



Exogenní alergická alveolitida

Čechová H.

Klinika pracovního lékařství LF UK a FN v Plzni
Projekt Pracovní lékařství pro lékaře všech odborností
Registrační číslo projektu CZ.01.07/3.2.02/01.0026

20.4.2013

**Kongresové centrum,
hotel Primavera, Plzeň**

- Jde o skupinu onemocnění s inhalační expozicí sensibilizující látky, která vede k poruše imunity a alergické reakci plicní tkáně.
- Mechanismus tohoto onemocnění není zcela přesně vysvětlen, pravděpodobně jde o imunologické reakce III.a IV. typu.
- Kriteria pro posuzování exogenní alergické alveolitis jsou v literatuře stále diskutována.
- Expozice alergenu může být jak z profesního prostředí, tak i z neprofesionálního (vč. zájmové činnosti)



Klinika

- dráždivý suchý kašel
febrilie - mohou chybět u chronických forem
dušnost - může u akutních forem chybět
myalgie, pocení, bolesti hlavy
- formy:
akutní , subakutní,
chronická progredující
chronická neprogredující



akutně probíhající formy

- v anamnéze expozice inhalačnímu alergenu, předcházející 4-6hod první potíže
- stav se pak rozvíjí během 18-24hod, kdy je maximum potíží
- současně se objevují subfebrilie až febrilie, zimnice, tachypnoe, bolesti svalů, dráždivý kašel, nekonstantně dušnost, někdy je udáván krepitus.
- stav trvá 1-2 týdny s pozvolným uzdravením



subakutní a chronické formy

- subakutně probíhající onemocnění:
subfebrilie až febrilie, typická je námahová dušnost a zhoršení příznaků po kontaktu s inhalačním antigenem (nemusí nastat v situaci, kdy je kontakt s alergenem trvalý)
- progredující chronické formy:
někdy zvýšené teploty nebo horečka,
u chronické neprogredující formy tento příznak chybí



chronické formy

v typických případech
progredující dušnost, hubnutí, únava a slabost

průběh onemocnění závisí do značné míry
na identifikaci vyvolávajícího antigenu a možnosti
ho eliminovat.

tam, kde není alergen jasný, nebo ho nelze odstranit
je možný přechod do ireverzibilní formy
plicní fibrozy,
event. k respirační insuficienci, plicní hypertenzi
a cor pulmonale



Patofyziologie

III.typ imunitní reakce-počátek za 4-12hod s maximem za 24hod

1. reakce antigenu (bílkoviny, polysacharidů) s precipitující protilátkou typu IgG v nadbytku, vznikají nerozpustné imunokomplexy
 - jde o reakci tzv. Arthusova typu - v místě vstupu antigenu do organismu se rozvíjí lokální zánětlivá až nekrotická reakce (např. farmářská plíce)
 - současně se aktivuje komplement, do ložiska vcestují neutrofily a může dojít i k poškození tkáně
 - imunokomplex lze prokázat precipitační reakcí v séru a někdy BALu (zvýšené IgA a IgG)



Imunitní reakce III.typu, přecitlivělost z imunokomplexů

2. při nadbytku antigenu vznikají imunokomplexy rozpustné
 - vaskulitis (např. sérová nemoc, glomerulonefritis)



Imunitní reakce IV. typu, zprostředkovaná buňkami

- latence odpovědi alerg. reakce IV. typu u senzibilizovaného jedince – 24 až 48hod
- antigen uvádí do chodu sled reakcí, kdy se různé typy buněk ovlivňují prostřednictvím mediátorů, cytokinů. Cytokiny se uplatňují i v efektorové fázi reakce.
- výsledkem je jednak infiltrace tkáně lymfocyty, monocyty a makrofágy, někdy i nekroza tkáně vyvolaná přímým účinkem těchto buněk



Vývoj změn u alergické reakce pozdního typu

- Antigen je nejprve zachycen a zpracován makrofágy (u EAA alveolárními makrofágy).
- Po předložení a specifickém rozpoznání antigenu začnou T lymfocyty secernovat lymfokiny.
- Následně se na reakci podílí i monocyty, makrofágy a další buňky
- Přecitlivělost pozdního typu lze přenést na nesenzibilizovaného jedince pouze suspenzí lymfocytů, nikoli protilátkami, jako u jiných typů alergických reakcí.



změny při EAA

- pokud je antigen dlouhodobě retinovaný v alveolech a makrofázích, může dojít k senzibilizaci s granulomatosní celulární infiltrací a proliferací lymfocytů jako reakcí na přítomnost ofenzivního alergenu
- inhalace antigenu (zejména haptenu) vyvolá působením chemotaktického neutrofilního faktoru migraci leukocytů do alveolů
- po několika dnech dochází k normalizaci počtu neutrofilů v alveolech a vzrůstá počet T lymfocytů, zejména CD8 (cytotoxické supresory)
- při reakci v plicích dochází k obdobné reakci jako v kůži při vzniku alergické kontaktní dermatitis



Patologická anatomie

- Akutní formy:
nález u zemřelého: za několik dní po atace EAA byl nalezen intraalveolárně nekrotický zánětlivý exudát kombinovaný s intersticiální pneumonií, lokalizovanou zejména v okolí respiračních bronchiolů. Dále byly známky bronchiolitis obliterans a ložisková akutní vaskulitis, postihující hlavně alveolární kapiláry a malé artérie.
- Subakutní formy a formy s přetrvávající aktivitou onemocnění:
neostře ohraničené nenekrotizující neopouzdřené granulomy (epiteloidní centrilobulárně uložené), vázané na alveoly, terminální a respirační bronchioly. Současně je přítomna bronchiolitis.



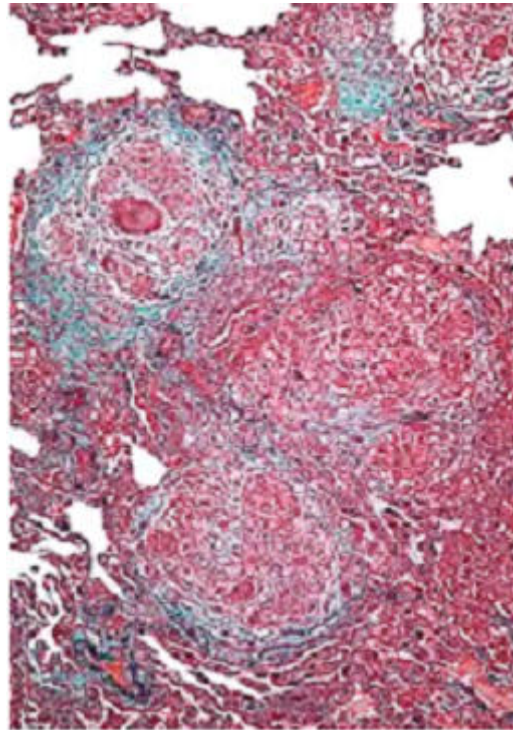
Později granulomy mizí (v řádu týdnů až měsíců)

- mikroskopicky
lymfocytová infiltrace alveolárních stěn
zesílení interalveolárních sept
centrilobulární fibroza
- makroskopicky
difúzní intersticiální centrilobulární plicní fibroza
tvorba voštinových cyst velikosti 2-3mm

Na rozdíl od idiopatické plicní fibrozy bývá intersticium postiženo difúzně.



Histologický obraz granulomu



Dominantními příčinami vzniku EAA v současné době jsou plísně a izokyanáty

Expozice haptenům:

- Izokyanátová plíce: vzniká při práci s expozicí diizokyanátům jako např. hexamethylen -1,6-diisokyanát, 2,4 toluylendiisokyanát, 2,6 toluylendiisokyanát, difenylmethan-4,4'- diisokyanát.
- Tyto látky jsou používány zejména k výrobě polyuretanů, jejich spotřeba celosvětově roste. Dále jsou izokyanáty v barvách , lepidlech, polyuretanových pěnách využívaných k izolacím a ve stavebnictví



Profesionální EAA

- Farmářská plíce - zahnívající seno, sláma
(*Mikropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*)
- Bagasoza - zpracovatelé kůry korkového dubu
(*Thermoactinomyces vulgaris*)
- Suberoza - práce s kůrou korkových dubů a korkem
(*Thermoactinomyces viridis*)
- Prach z korku (*Penicillium species*)
- Plíce pracovníků při práci s houbami
zpracovávání a sušení hub (žampiony) - termofilní
aktinomycety v substrátu



- Onemocnění vzniklé při čištění klimatizačních zařízení (spoluúčast i dalších mikroorg.).
- Sladovnické plíce
práce s plesnivým sladem z ječmene
(*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus clavatus*)
- Plesnivým zrní a moukou (*Sitophilus granarius*)
- Plíce výrobců sýrů (*Penillium casei*)
- Plíce loupačů javorové kůry (původce *Cryptostoma corticale*)
- Plíce z paprikového prachu (*Mucor stolonifer*)



Expozice dalším antigenům:

- plíce chovatelů ptáků (holubi, slepice, papoušci)
z expozice proteinům trusu, séru, peří
- plíce kožešníků
- práce s moukou napadenou pilousem
- onemocnění z detergentů (*Bacillus subtilis*)
- plíce vinařů: z expozice herbicidu (síran měďnatý)



Vyšetřovací metody - akutní EAA

- Serologické vyšetření
 - vzestup imunoglobulinů (nikoliv IgE)
 - nepřímou známkou pro III.typ reakce je pokles komplementu (komplement se spotřebovává při tvorbě imunokomplexů)
 - průkaz precipitinu – spec. IgG protilátek proti aspergilům kandidám, termofilním aktinomycetám. Precipitující protilátky mohou být přítomny v séru exponovaných osob i bez projevů nemoci a naopak mohou chybět u pacientů s jasnými příznaky onemocnění.



- V BALu
 - zvýšené IgA, IgG
 - cytologicky prokázáno zvýšení celkového počtu buněk a relativní vzestup T lymfocytů v diferenciálním počtu (často i nad 60% lymfo s převahou CD8 supresorových T-lymfo) a dále pokles imunoregulačního indexu CD4/CD8
 - průkaz IV. typu přecitlivělosti



- spirometrie

akutní forma: typickým nálezem je restriční ventilační plicní porucha s nezměněným poměrem FEV₁/FVC, snížení difúzní kapacity plic (TL_{CO}) není vždy



další metody

- RTG hrudníku: u akutní formy může být zcela normální nález, typicky je obraz retikulonodulární kresby s bilaterálními skvrnitými prchavými infiltráty
- HRCT plic: známky intersticiální plicní fibrozy difúzně, obraz mléčného skla
- Transbronchiální biopsie má u nemocných s akutní a subakutní formou omezenou výtěžnost, chirurgická plicní biopsie je metodou volenou vyjíměčně



Vyšetřovací metody – chronická EAA

- spirometrie – různý stupeň restrikce s poruchou difúze
- hypoxemie až respirační insuficience parciální a později totální u těžkých forem
- RTG hrudníku a HRCT plic – typický je obraz intersticiální fibrozy a voštinovité plíce
- plicní biopsie je indikována jen při neúspěchu ostatních neinvazivních metod.
- specifické provokační testy se neprovádějí pro velké riziko možného závažného poškození nemocného



Akutní exacerpace chronické fibrotické EAA (kriteria)

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

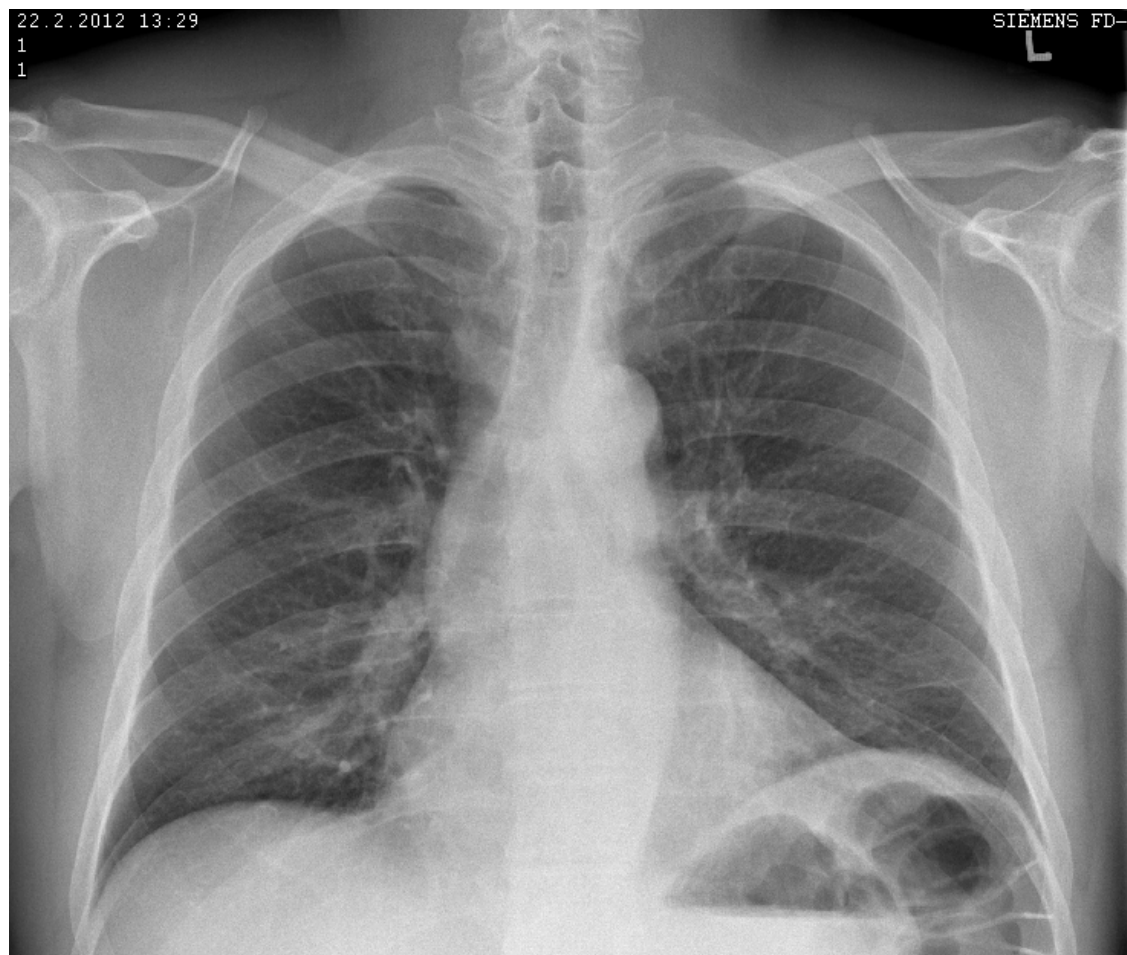


diferenciální diagnóza EAA

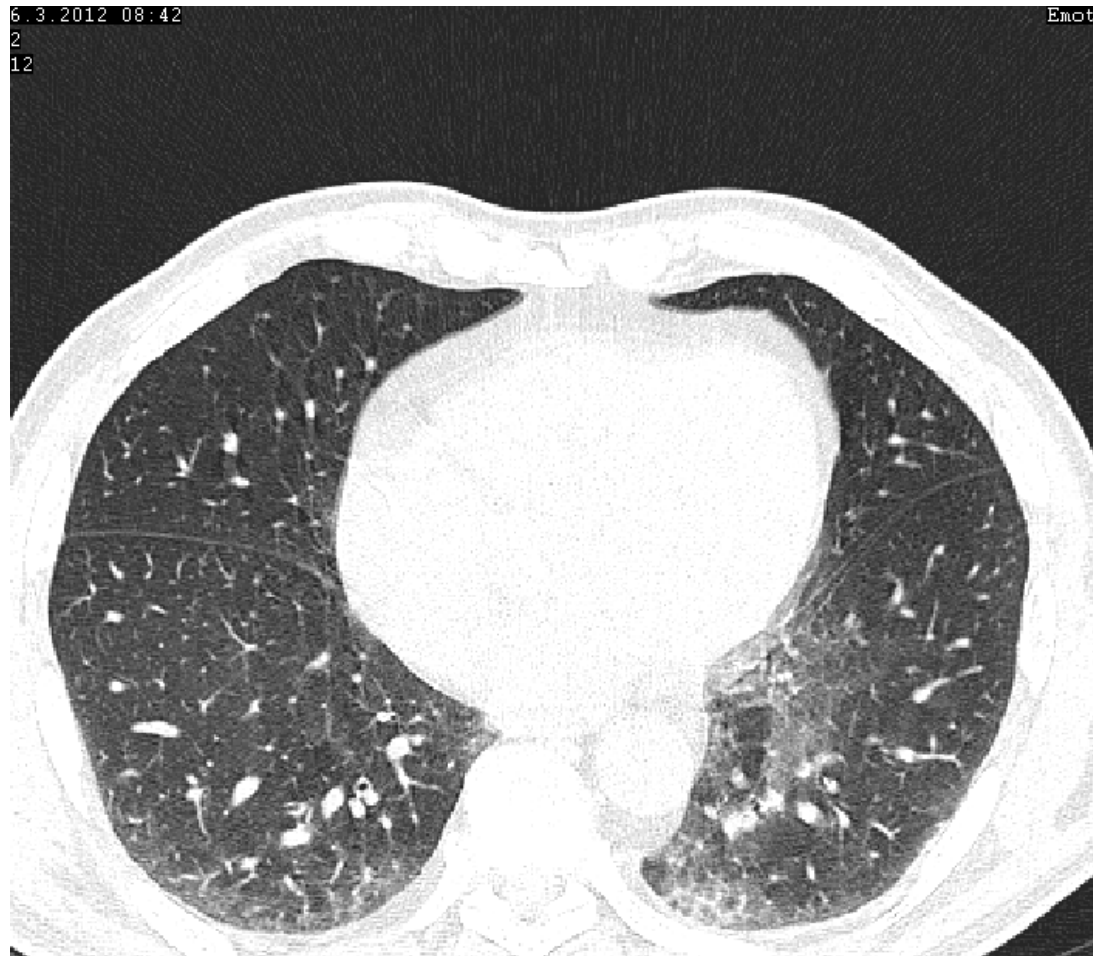
- akutní formy
může imitovat chřipku a jiné infekty dýchacích cest a plic, včetně atypické virové nebo mykoplasmové pneumonie, miliární TBC a sarkoidosy
- u chronické formy
myslet na jinou intersticiální fibrosu, chronickou sarkoidosu, fibrokavernosní TBC, azbestosu



RTG obraz EAA



EAA na HRCT



Zásady léčby

- eliminovat alergen
zvažovat druh imunitní reakce, případně jejich kombinace (fáze alergická, specifickou a fáze imunitní, nespecifická) a postihnout nespecifické vlivy, včetně psychického stavu
- podávání pulsů kortikosteroidů,
kombinace systémové kortikotrapie s jinými imunosupresivy nejsou z hlediska efektu dostatečně zhodnoceny.
kortikoterapie je spíše úspěšná v případě nedávné exacerbace
- v některých případech je možná i transplantace plic

Mortalita nemocných s akutní exacerbací fibrotické EAA je vysoká

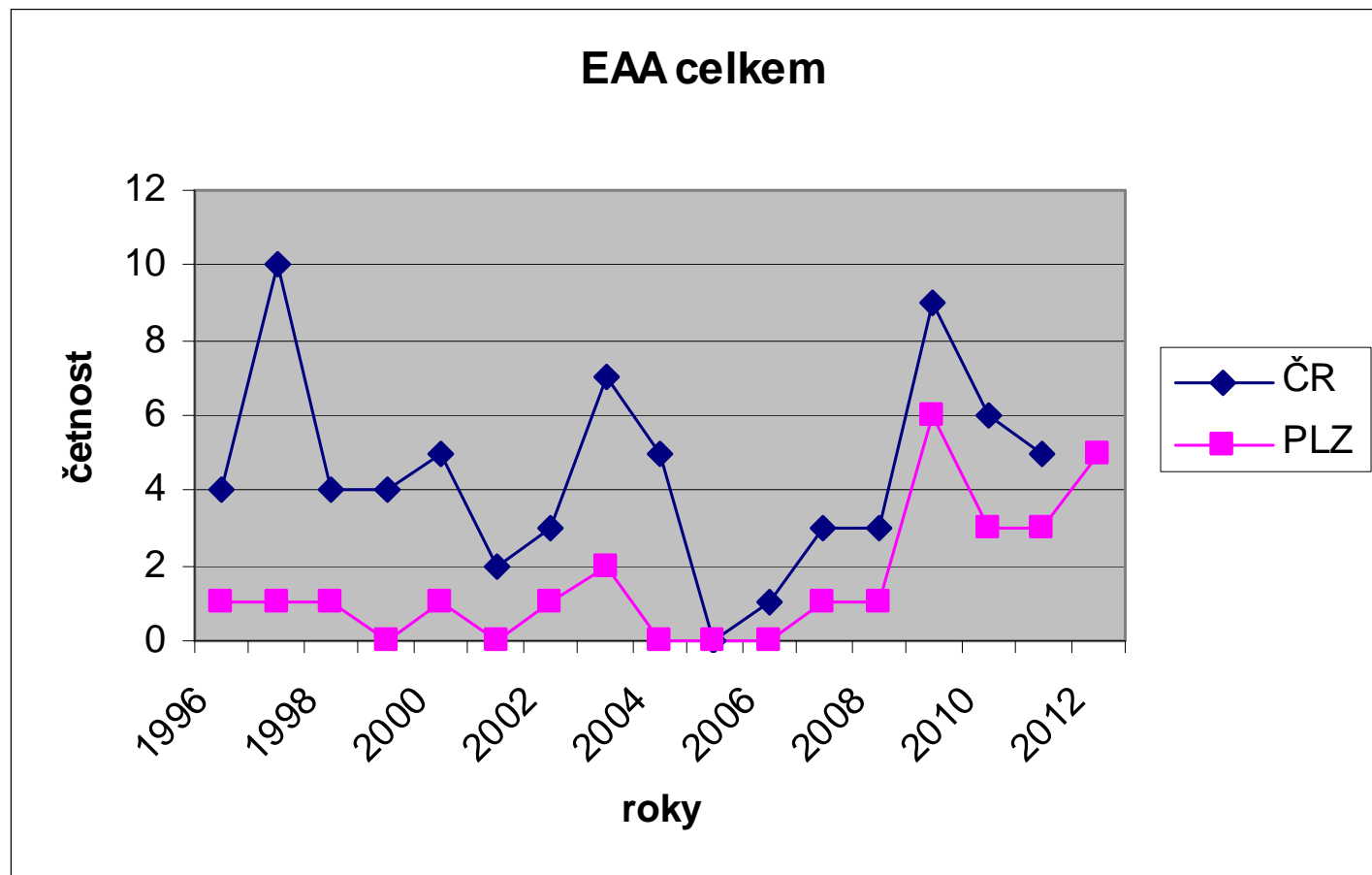


Posouzení profesionality

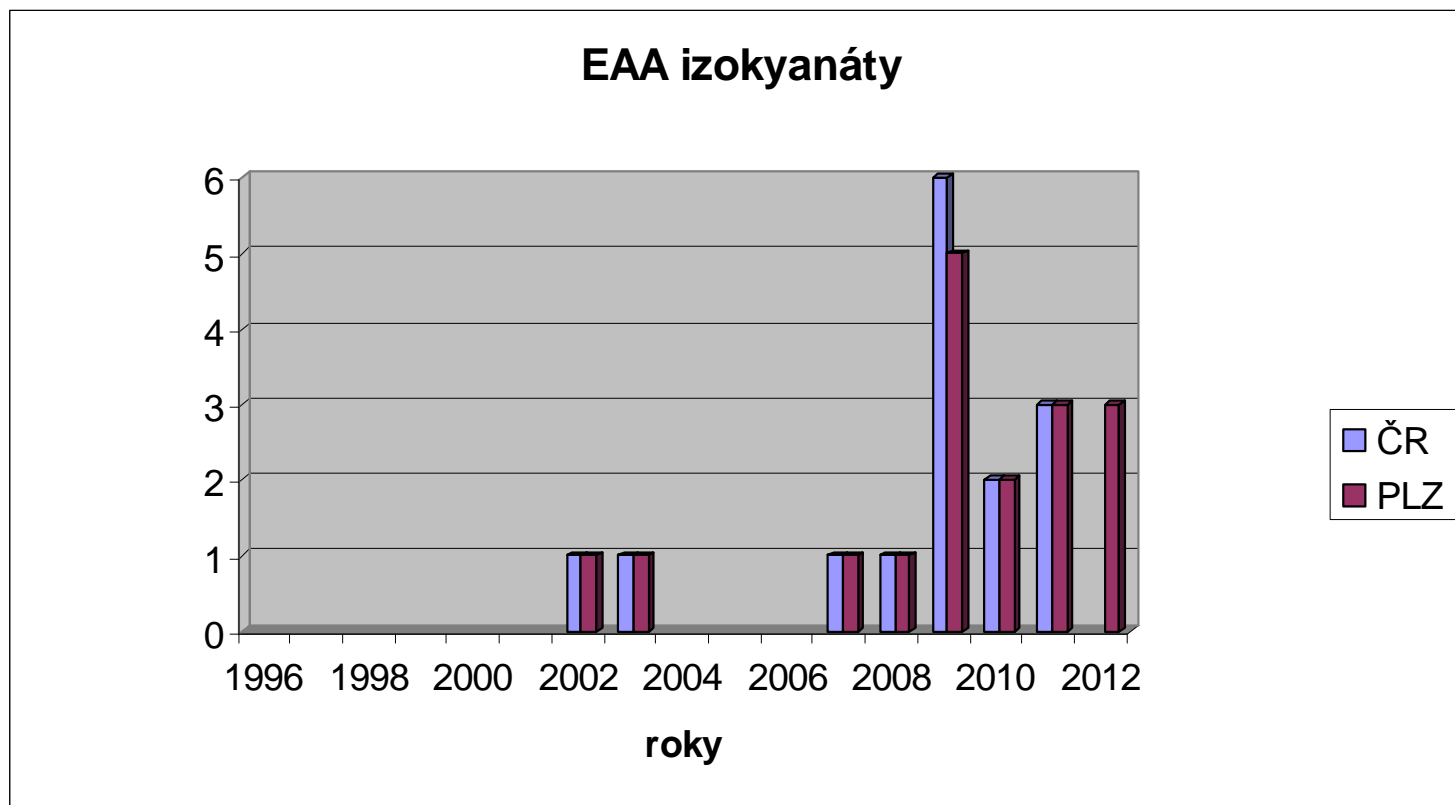
- bývá často velmi obtížné
- minimum nemocných přichází s typ. příznaky a s rozvinutým akutním obrazem onemocnění
- většinou bývá profesionalita posuzována u chronického onemocnění s pokročilým fibrotizujícím procesem a již zahájenou kortikoterapií, která způsobí negativitu serolog. nálezů
- dg. prof. EAA podpoří anamnéza recidivujících epizod respiračních příznaků přítomností prchavých infiltrátů na RTG plic nebo restriktivní ventilační porucha
- podstatná je časová vazba rozvoje příznaků a na expozici alergenu, například i v souvislosti s ročním obdobím



EAA hlášené jako NZP



EAA (NZP) za Plzeňský kraj



Zdravotní způsobilost k výkonu práce

po prodělané EAA je pracovní zařazení omezeno

- zákazem práce s alergenem
- zákazem práce s ostatními „ofenzivními“ alergeny (včetně kožního kontaktu s látkami, které se vstřebávají kůží a jsou hodnoceny jako sensibilizující)
- zákazem práce v prostředí látek dráždicích dýchací ústrojí i tehdy, pokud jsou splněny hygienické limity
- dále funkčním stavem kardiopulmonální soustavy



- Děkuji za pozornost

