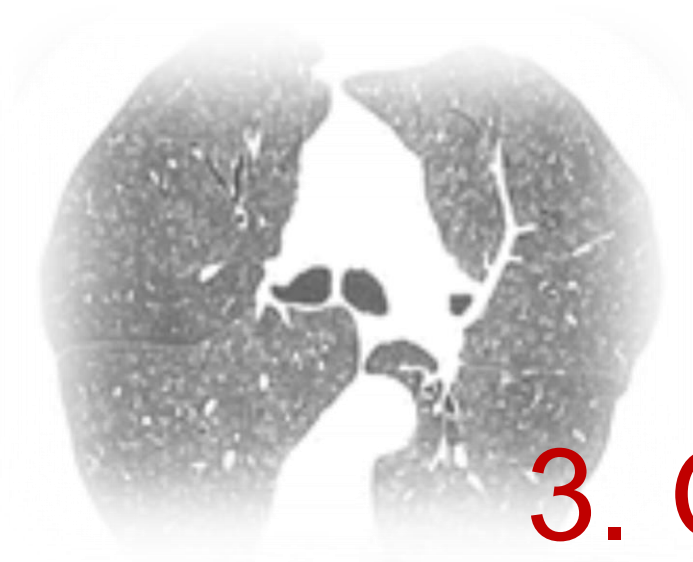
- ILĐ' li hastalar arasında HP' yi %83 duyarlılık ve %68 özgüllükle ayırt edebilen bir tanı aracıdır
- Yapılan bir çalışmada, yükselmiş spesifik serum IgG seviyelerine sahip hastaların daha sonra HP tanısı alma olasılığı yaklaşık 10 kat artmış olarak saptanmıştır
- Yalnızca maruziyet belirteçleridir, birçok asemptomatik birey benzer seviyelerde humoral yanıt gösterebilir
- Özellikle klinik ve HRCT bulgularının düşündürdüğü durumlarda serum spesifik IgG pozitifliği değerlendirilmelidir

Maruziyet değerlendirmesi

Antijen İnhalasyon Testleri;

- Şüpheli antijeni içeren nebülize bir solüsyonun inhalasyonunun ardından provokasyondan 8-12 saat sonra değerlendirme yapılır
 - Klinik değerlendirme (Solunum semptomları, ateş)
 - Laboratuvar testleri (C-reaktif protein, lökositoz ve kan oksijenasyonunda azalma)
 - Solunum fonksiyon testleri
 - Görüntüleme sonuçları analiz edilir
- Ciddi reaksiyon gelişme riski taşır
 - Yalnızca diğer tetkikler yeterli olmadığında yapılmalıdır
 - Kılavuzların hiçbiri şu anda antijen inhalasyon testlerini önermemektedir

3. Görüntüleme

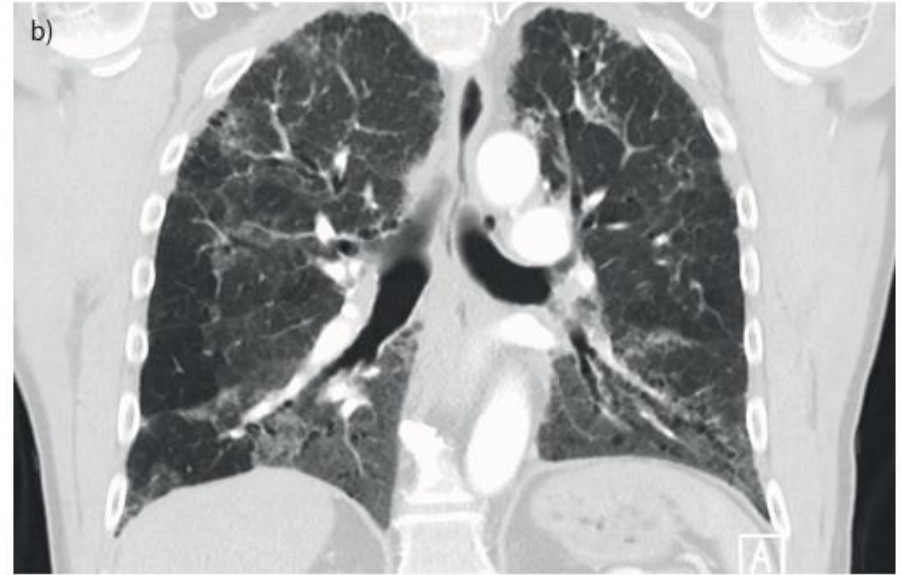
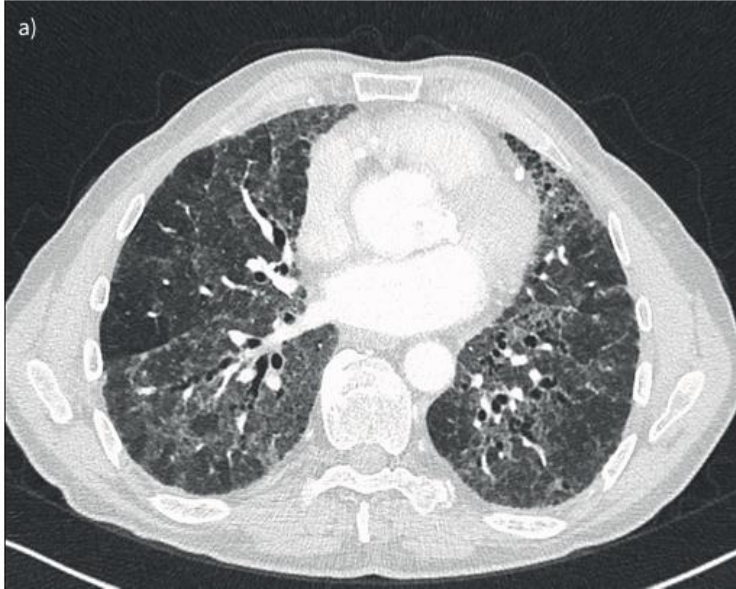


HRCT Terimleri

1.Mozaik Atenüasyon

- İnspiratuar BT görüntülerinin tanımlanmasında kullanılır
- Buzlucam alanları ve normal akciğer alanlarının birleşimi
- Buzlucam alanları infiltratif akciğer hastalığının göstergesidir
- Vasküler hastalıklar, hava yolu anormallikleri, interstisyel veya hava yolu infiltrasyonunun varlığında gözlenir

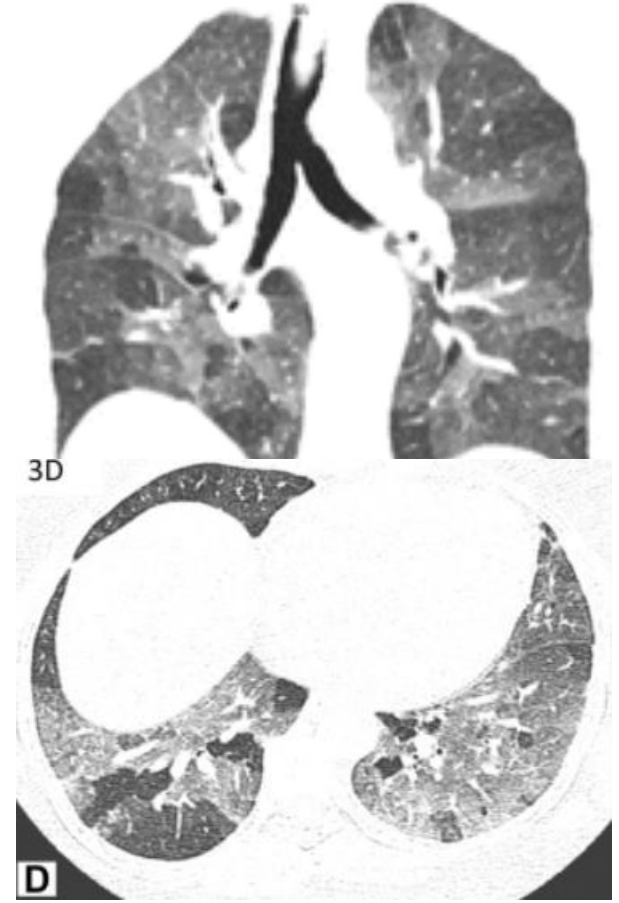




HRCT Terimleri

2.Hava Hapsi

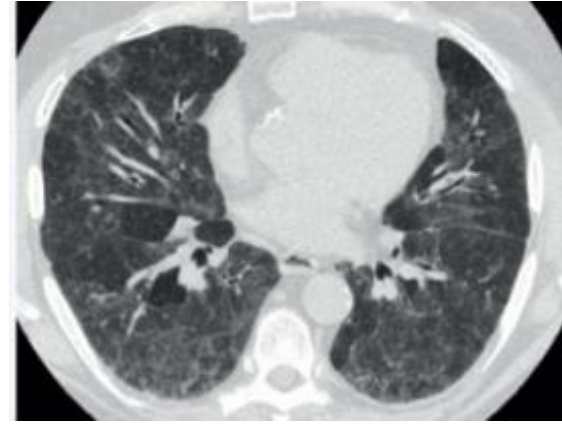
- Ekspiratuvar BT görüntülerinin tanımlanması için kullanılır
- Hava yolu obstruksiyonunun distalinde anormal hava hapsi
- Hiperatenüasyonlu normal akciğer alanları ve hipoatenüasyon odakları olarak görünür



HRCT Terimleri

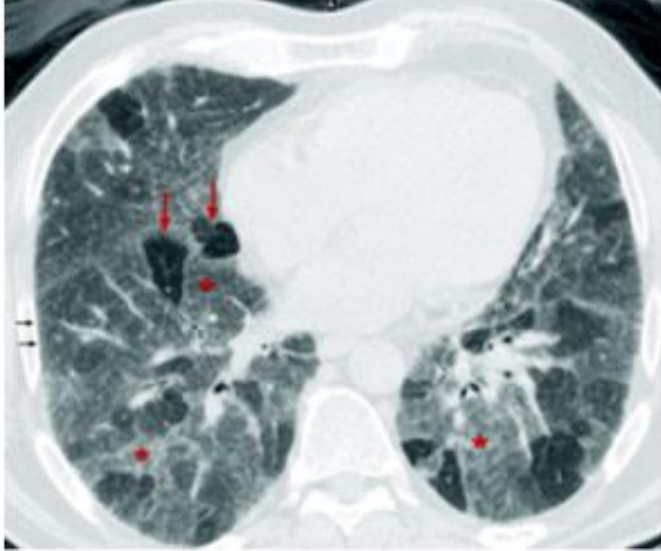
3. Üç Yoğunluklu Patern (Headcheese sign paterni)

- İnspiratuar BT görüntülerinde;
 - Normal akciğer
 - Buzlucam alanları
 - Azalmış atenüasyon ve vaskülerite alanları
- Obstrüktif ve infiltratif bir sürecin göstergesidir
 - Obstrüktif anormallik (küçük hava yolu hastalığında görülür) azalmış atenüasyon ve vaskülerite alanları
 - İnfiltratif bozukluk, korunmuş normal lobülleri çevreleyen buzlucam alanları
- Fibrotik HP için spesifiktir

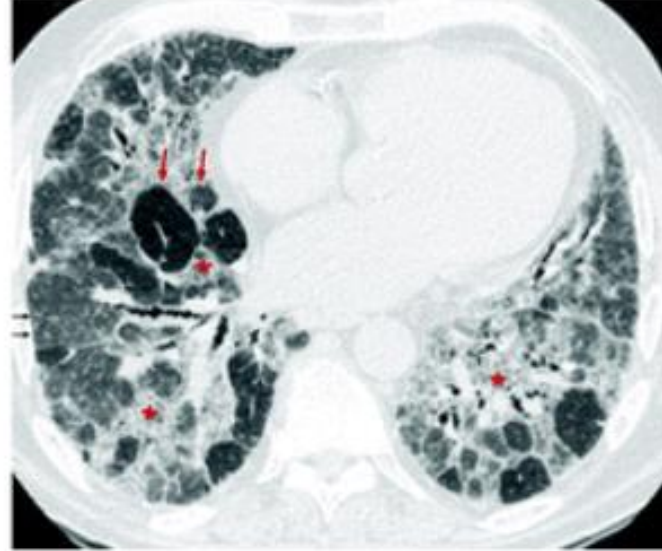


Üç Yoğunluklu Patern

İnspiratuar BT



Ekspiratuar BT

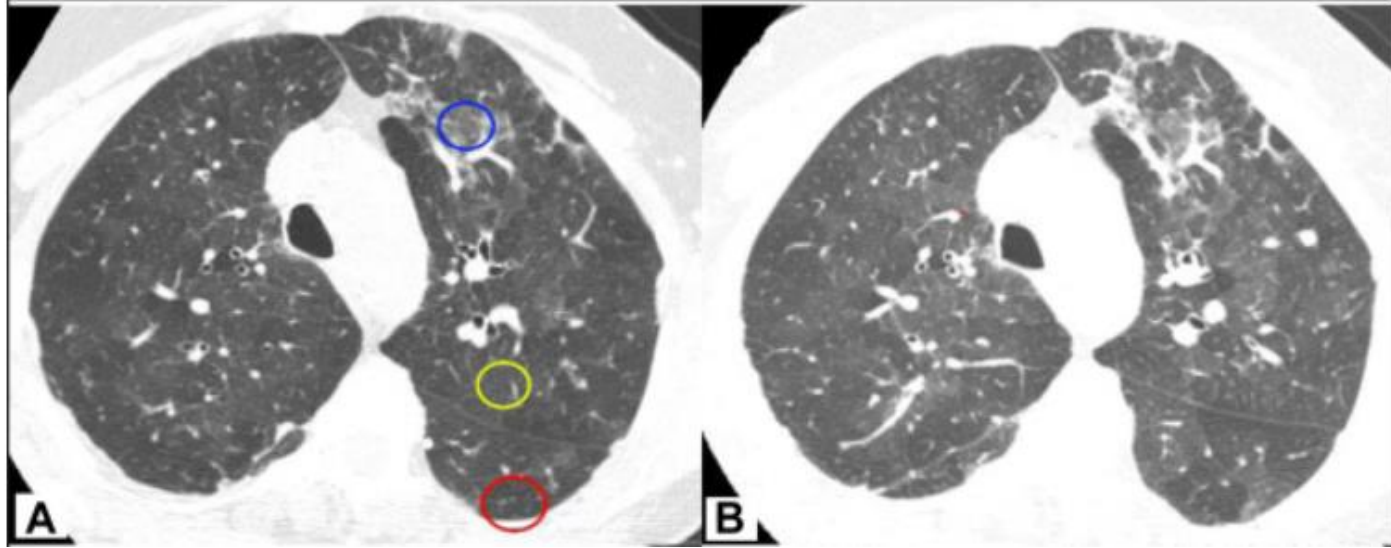


★ Buzlu cam

➔ Azalmış atenüasyon bölgeleri ve azalmış vasküler yapılar

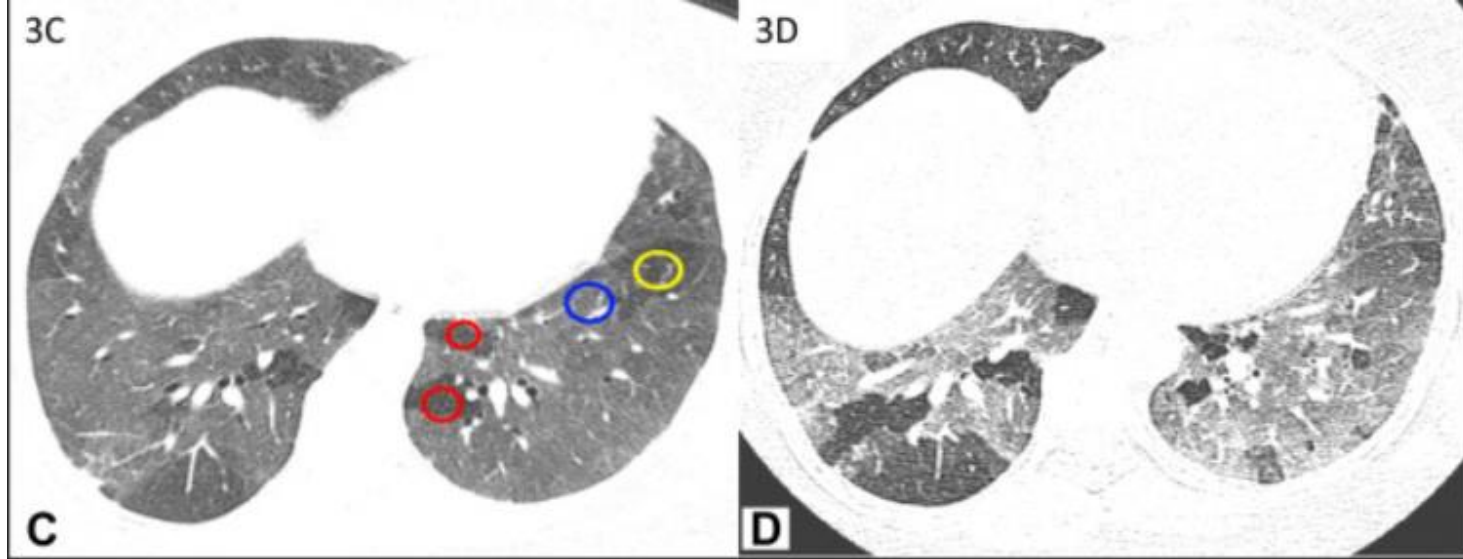
➔ Normal akciğer

Üç Yoğunluklu Patern



- Buzlu cam alanları
- Normal akciğer alanları
- Azalmış atenüasyon bölgeleri ve azalmış vasküler yapılar

Üç Yoğunluklu Patern

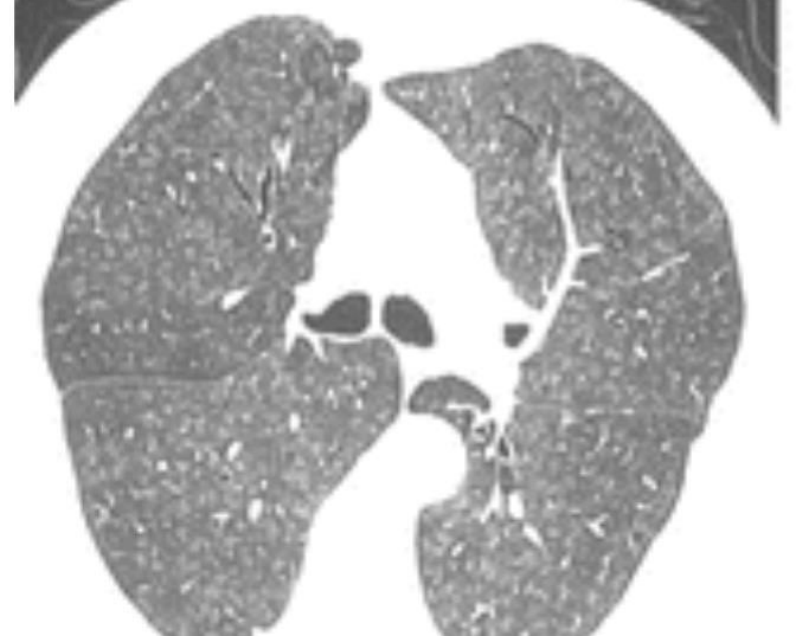


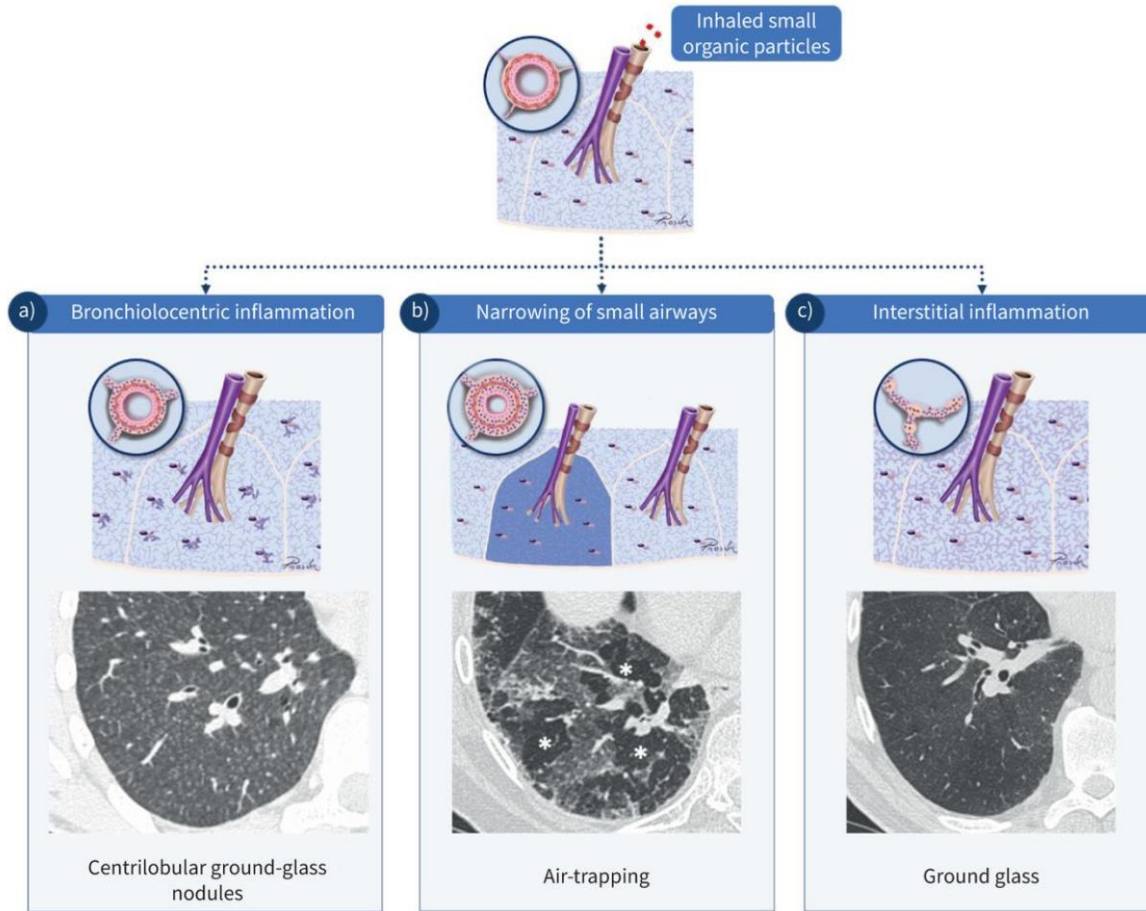
- Buzlu cam alanları
- Normal akciğer alanları
- Azalmış atenüasyon bölgeleri ve azalmış vasküler yapılar

HRCT Terimleri

4. Sentrilobüler nodüller

- o İn hale antijenlere karşı gelişen reaksiyon sonucu sekonder pulmoner lobül içindeki peribronşiyal inflamatuvar anormallikler
- o Karakteristik olarak çok sayıda, iyi tanımlanmamış, < 3 mm ölçülerindedir ve buzlu cam görünümündedir





HRCT'de Fibrotik olmayan Hipersensitivite Pnömonisi

YÇBT paterni	Tipik HP	HP ile uyumlu	Belirsiz HP
Tanım	<ol style="list-style-type: none">1. Parankimal infiltrasyon bulgularından en az biri2. Küçük hava yolu hastalığı bulgularından en az biri (Her ikisi de diffüz dağılımlı)	Non-spesifik patern	-
Radyolojik bulgular	<ol style="list-style-type: none">1. Parankimal infiltrasyon:<ul style="list-style-type: none">- <i>Buzlucam alanları</i>- <i>Mozaik atenüasyon</i>2. Küçük hava yolu hastalığı:<ul style="list-style-type: none">- <i>Sentrilobuler nodül</i>- <i>Hava hapsi</i>3. Lezyonların dağılımı:<ul style="list-style-type: none">- <i>Kraniokaudal: Diffüz</i>- <i>Aksiyal: Diffüz</i>	<ol style="list-style-type: none">1. Parankimal anormallikler:<ul style="list-style-type: none">- <i>Uniform ve ince buzlucam alanları</i>- <i>Hava bronkogramı içeren konsolidasyon</i>2. Kistik lezyonlar3. Lezyonların dağılımı:<ul style="list-style-type: none">- <i>Kraniokaudal: Diffüz (alt lob ağırlıklı tutulum)</i>- <i>Aksiyal: Diffüz (peribronkovasküler)</i>	-

HRCT'de Fibrotik Hipersensitivite Pnömonisi

YÇBT paterni	Tipik HP	HP ile uyumlu	Belirsiz HP
Tanım	1. Fibrozis 2. Küçük hava yolu hastalığı bulgularından en az birinin varlığı	Değişken fibrozise küçük hava yolu hastalığı bulguları eşlik eder	“Tipik” ve “HP ile uyumlu” bulgularının olmaması
Radyolojik bulgular	1. Fibroziste bulgular: <i>İrregüler lineer opasiteler, retikülasyonlar, traksiyon bronşektazisi, bal peteği (minimal)</i> 2. Fibrozis dağılımı: <ul style="list-style-type: none">- <i>Rastgele</i>- <i>Orta zon baskın</i>- <i>Alt zon rölatif korunmuş</i> 3. Küçük hava yolu hastalığı: <ul style="list-style-type: none">- <i>Sentrilobuler nodül ve/veya buzluca alanları</i>- <i>Mozaik atenüasyon, üç yoğunluklu patern ve/veya hava hapsi (sıklıkla lobüler)</i>	1. Değişken fibrozis paterni: <ul style="list-style-type: none">- <i>UIP: Bazal, subplevral balpeteği ± traksiyon bronşektazisi</i>- <i>Fibrozis ile birlikte geniş buzluca alanları</i> 2. Fibrozisin değişken dağılımı: <i>Peribronkovasküler, subplevral, üst zon</i> 3. Küçük hava yolu hastalığı: <ul style="list-style-type: none">- <i>Sentrilobuler nodül</i>- <i>Üç yoğunluklu patern ve/veya hava hapsi</i>	Sadece paternlerin olması (HP'yi düşündüren diğer bulguların olmaması) <ul style="list-style-type: none">- <i>UIP</i>- <i>Olası UIP</i>- <i>Belirsiz UIP</i>- <i>Fibrotik NSIP</i>- <i>OP benzeri</i>- <i>Belirsiz HRCT paterni</i>

HRCT Bulguları

Fibrotik HP' de bronşiyal obstrüksiyon ; ⁽¹⁾

- Fibrotik olmayan HP' de gözlemlenenlere benzer şekilde, iyi tanımlanmamış sentrilobüler nodüller ve mozaik atenüasyon görülebilir
- Fibrotik HP' ye oldukça özgü olan "üç yoğunluklu patern"

Bir çalışmada, üç veya daha fazla lobun her birinde bilateral olarak beş veya daha fazla mozaik atenüasyon alanlarının varlığının fibrotik HP için en yüksek özgüllüğe sahip olduğu ve IPF' den ayırt etmede yardımcı olduğu bulunmuştur ⁽²⁾

1-Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Aug 1;200(3):301-308. doi: 10.1164/rccm.201903-0541PP. PMID: 31150272.

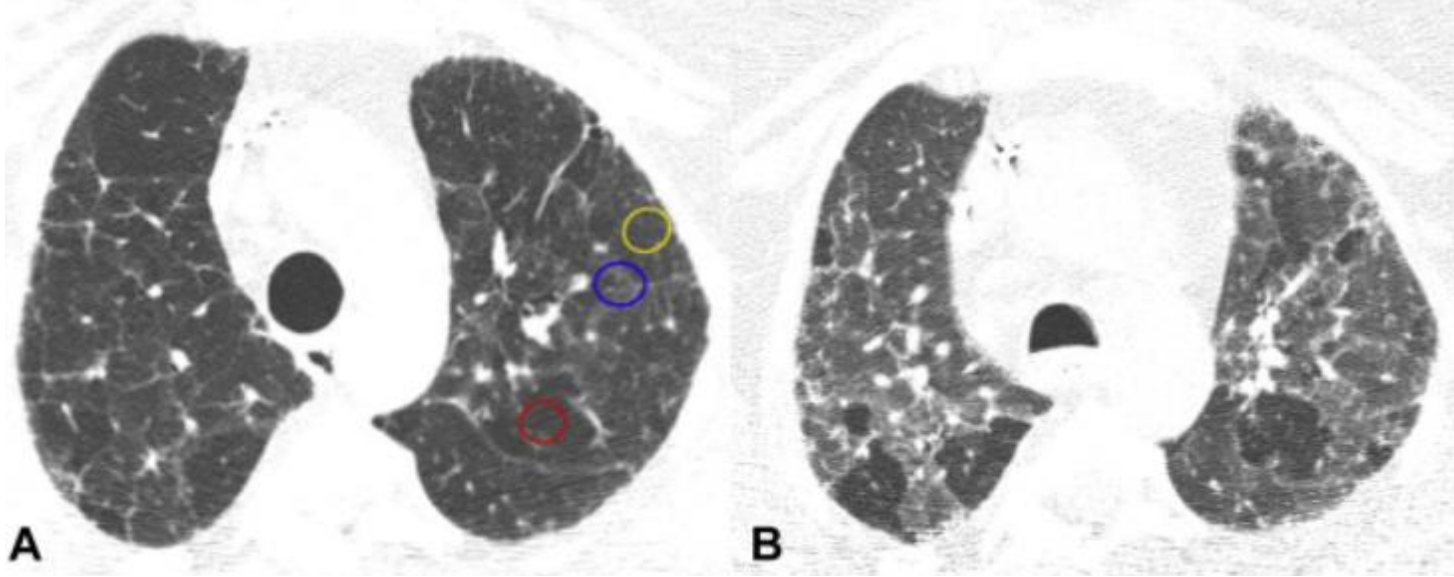
2-Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019;54:1900531.

HRCT Bulguları

HP' deki akciğer fibrozisi ;

- En sık olarak düzensiz ince veya kaba retikülasyonlar olarak gözlenir
- Bazen septum kalınlaşmasıyla birlikte, tek başına veya buzluca alanlarındaki traksiyon bronşektazisiyle birlikte görülebilir
- Bal peteği görünümü genellikle minimal gözlenir
- Şiddetli fibrotik HP formlarında yaygın bal peteği görünümü de görülebilir
- Orta veya orta ve alt lob akciğer bölgelerinde en şiddetlidir veya her alanda eşit olarak dağılmıştır ve göreceli bazal korunma vardır
- Aksiyel görüntülerde genellikle fibrozisin merkezi veya periferik baskınlığı yoktur

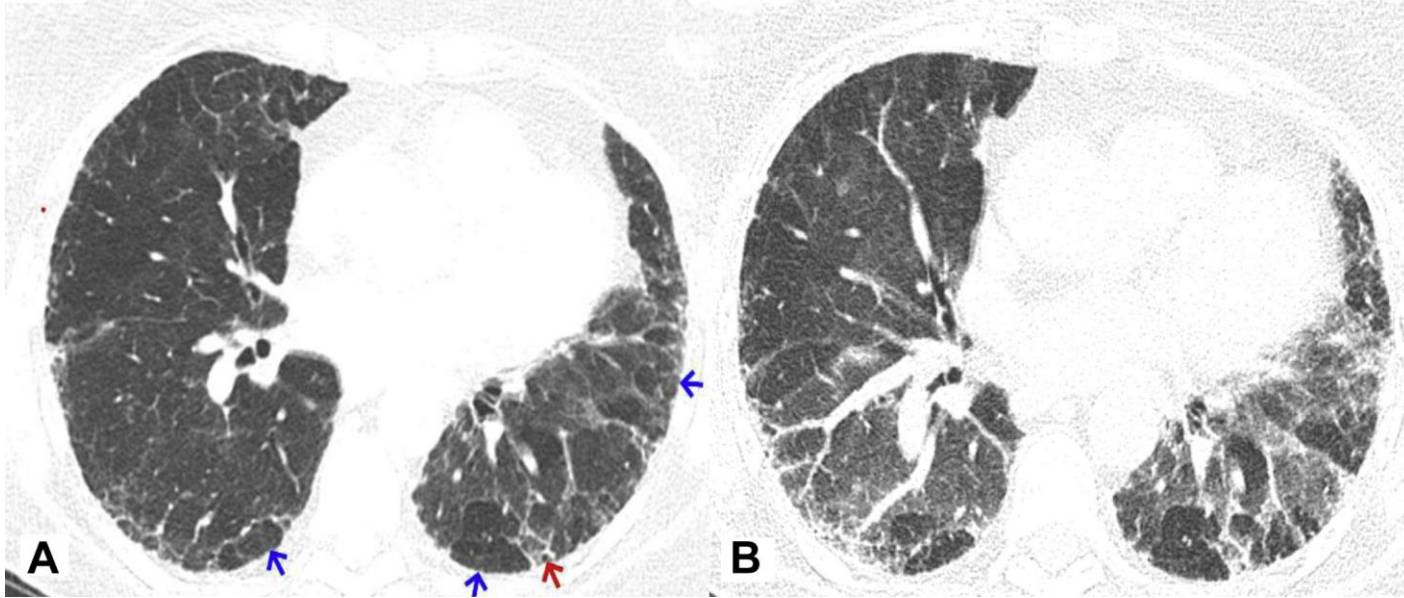
Tipik Fibrotik HP



- Buzlu cam alanları
- Normal akciğer alanları
- Azalmış atenuasyon bölgeleri ve azalmış vasküler yapılar

Üç yoğunluklu paten + subplevral retikülasyonlar

Fibrotik HP

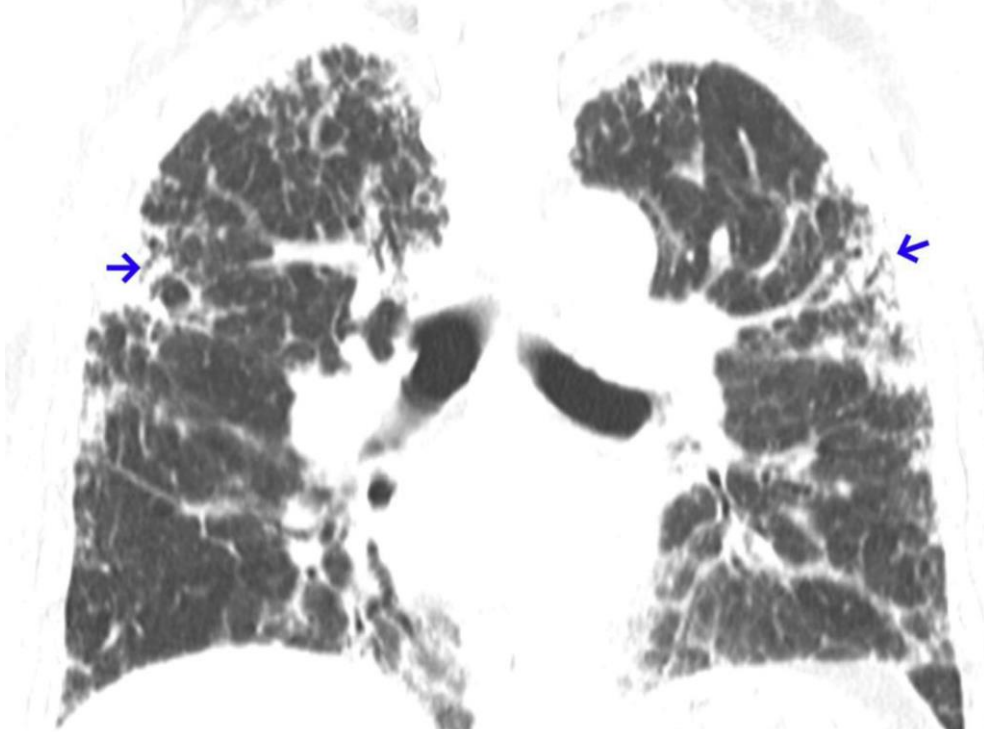


Fibrozisi gösteren hafif traksiyon bronşiolektazisi ve retiküler anormallikler



Multifokal lobüler mozaik atenüsyon

Fibrotik HP ile Uyumlu



Koronal BT görüntülemesinde;

➔ Traksiyon bronşektazisi

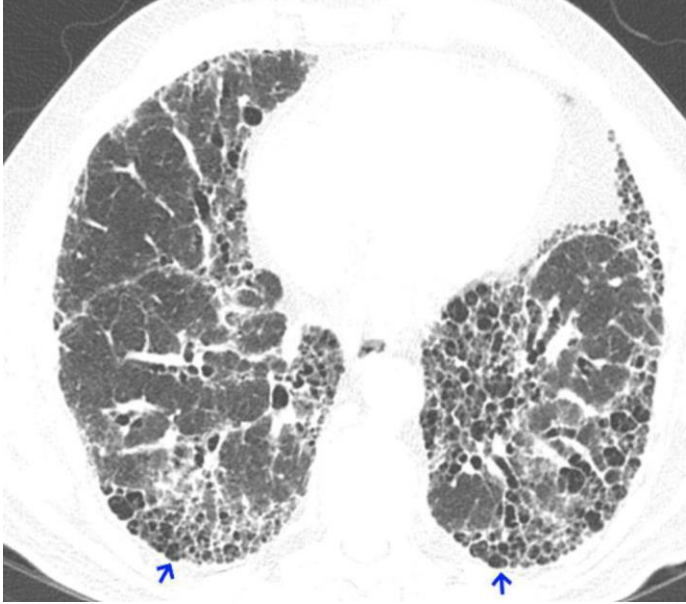
Üst zon baskın retiküler anormallik görülmektedir

HRCT Bulguları

Belirsiz Fibrotik HP;

- UIP paterni, subplevral ve bazal baskın periferik bronşiyolektazi ± bal peteği
- Fibrotik NSIP, aksiyel dağılımda peribronkovasküler baskın ince retikülasyon ve traksiyon bronşektazisi ile bilateral, baskın olarak alt akciğer bölgelerinde buzlucaam alanları
- Organize pnömoni, genellikle buzlucaam alanları ile ilişkili olan peribronkovasküler ve/veya periferik dağılımda konsolidasyon varlığı (bazen ters halo bulgusu)

Belirsiz Fibrotik HP

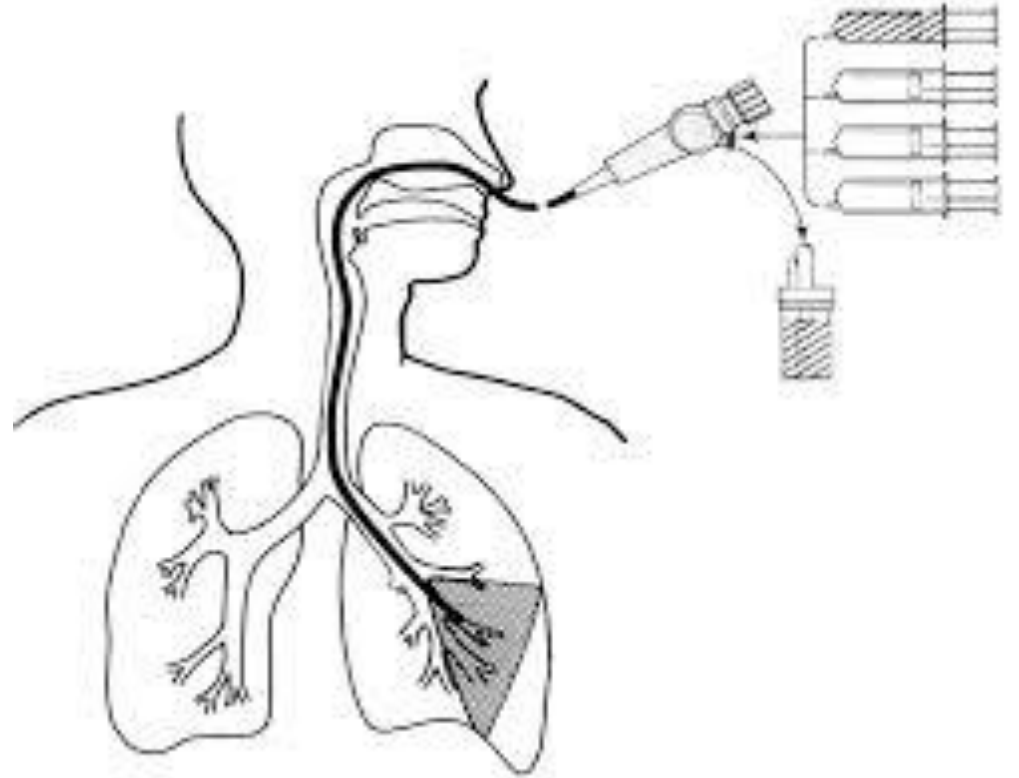


UIP paterni

➔ Alt lob ve subplevral baskın retiküler anormallikler, traksiyon bronşektazisi ve subplevral bal peteği görünümü

***Hipersensitivite pnömonisini düşündürecek görüntüleme özelliği yok; tanı, maruziyet ve cerrahi biyopsiye dayanmakta

4. BAL Bulguları





BAL Bulguları

PERSPECTIVE

Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful?

K.C. Meyer* and G. Raghu#

TABLE 1 Bronchoalveolar lavage (BAL) findings that are useful in interstitial lung disease diagnosis

BAL finding	Consistent interpretation/suggested diagnosis
Eosinophils $\geq 25\%$	Eosinophilic pneumonia
Lymphocytes $\geq 25\%$	Sarcoidosis, HP, cellular NSIP, drug reaction, CBD, LIP, lymphoproliferative disorder
Neutrophils $\geq 50\%$	AIP, DAD, AEIPF, pulmonary infection
Bloody fluid	Pulmonary haemorrhage, DAH
High haemosiderin score	DAH, DAD
CD1a+ cells $>4\%$	PLCH
Milky BAL fluid with PAS-positive amorphous debris	PAP
Monotypic lymphocytes	Pulmonary lymphomatous malignancy
Malignant cells	Pulmonary malignancy
Squamous epithelial cells $>5\%$	Unsuitable sample due to upper airway secretion contamination
Bronchial epithelial cells $>5\%$	BAL sample may be unsuitable for cell analysis

HP	Yes	↑ ↑ Lymph Plasma cells Foamy macrophages	Highly consistent if significant exposure to known antigen combined with typical HRCT pattern (ground-glass nodules in mid/upper lung regions)#
----	-----	--	---

BAL

- HP tanısı için kılavuzlar tarafından tanı değeri düşük olarak kabul edilmektedir
- ATS/JRS/ALAT kılavuzu, yeni tespit edilen ILD hastalarında multidisipliner yaklaşım öncesinde maruziyet öyküsü, HRCT taraması ve BAL ile lenfositozun değerlendirilmesini önerir ⁽¹⁾
- CHEST kılavuzu önce maruziyetlerin ve HRCT bulgularının multidisipliner olarak tartışılmasını ve HP için tipik bir maruziyet öyküsü, semptom ve HRCT bulgusu olan hastalarda BAL yapılmamasını önerir ⁽²⁾

1-Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Aug 1;200(3):301-308. doi: 10.1164/rccm.201903-0541PP. PMID: 31150272.

2-Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Executive summary diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021; **160**: 595–615.

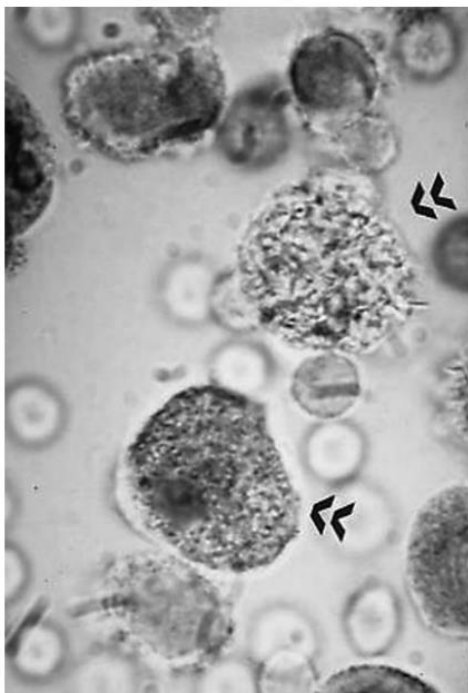
BAL

- Akış sitometride, CD4+/CD8+ oranının 0,5 ile 1,5 arasında düşük değerlerde olması HP tanısını desteklemek için yardımcı olabilir
- BAL'da >%30'luk bir lenfosit sayısı, HP için tanısal güveni oldukça yüksektir
 - Non-fibrotik tipte lenfositozun olmaması HP olasılığını neredeyse ortadan kaldırır
 - Fibrotik tipte BAL lenfositozunun olmaması HP tanısını dışlamaz
 - Daha fazla inflamasyon veya daha az fibrozis olduğunu düşündüren prognostik bir role sahip olabilir ve tedavi yanıtının bir öngörücüsü olabilir

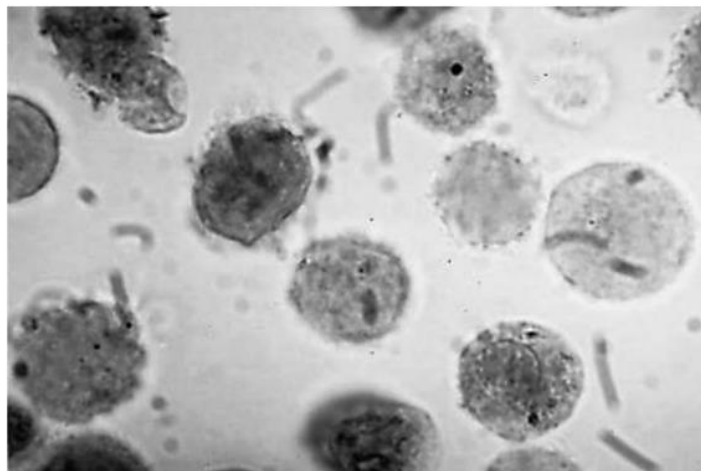
Cockade-Like Structures in Alveolar Macrophages in Extrinsic Allergic Alveolitis

Esra Uzaslan^b Josune Guzman^c Ulrich Costabel^a

^aDepartment of Pneumology and Allergy, Ruhrlandklinik, Essen, Germany; ^bDepartment of Chest Diseases, Medical Faculty, University of Uludag, Bursa, Turkey; ^cDepartment of General and Experimental Pathology, University of Bochum, Germany

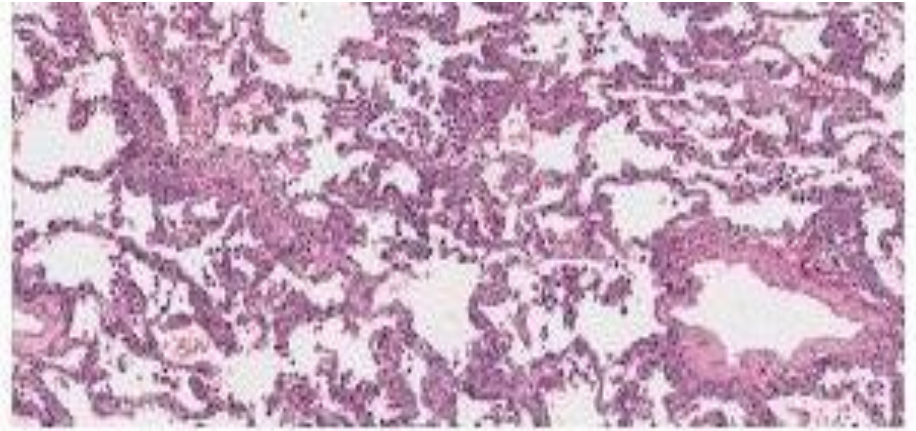
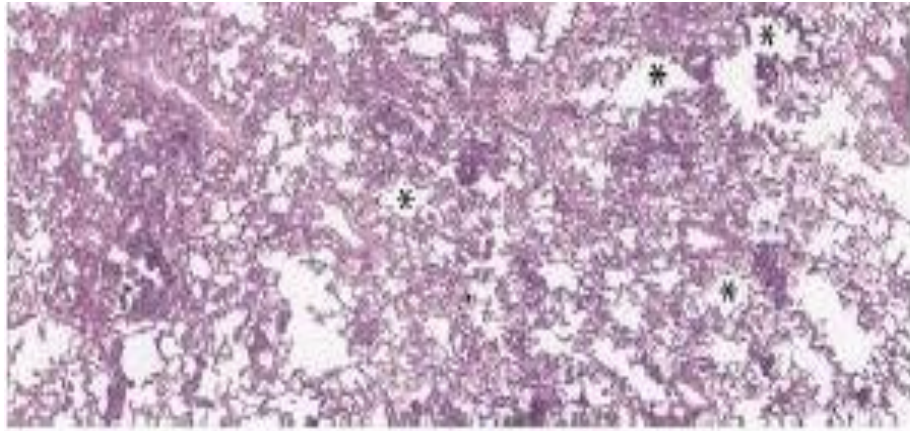


	EAA	Sarcoidosis	IIP	Controls
Total cells, $n \times 10^6$	28 ± 31 ^A	11 ± 5 ^A	19 ± 17 ^A	5 ± 5 ^B
Macrophages, %	18 ± 7 ^A	53 ± 18 ^B	56 ± 28 ^B	86 ± 7 ^C
Lymphocytes, %	75 ± 18 ^A	45 ± 18 ^B	24 ± 22 ^C	12 ± 7 ^C
Granulocytes, %	6 ± 5 ^A	2 ± 2 ^B	19 ± 14 ^C	2 ± 1 ^B
Neutrophils, %	4 ± 4 ^A	1 ± 1 ^B	11 ± 11 ^C	1 ± 0 ^B
Eosinophils, %	1 ± 2 ^A	0 ± 1 ^{AB}	3 ± 3 ^C	0 ± 0 ^B
Mast cells, %	1 ± 1 ^A	0.2 ± 0.4 ^B	0.3 ± 0.4 ^B	0.4 ± 0.6 ^{AB}
CD4+, % of lymphocytes	48 ± 16 ^A	79 ± 7 ^B	46 ± 20 ^A	54 ± 21 ^A
CD8+, % of lymphocytes	47 ± 18 ^A	14 ± 5 ^B	40 ± 20 ^A	34 ± 12 ^A
CD4/CD8 ratio	1 ± 1 ^A	7 ± 5 ^B	1 ± 1 ^A	2 ± 1 ^A
CD57+, % of lymphocytes	30 ± 10 ^A	11 ± 8 ^B	13 ± 12 ^B	5 ± 4 ^B
CD20+, % of lymphocytes	3 ± 3 ^A	2 ± 2 ^B	1 ± 1 ^{BC}	0 ± 0 ^C
CD71+, % of macrophages	58 ± 11 ^A	86 ± 7 ^B	81 ± 12 ^B	83 ± 10 ^B
Cockade+ AM, % of macrophages	36 ± 9 ^A	12 ± 5 ^B	11 ± 10 ^B	3 ± 1 ^C

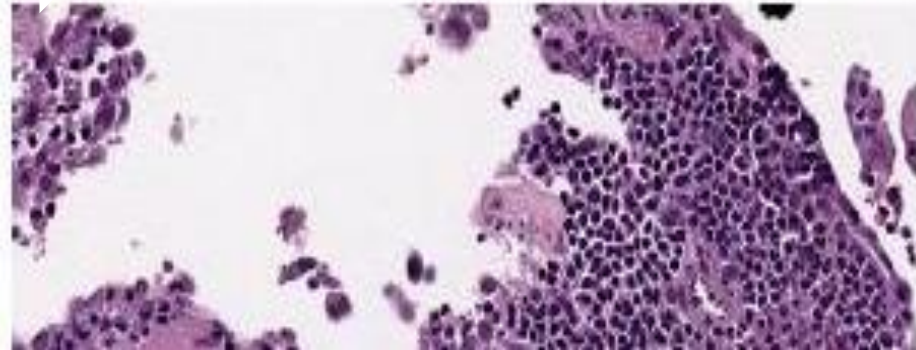


BAL

- Alternatif tanıları dışlamak için BAL;
 - Enfeksiyon ekartasyonu
 - Yüksek CD4+/CD8+ T-lenfosit oranı ($\geq 3,5$) + BAL lenfositozu sarkoidozu düşündürür
 - Özellikle sigara içen hastalarda, BAL' da CD1a+ T hücresi sayılarının artışı, Langerhans hücreli histiyositozun başlangıç evresini HP' den ayırt etmeye yardımcı olabilir
- Tanı amaçlı olarak, HP semptomları düşündüren ve pozitif maruziyet öyküsü olan ancak HRCT paterni belirsiz olgularda, en yüksek faydaya sahiptir



5. Histopatoloji



Akciğer Biyopsisi

- HP' den şüphelenilen vakaların çoğunda akciğer biyopsisi gereksiz
- Kesin olmayan vakalarda, multidisipliner yaklaşım sonrası akciğer biyopsisi önerilebilir
- Akciğer biyopsisi;
 - Transbronşiyal forseps biyopsi
 - Transbronşiyal akciğer kriyo-biyopsi (TBLC)
 - Cerrahi akciğer biyopsisi (SLB)

Akciğer Biyopsisi

- Transbronşiyal forseps biyopsisinin tanı değeri diğer biyopsi örneklerinden düşüktür (%37)
- ATS/JRS/ALAT kılavuzu, fibrotik olmayan HP' yi düşündüren vakalarda daha invaziv yöntemler yerine transbronşiyal forseps biyopsisini önermektedir
- Transbronşiyal akciğer kriyo-biyopsi, HP için daha yüksek tanı değerine sahiptir (%82), ancak kanama ve pnömotoraks riski daha yüksektir
- Tanı için altın standart cerrahi akciğer biyopsisi, tanı değeri en yüksektir (%96)
- Cerrahi akciğer biyopsisi; transbronşiyal akciğer kriyo-biyopsisi ile benzer komplikasyonlara sahip, işlem sonrası alevlenme ve ölüm riski daha yüksektir

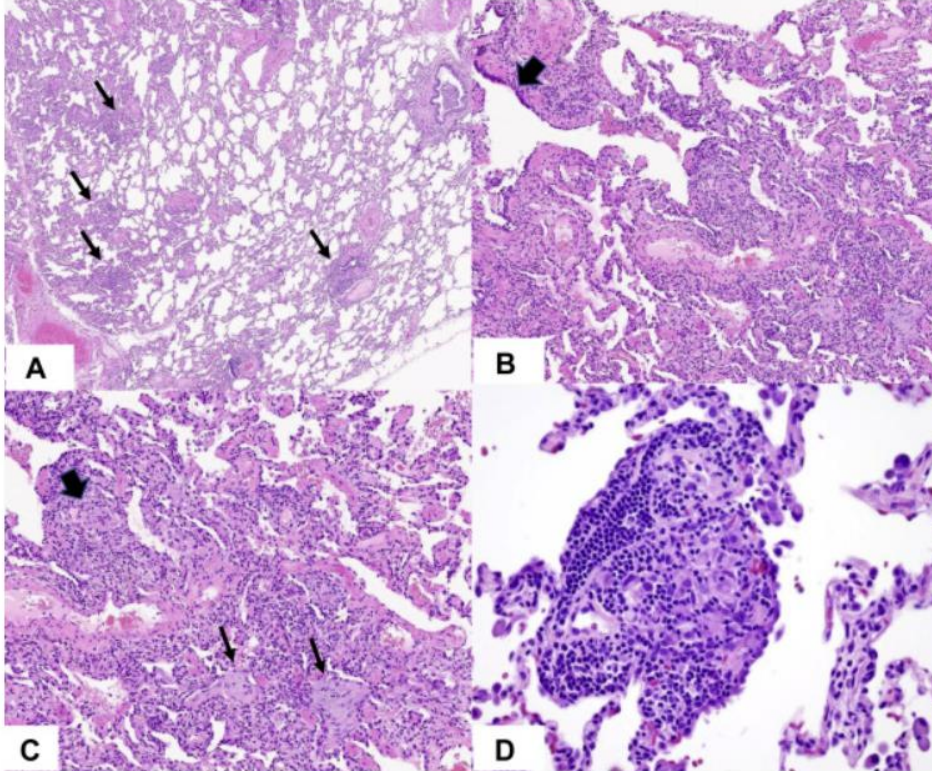
Histopatoloji; Nonfibrotik HP

Kesin HP	Olası HP	Belirsiz HP
<p>(En az bir biyopsi bölgesinde aşağıdaki üç grup patolojik özelliklerin hepsinin birlikte bulunması)</p> <p>1. Sellüler İP</p> <ul style="list-style-type: none">- Bronşiyoloseptik- Sellüler NSİP-like pattern- Lenfosit ağırlıklı <p>2. Sellüler bronşiyolit</p> <ul style="list-style-type: none">- Lenfosit ağırlıklı- ± Organize pnömoni(masson cisimciği)- ± Terminal bronşiyollerde makrofaj <p>3. Nonnekrotizan granülom</p> <ul style="list-style-type: none">- Gevşek epiteloid hücre kümeleri ve/ veya multinükleer dev hücreler ± intrasitoplazmik inklüzyonlar- Peribronşiyoler interstisyum, terminal bronşiyoller ve/veya masson cisimcikleri <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p> <ul style="list-style-type: none">- Plazma hücreleri > lenfosit- Yaygın lenfoid hiperplazi- Yaygın sarkoidal ve/veya nekrotizan granülomlar- Aspire edilmiş partikül varlığı	<p>En az bir biyopsi bölgesinde aşağıdaki özelliklerin her ikisinin de bulunması</p> <p>1.Sellüler İP</p> <ul style="list-style-type: none">- Bronşiyoloseptik- Sellüler NSİP-like pattern- Lenfosit ağırlıklı <p>2.Sellüler bronşiyolit</p> <ul style="list-style-type: none">- Lenfosit ağırlıklı- ± Organize pnömoni (masson cisimciği)- ± terminal bronşiyollerde makrofaj <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>	<p>Aşağıdaki özelliklerden en az birinin olması</p> <p>1.Birinci sütundan 1 veya 2</p> <p>2. İIP paterni</p> <ul style="list-style-type: none">- Sellüler NSİP patern- OP paterni- Peribronşiyoler metaplazi <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>

Histopatoloji; Fibrotik HP

Kesin HP	Olası HP	Belirsiz HP
<p>En az bir biyopsi bölgesinde; 1, 2 ve 3'ün varlığı</p> <p>1.Kronik fibrotik IP</p> <ul style="list-style-type: none">- Yapısal distorsiyon, fibroblastik odaklar ± subplevral balpeteği- Fibrotik NSİP-like pattern <p>2.Peribronşial fibrozis</p> <ul style="list-style-type: none">- ± Peribronşioler metaplazi- ± Köprüleşme fibrozisi <p>3. Non nekrotizan granülom</p> <ul style="list-style-type: none">• ± Selluler IP• ± OP pattern• ± Selluler bronşiyolitis <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>	<p>En az bir biyopsi bölgesinde; 1 ve 2</p> <p>1. Kronik fibrotik IP</p> <ul style="list-style-type: none">- Yapısal distorsiyon, fibroblastik odaklar ± subplevral balpeteği- Fibrotik NSİP-like pattern <p>2.Peribronşial fibrozis</p> <ul style="list-style-type: none">- ±Peribronşioler metaplazi- ±Köprüleşme fibrozisi <ul style="list-style-type: none">• ± Selluler IP• ± OP pattern• ± Selluler bronşiyolitis <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>	<p>En az bir biyopsi bölgesinde aşağıdaki özelliklerden birinin olması</p> <p>1.Kronik fibrotik IP</p> <ul style="list-style-type: none">- Yapısal distorsiyon, fibroblastik odaklar ± subplevral balpeteği- Fibrotik NSİP-like pattern <ul style="list-style-type: none">• ± Selluler IP• ± OP pattern• ± Selluler bronşiyolitis <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>

Non-Fibrotik HP



A: Bronşiollerde kronik inflamasyon

B: Bronşiyol, çevredeki peribronşiyoller interstisyuma uzanan kronik inflamasyonla infiltr edilmiş

C: ■➔ Granülom

➔ Organize pnömoni odakları

D: Lenfositlerle çevrili gevşek bir epiteloid histiyosit kümesinden oluşmuş granülom

Fibrotik HP

A

➔ Subplevral fibroz alanları

➔ Bronşiyosentrik fibrozis

B

➔ Granülomlar

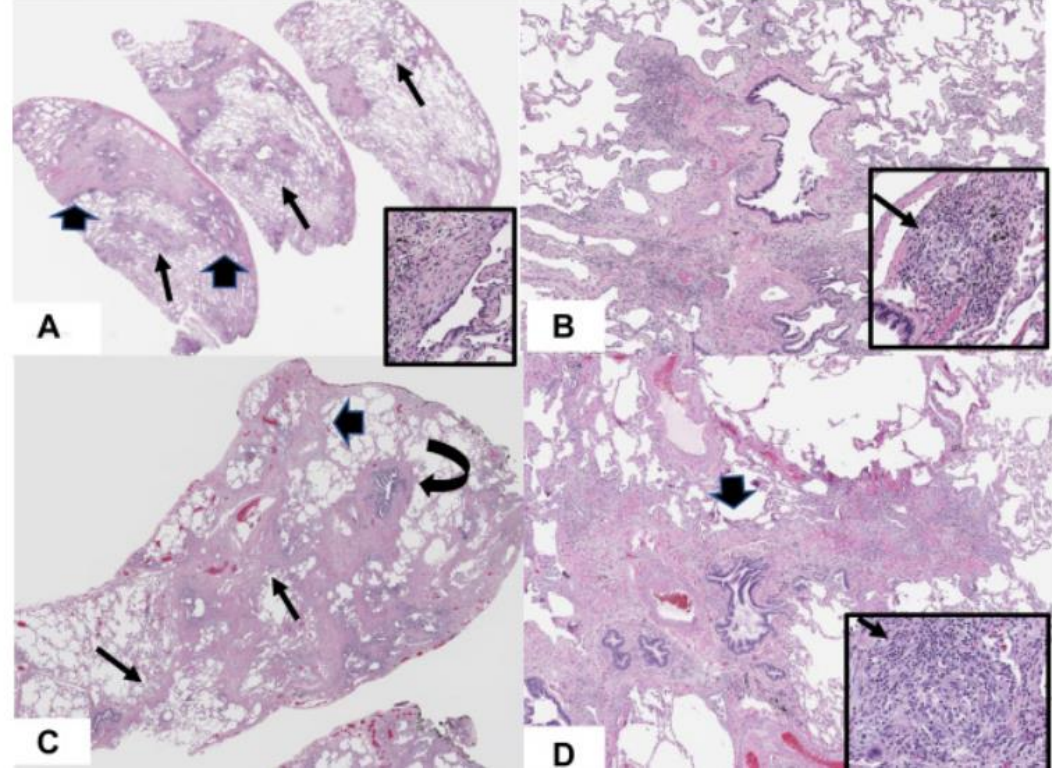
C

➔ Yamasal interstisyel fibrozis

D

➔ Bronşiyolde hafif kronik interstisyel inflamasyona sahip yoğun fibrozis

➔ Granülom



Tanı

- Altın standart tanı testi yok
- CHEST ve ATS Kılavuzu tanı kriterleri konusunda farklı öneriler sunmakta
- Her iki kılavuz da şüpheli vakaların gerektiğinde cerrahi akciğer biyopsisi ihtiyacına karar verecek olan klinisyenler, radyologlar ve iş yeri hekimlerinden oluşan multidisipliner bir ekip (MDT) tarafından değerlendirilmesi gerektiğini önermekte

Tanı

Birden fazla parametrenin değerlendirilmesi ile tanıya gidilebilmektedir

1-Klinik özellikler

2-Maruziyet öyküsü ve/veya antijenlere karşı serum IgG' nin varlığının tespit edilmesi

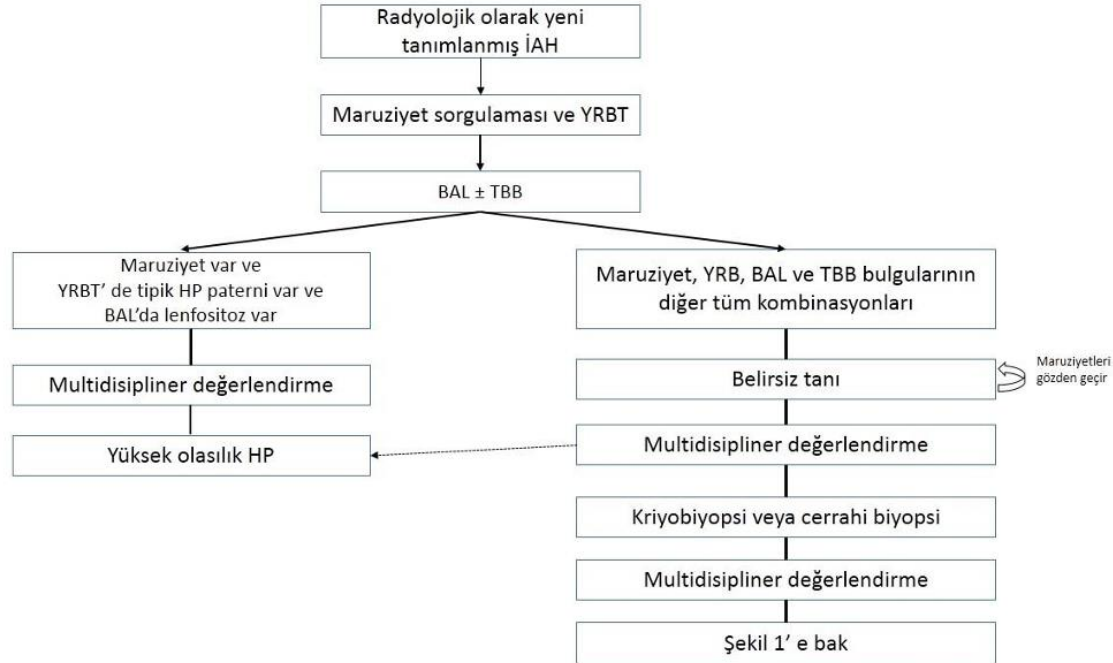
3-HRCT bulguları

4-BAL lenfositozu

5-Histopatolojik bulgular

Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults

An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline



Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults

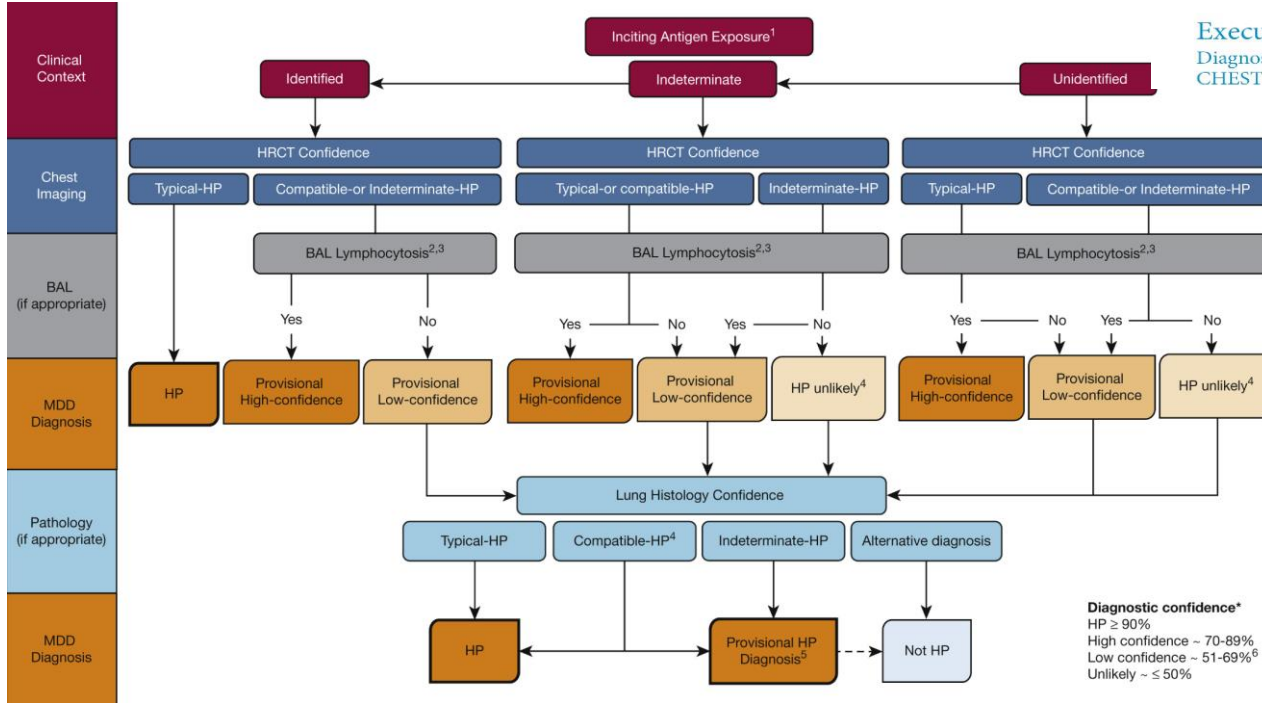
An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

	HRCT					
	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 <u>and</u> 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*

Executive Summary

Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis:
CHEST Guideline and Expert Panel Report

Check for updates



HP tanısında hasta merkezli bir yaklaşım kullanılması gerektiğini ve BAL ve/veya akciğer biyopsisini düşünmeden önce tanısal güven oluşturmak için çevresel ve mesleki maruziyet öyküsünü ve BT modelini içeren multidisipliner bir değerlendirmeyi içermesi gerektiğini önermektedir

Tanı

	CHEST	ATS/JRS/ALAT
Maruziyet	<ul style="list-style-type: none">- Detaylı maruziyet anamnezi- İş yeri hekimi ve çevre hijyenisti değerlendirmesi- Maruziyetten kaçınma ile semptomların değerlendirilmesi- Serum-spesifik IgG, IgA testi	<ul style="list-style-type: none">- Maruziyet belirlemek için anket kullanılması- Serum-spesifik IgG
HRCT	+	+
BAL	Rutin olarak önerilmez	Fibrotik olmayan HP için lenfositozun değerlendirilmesi amacıyla önerilir (TBB'nin eklenmesi tanı değerini artırır)
Biyopsi	<ul style="list-style-type: none">- Klinik, laboratuvar, HRCT ve BAL tanıyı sağlamadığında endikedir- Tercih edilen yöntemlerle ilgili herhangi bir öneri yok- Biyopsi sonucu klinik ve HRCT bulguları ile beraber değerlendirilmeli	<ul style="list-style-type: none">- Fibrotik olmayan HP için TBB- Fibrotik HP için TBLC- SLB yalnızca alternatif tanı seçenekleri tükendikten sonra önerilir
MDT	<ul style="list-style-type: none">- Akciğer biyopsisi ihtiyacına karar vermek için- Tanısal karar verme için	<ul style="list-style-type: none">- TBLC veya SLB' ye ihtiyaç olup olmadığına karar vermek için- Tanısal karar verme için

Tedavi

- **Non farmakolojik**

- Antijenden kaçınma
- Sigaranın bırakılması
- Aşılama
- Pulmoner rehabilitasyon
- Oksijen tedavisi
- Semptom temelli palyatif bakım
- Akciğer transplantasyonu

- **Farmakolojik**

- Kortikosteroid tedavisi
- İmmunsupresan tedavi
- Antifibrotik tedavi

Non farmakolojik Tedavi- Antijenden Kaçınma

- Antijen tanımlama ve antijenden kaçınma tedavinin temel unsurudur
- HP hastalarının %40-50'sinde antijen tanımlanamamıştır
- Fibrotik olmayan HP' de antijenden kaçınma solunum fonksiyonlarının iyileşmesiyle ilişkilidir
- Fibrotik formlarda etkinlik tartışmalı

Non farmakolojik Tedavi

- ATS tarafından yayınlanan kılavuzlar
 - ILD ve şiddetli kronik istirahat hipoksemisine sahip hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ve ayaktan oksijen kullanımını
 - Ev dışında hareket edebilen ve efor sırasında sürekli oksijen ihtiyacı olan ILD hastalarında ayaktan oksijen kullanımını önermektedir
- Pulmoner rehabilitasyon, aşılama, destekleyici bakım gibi farmakolojik olmayan tedaviler, ilerleyici ILD olan hastaların genel bakımının önemli bir parçası
- Akciğer nakli, ilerleyici fibrotik ILD olan hastalarda sağkalımı iyileştirir
- 2000 ile 2013 yılları arasında tek bir ABD merkezinde akciğer nakli olan HP' li 31 hasta arasında 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96, %89 ve %89 olarak bulunmuş

Farmakolojik Tedavi- Kortikosteroid Tedavisi

- Günümüzde sistemik kortikosteroidler farmakolojik tedavinin temelini oluşturmaktadır
- Veriler, kısa süreli takip çalışmalarında solunum fonksiyonlarında iyileşme olduğunu gösterirken, uzun süreli tedavide herhangi bir olumlu etki göstermemektedir
- Genel amaç mümkün olan en düşük dozu ve en kısa süreyi hedeflemek olsa da, tedavinin dozajı ve süresi hiçbir çalışmada belirlenmemiştir

Farmakolojik Tedavi- Kortikosteroid Tedavisi

- Fibrotik olmayan HP' de, kortikosteroidler sıklıkla tercih edilir
- Genellikle tedavi rejimi 1-2 hafta boyunca günde 0,5–1 mg/kg prednizon ve ardından günde 10 mg idame dozuna kadar kademeli olarak azaltılmasıdır
- Klinik uygulamada, radyolojik ve klinik bir iyileşme varsa ve hasta maruziyeti sonlandırmışsa, kortikosteroidler birkaç aylık bir süreden sonra azaltılabilir
- Fibrotik HP durumunda tedavi önerileri daha belirsizdir
- Ampirik başlangıç dozuna 4-8 hafta boyunca devam edilmesi ve kademeli olarak en düşük etkili doza (genellikle 10 mg/gün) düşülmesi önerilir
- Özellikle fibrotik HP' de klinik ve görüntüleme bulgularında iyileşme gözlenmediğinde immünsüpresan tedaviye geçiş düşünülmelidir



Systemic corticosteroid treatment response in hypersensitivity pneumonitis: a single center experience


Hipersensitivite pnömonisi hastalarında sistemik kortikosteroid tedavi yanıtı: bir tek merkez deneyimi


Nilüfer Aylin Acet Öztürk 

Funda Coşkun 

Ahmet Yurttaş 


Nurlana İbrahimova 

Özge Aydın Güçlü 

Ezgi Demirdöğen 

Aslı Görek Dilektaşlı 

Ahmet Ursavaş 

Esra Uzaslan 

Mehmet Karadağ 

Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pulmonology, Bursa, Türkiye

Araştırmamızda

- HP tanısı ile 1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında takip edilen 50 hasta retrospektif olarak incelendi
- 50 HP hastasının 20 (%40,0)'si fibrotik HP
- Takip süresince 15 (%36,5) hasta sistemik kortikosteroid tedavisine klinik veya radyolojik yanıt göstermedi
- Tedavi yanıtı izlenmeyen olgular, sıklıkla fibrotik HP ile prezente olmakta, radyolojik olarak fibrozis bulguları göstermekte ve takiplerinde solunum fonksiyonlarında kaybı daha sık yaşamaktaydı
- Tek değişkenli analizlerde **radyolojik bulgulardan fibrozis varlığı ve mozaik atenüasyon bulgusu** kortikosteroid tedavi yanıtı ile ilişkili bulundu

Tablo-2. Comparison of groups according to response to systemic corticosteroids, (n=41).

	Patients with no clinical response to systemic corticosteroids (n=15)	Patients with clinical response to systemic corticosteroids (n=26)	p value
Age, years	59,3 ± 14,6	54,1 ± 12,9	0,24
Male gender, n(%)	4 (26,6)	12 (46,1)	0,32
Smoker, n(%)	5 (33,3)	9 (34,6)	0,95
Bird exposure, n(%)	5 (33,3)	11 (42,3)	0,74
Symptoms, n(%)			
Dyspnea	14 (93,3)	24 (92,3)	1
Cough	11 (73,3)	22 (84,6)	0,43
Sputum	2 (13,3)	5 (19,2)	1
Classification, n (%)			
Fibrotic HP	10 (66,6)	7 (26,9)	0,02
Radiological features ,n(%)			
Fibrosis	13 (86,6)	8 (30,7)	0,002
Ground glass opacity	12 (80,0)	21 (80,7)	0,65
Mosaic attenuation	1 (6,6)	8 (30,7)	0,11
Bronchiectasis	6 (40,0)	6 (23,0)	0,47
Pulmonary function tests			
FEV ₁ /FVC	83,0 ± 5,8	78,0 ± 8,0	0,13
FEV ₁ (%pred)	92,7 ± 21,5	80,7 ± 22,9	0,27
FVC (%pred)	91,7 ± 23,5	84,6 ± 22,0	0,48
DLCO (%pred)	56,0 ± 20,8	51,5 ± 20,0	0,61
DLCO VA (%pred)	73,8 ± 17,0	76,0 ± 24,1	0,77
Prognosis			
Follow-up duration, (months)	12,0 [11,0 – 43,7]	6,0 [4,0 – 10,0]	0,01
Hospitalization due to exacerbation, n(%)	3 (20,0)	6 (23,0)	1
Loss of pulmonary functions, n(%)	9 (60,0)	9 (34,6)	0,03
FEV ₁ change (%)	-2,7 [-17,9 – 17,6]	4,4 [1,5 – 49,5]	0,31
FVC change (%)	-2,7 [-7,3 – 8,9]	8,1 [1,3 – 51,9]	0,15
DLCO change (%)	4,4 [-5,8 – 20,3]	24,2 [-7,6 – 83,2]	0,41
Radiological progression, n(%)	4 (26,6)	1 (3,8)	0,25
All-cause mortality, n(%)	1 (6,6)	1 (3,8)	1

Data was expressed as numbers (percentages), mean ± SD or median [IQR]. Definition of abbreviations: HP: hypersensitivity pneumonitis, FEV₁: forced expiratory volume in 1 second, FVC: forced vital capacity, DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide

Table-3. Factors associated with corticosteroid treatment response.

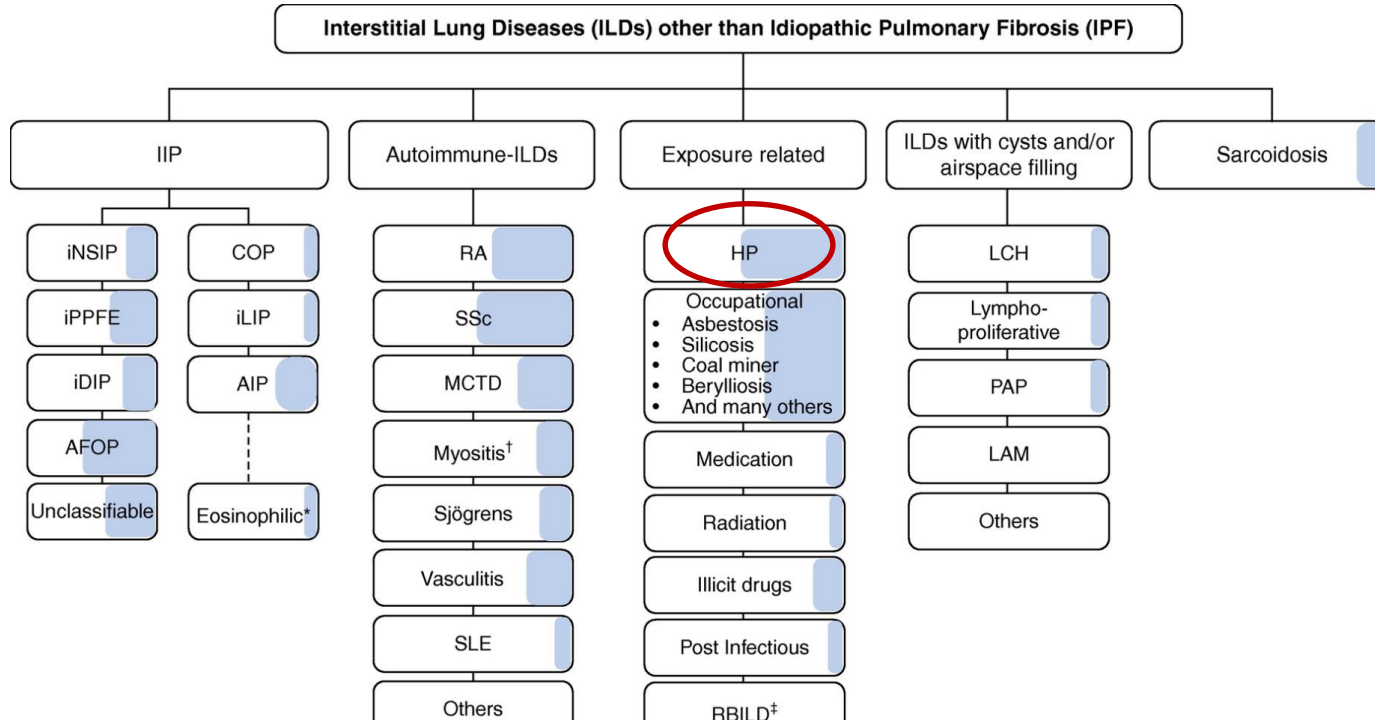
	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	OR	95%CI	p value	OR	95%CI	p value
Age	0.97	0.92-1.02	0.23	-	-	-
Gender	0.42	0.10-1.68	0.22	-	-	-
Baseline FEV ₁ /FVC	0.90	0.78-1.03	0.14	0.90	0.77-1.06	0.21
Fibrosis in HRCT	0.07	0.01-0.42	0.003	0.20	0.02-1.57	0.12
Mosaic attenuation in HRCT	7.0	0.30-10.07	0.08	1.61	0.10-24.9	0.73

Definition of abbreviations: FEV₁: forced expiratory volume in 1 second, FVC: forced vital capacity, HRCT: high resolution computed tomography

Farmakolojik Tedavi- İmmünsüpresan Tedavi

- Azatioprin ve mikofenolat mofetil
- Fibrotik HP' li hastalarda, ilerleme ve/veya sık tekrarlamalar nedeniyle daha uzun süreli kortikosteroid kullanımı gerektiğinde veya antijenden kaçınma mümkün olmadığında düşünülebilir
- İmmünsüpresif ajanlarla monoterapi veya prednizon ile kombinasyon tedavisi
 - Azotioprin, prednizon ve N -asetil sisteinin kombinasyonunun zararlı etkileri IPF' li hastalarda gösterilmiş
 - Prednizon ve azatioprin kombinasyonunun Fibrotik HP' li hastalar için zararlı olup olmadığı bilinmemektedir
- Spesifik tedavi önerileri açısından randomize klinik çalışmalar yetersiz
- Retrospektif bir çalışmada azatioprin ve mikofenolat mofetil tedavisi solunum fonksiyonlarında iyileşme ve prednizon ihtiyacında azalma ile ilişkilendirilmiştir
- Az sayıda vaka raporları ve vaka serileri HP' de rituksimab ve leflunomid kullanımını önermektedir ve bu ajanların kullanımı, özellikle azatioprin veya mikofenolat kullanımına tolerans göstermeyen ve/veya yanıt vermeyen hastalarda hekim kararına bırakılmaktadır

Farmakolojik Tedavi- Antifibrotik Tedavi



2022 ATS/ERS Kılavuzuna göre Progresif Pulmoner Fibrozis Tanımı

Radyolojik olarak pulmoner fibrozis kanıtı bulunan, İPF dışında etiyolojisi bilinen veya bilinmeyen interstisyel akciğer hastalığı mevcut olan bir hastada, PPF (progresif pulmoner fibrozis), alternatif bir açıklama olmaksızın son 1 yıl içinde aşağıdaki **üç kriterden en az ikisinin** gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır:

- Solunum semptomlarında kötüleşme
- Hastalık progresyonunun fizyolojik kanıtı (aşağıdakilerden herhangi biri):
 - 1 yıllık takip süresince FVC' de $\geq 5\%$ 'lik mutlak düşüş
 - 1 yıllık takip süresince DLCO' da (Hemoglobin açısından düzeltilmiş) $\geq 10\%$ 'luk mutlak düşüş
- Hastalık progresyonunun radyolojik kanıtı (aşağıdakilerden bir veya daha fazlası):
 - Traksiyon bronşektazisi ve bronşiyolektazinin yaygınlığı veya şiddetinde artış
 - Traksiyon bronşektazisi ile birlikte yeni buzlu cam opasitesi
 - Yeni ince retikülasyonlar
 - Retiküler anormalliğin yaygınlığında veya kalınlığında artış
 - Yeni veya artmış bal peteği görünümü
 - Lober hacim kaybında artış

Farmakolojik Tedavi- Antifibrotik Tedavi

- Nintedanip, pirfenidon
- Tedavi kararı PPF' e göre verilmeli
- **Antifibrotik tedavi ne zaman başlanmalı ?**
- **Hangi antifibrotik ajan tercih edilmeli ?**
- **İmmünosüpresyona ek tedavi olarak mı yoksa tek başına mı ?**

Farmakolojik Tedavi- Antifibrotik Tedavi

Nintedanib

- PPF tedavisi için birçok ülkede onaylanmış
- IPF dışındaki PPF tanılı 663 hastada yapılan *INBUILD* çalışmasında, nintedanib 52 hafta boyunca FVC' deki düşüş oranını plaseboya kıyasla %57 oranında yavaşlatmıştır
- Tüm çalışma boyunca, ILD' nin akut alevlenmesi veya ölüm riski de nintedanib grubunda azalmıştır
- Fibrotik HP' li hastalar, kaydedilen hastaların 173'ü (%26)
- *INBUILD* çalışması bireysel ILD' leri incelemek üzere tasarlanmamış
 - Alt grup analizleri nintedanibin FVC düşüş oranını azaltma etkisinin ve nintedanib ile ilişkili yan etkilerin alt gruplar arasında tutarlı olduğunu göstermiştir

Farmakolojik Tedavi- Antifibrotik Tedavi

Pirfenidon

- HP tanılı 23 hastaya ait tıbbi kayıtların retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, pirfenidonun başlatılmasından sonraki 6 ayda vital kapasitedeki değişimin, başlatılmadan önceki 6 aya kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur
- Fibrotik HP' li 22 hastada yapılan bir çalışma, pirfenidon, prednizon ve azatioprin alan hastalarda, yalnızca prednizon ve azatioprin almaya kıyasla 1 yıllık tedaviden sonra FVC' deki değişimde önemli bir fark bulunamamıştır
- RELIEF çalışmasında; bağ dokusu hastalığı, fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni, HP veya asbestozis nedeniyle ilerleyici pulmoner fibrozisli hastalarda pirfenidonun etkilerini araştırılmıştır
 - Olgu popülasyonu 127 hasta ve olguların 57 si HP
 - Düşük katılım nedeniyle araştırma erken sonlandırılmıştır
 - Bununla birlikte pirfenidon alan hastalarda plasebo alan hastalara göre 48 hafta boyunca tahmin edilen FVC %' sinde daha az bir düşüş olduğunu göstermiştir

Tedavi

- HP için bir tedavi algoritması tanımlamak için kanıtlar yetersiz
- Her iki HP fenotipinde de antijenden kaçınma önemli
- Tetikleyici antijenin uzaklaştırıldığı ve solunum fonksiyonlarının ileri derecede bozulmadığı fibrotik olmayan HP vakalarında, tedaviye başlamamak ancak hastanın yakından izlenmesini sağlamak uygun olabilir
- Ciddi solunum fonksiyon bozukluğu veya ilerleyici hastalığı olan hastalarda kortikosteroidler tedavide düşünülmelidir
- Fibrotik HP ve ciddi veya ilerleyici hastalık vakalarında, immünosüpresif tedavi düşünülebilir
- İlerleyici fibrozanILD' li hastalarda anti-fibrotik tedavi düşünülmelidir

CASE REPORT

Case of summer-type hypersensitivity pneumonitis complicated with IgA nephropathy

Tomoki Maetani, Hiroshi Shima, Yusuke Shiraishi, Satoshi Marumo

Anamnez

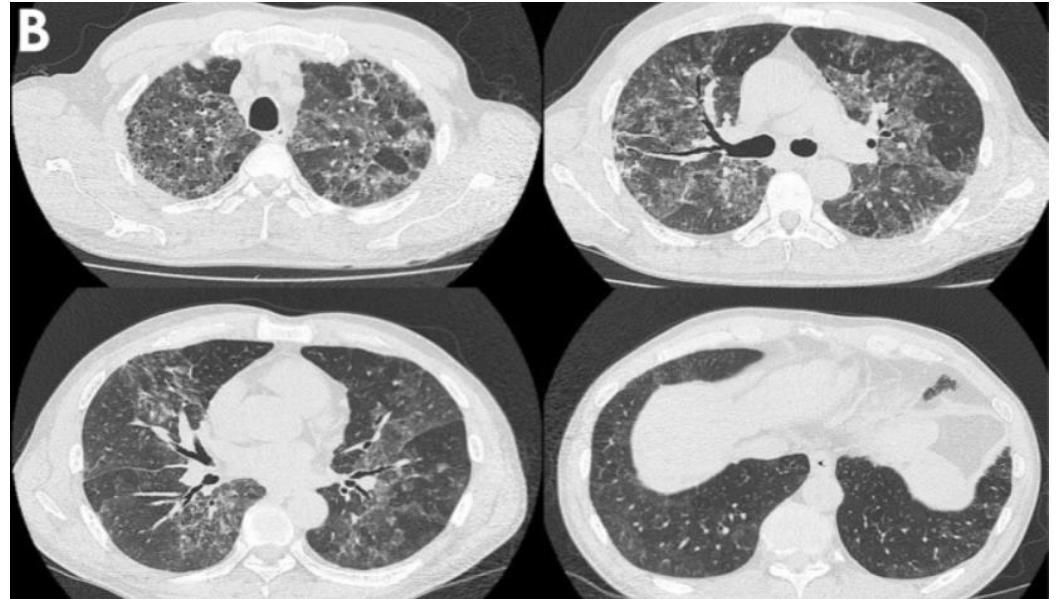
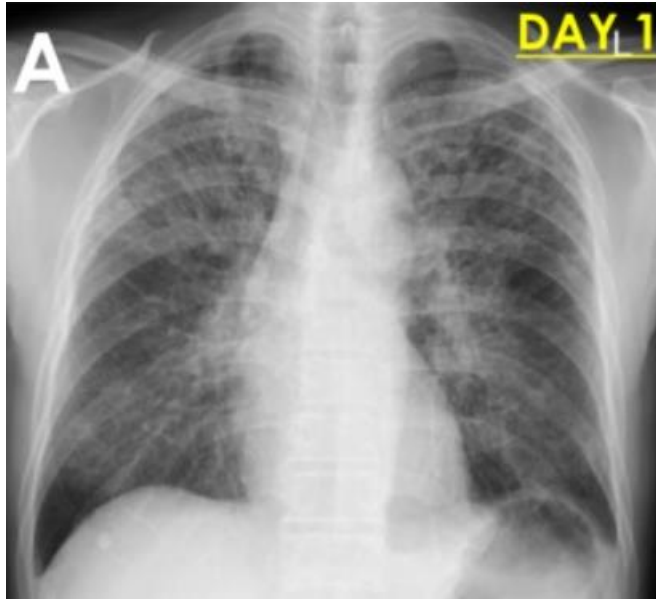
- 62 yaş erkek hasta
- Bilinen komorbid hastalık öyküsü kullandığı ilaç yok
- Aktif smoker
- İnşaat işçisi
- 1 aydır devam eden öksürük, dispne ve ateş

Fizik muayene

- Ateş normal sınırlarda
- Takipneik (dakikada 30)
- Oda havasında oksijen saturasyonu %91
- Dinlemede; yaygın ince raller
- Kalp sesleri normal ek ses üfürüm yok
- Pretibial ödem saptanmamış

Laboratuvar

- Arteriyel kan gazı:
 - pH:7.46, PCO₂ :33.8 mm/Hg, PO₂:68.9 mm/Hg, HCO₃: 23.7 mEq/L
- Tam kan sayımı normal sınırlarda
- Biyokimyasal inceleme
 - Serum kreatinin (0.84 mg/dL) normal, total protein (6.4 g/dL) ve serum albümin (2.9 g/dL) seviyelerinde azalma ve BUN (23.8 mg/dL), C-reaktif protein (3.88 mg/dL), idrarda proteinüri mevcut
- Diğer biyokimyasal parametreler normal aralıkta
- Antinükleer antikor testi pozitif (1:80)
- Diğer spesifik otoantikordlarda yükselme yok



Bronkoskopi

- Bronkoalveolar lavaj (BAL);
 - Artmış lenfosit oranı (%75,9 lenfosit, %9,5 histiyosit, %11,8 nötrofil ve %2,8 eozinofil) ve azalmış CD4/CD8 oranı (0,58)
 - Kültürde üreme yok
- Transbronşiyal akciğer biyopsisi örnek kesin patolojik tanı için yeterli değil

Proteinüri ve hipoalbümineminin kesin tanısı için böbrek biyopsisi

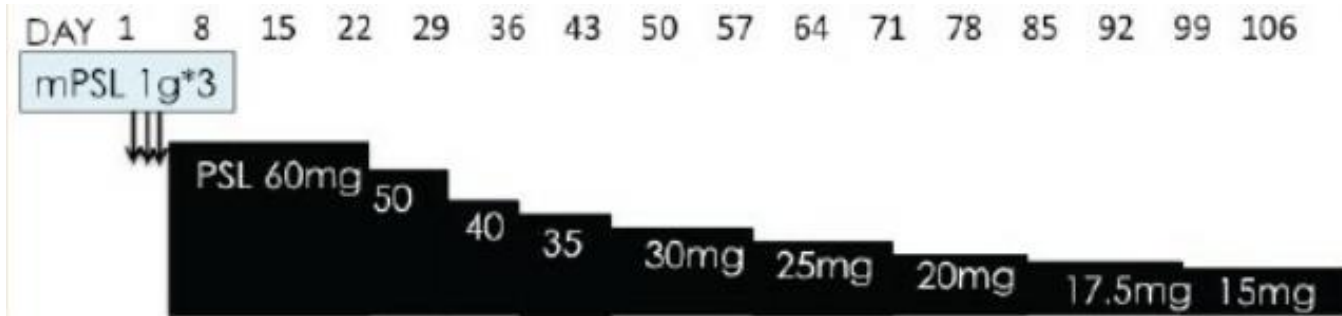
- H&E boyamada mezangial proliferasyon ve immünfloresan incelemede mezangiumda IgA birikimi

Tanı

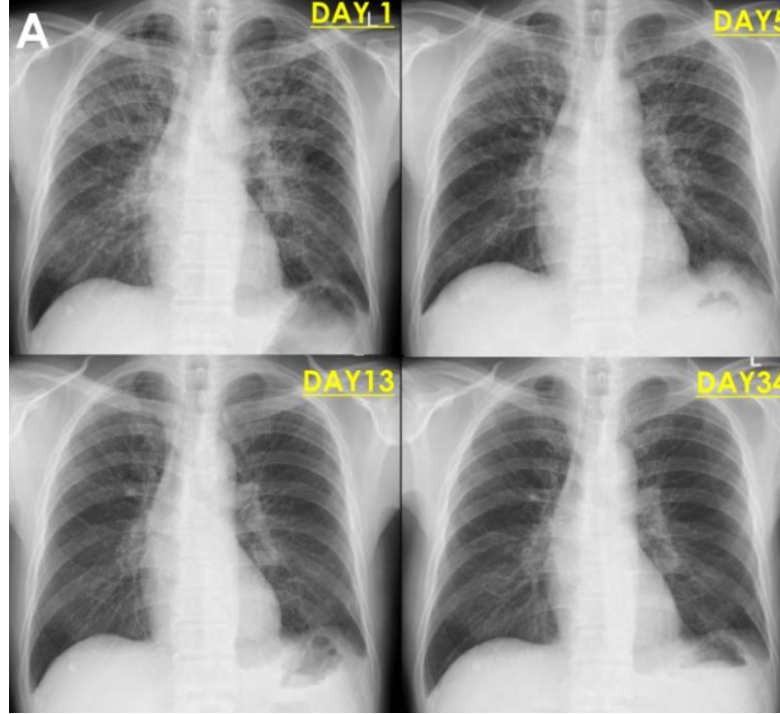
- *IgA nefropatisi ile komplike hipersensitivite pnömonisi*

Tedavi

- 3 gün boyunca 1000 mg metilprednizolon intravenöz tedavisi sonrası oral prednizolon düşme şeması ile



Tedavi ile semptomlar, laboratuvar bulguları, **radyolojik bulguları** ve proteinüride zamanla iyileşme



- Hastanın son 15 yıldır dezenfekte edilmeyen klima kullanımından bahsetmesi üzerine, evinin çevresel değerlendirmesi yapılmış
- Yağmur suyunun sık sık kapıdan sızdığı ve ahşap zeminin çürümesine yol açtığı görülmüş
- Taburculuk öncesi klima sistemi ve çürümüş olan ahşap zemin yenilenmiş



Sonuç

- Maruziyet sorgulaması önemli
- Tetikleyici antijenden mutlaka kaçınılmalı
- Fibrotik ve nonfibrotik
- Tanıda semptomlar, maruziyet ve BT bulguları birlikte değerlendirilmeli
- Biyopsi öncesi multidisipliner yaklaşım
- İmmünsüpresif tedavi yaygın olarak kullanılmakta
- Antifibrotik tedavi PPF tablosunda değerlendirilmeli



Teşekkürler