

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

**INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Departamentul Medicină Internă
Disciplina de pneumologie și alergologie

PNEUMONITA DE HIPERSENSIBILITATE

**Recomandări metodice
Pentru rezidenți**

**Tipografia Print CARO
Chișinău - 2020**

CZU: 616.24-002.155/.17(076.5)

Lucrarea a fost aprobată și recomandată pentru editare de către Consiliul de Management al Calității al IP USMF “Nicolae Testemițanu” Proces verbal nr. 2 din 26 noiembrie 2019

Autori:

Victor Botnaru

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef Disciplină de pneumologie și alergologie, Departamentul de Medicină Internă, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău; Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova; Om emerit

Diana Calaraș

Doctor în științe medicale, Asistent universitar, Disciplină de pneumologie și alergologie, Departamentul de Medicină Internă, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău;

Recenzenți:

1. **Eudochia Țerna** – dr. șt. med., conferențiar universitar, Departamentul de Medicină Internă
2. **Stela Kulicițaia** - dr. șt. med., conferențiar universitar, catedra Pneumoftiziologie

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Botnaru, Victor.

Pneumonita de hipersensibilitate : Recomandări metodice : pentru rezidenți / Victor Botnaru, Diana Calaraș ; Ministerul Sănătății și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de pneumologie și alergologie. – Chișinău : S. n., 2020 (Tipogr. "Print-Caro"). – 33 p. : fig., tab.

Bibliogr.: p. 30-31 (22 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-56-826-5.

616.24-002(076.5)

B 73

Abrevieri

- PH – pneumonita de hipersensibilitate
- PID – pneumopatie interstițială difuză
- FPI – fibroză pulmonară idiopatică
- COP – pneumonită organizantă criptogenă
- OP – pneumonită organizantă
- NSIP – pneumonită interstițială nespecifică
- TLR-9 – toll like receptor -9
- Th1/2 – limfocit T helper 1/2
- TNF α – factor de necroză tumorală alfa
- UIP – usual interstitial pneumonia (pneumonita interstițială uzuală)

CUPRINS

| | |
|---|----|
| 1. Motivație | 6 |
| 2. Scopul lecției practice: | 6 |
| 3. Obiectivele lecției practice | 6 |
| 4. Structura și conținutul lecției practice..... | 7 |
| 4.1 Activitatea practică nr.1 | 7 |
| 4.2 Activitatea practică nr.2..... | 8 |
| 4.3 Activitatea practică nr.3..... | 8 |
| 4.3.1 Cazuri clinice | 9 |
| 4.4 Activitatea practică nr. 4..... | 15 |
| 4.5 Activitatea practică nr.5..... | 16 |
| 5. Material suport pentru studiere și înțelegere..... | 17 |
| 5.1 Definiție | 17 |
| 5.2 Epidemiologie..... | 17 |
| 5.3 Etiologie..... | 18 |
| 5.4 Clasificare | 20 |
| 5.5 Patogenie | 21 |
| 5.6 Aspecte morfologice..... | 23 |
| 5.7 Manifestările clinice | 24 |
| 5.8 Repere radiologice | 25 |
| 5.9 Criterii de diagnostic | 28 |
| 5.10 Tratamentul..... | 31 |
| 6. Sarcini de reflecție, probleme și exerciții aplicative | 34 |
| 6.1 Întrebări de control și aprofundare | 34 |
| 6.2 Teste de evaluare a cunoștințelor | 34 |

1. Motivație

Anterior, pneumonita de hipersensibilizate (PH) era considerată o pneumopatie interstițială difuză (PID) rară, însă, în ultimii ani, datorită tehnicilor imagistice, a devenit una din entitățile cu incidență sporită. Datorită discordanțelor în definiție, criteriilor diagnostice imprecise, precum și datorită evoluției imprevizibile PH rămâne o provocare în plan diagnostic și de conduită.

În general, PH este calificată ca o patologie rară, cu incidența ce variază între 0,3 și 0,9 la 100 000 populație [12, 23]. Însă, în cadrul studiilor ce analizează cazurile de PID cu debut recent, diagnosticul de PH a fost stabilit în cadrul discuțiilor multidisciplinare la circa o jumătate dintre subiecți [22]. Aceste rezultate subliniază importanța vigilenței diagnostice sporite pentru PH la pacienții cu PID.

Este o pneumopatie interstițială difuză caracterizată de o inflamație granulomatoasă a parenchimului pulmonar în special a alveolelor, bronhiolelor terminale și interstițiului pulmonar, ce apare la indivizii sensibilizați, ca un răspuns exagerat secundar inhalării repetitive a antigenilor organici, însoțită sau nu de manifestări sistemice.

2. Scopul lecției practice:

Înșușirea aspectelor de bază privind etiologia, patogenia, tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul pneumonitei de hipersensibilitate.

3. Obiectivele lecției practice:

~~La nivel de cunoaștere;~~

La finele lecției practice studenții vor fi capabili:

- Să definească pneumonita de hipersensibilitate
- Să enumere spectrul de agenți etiologici ai PH
- Să numească factorii de risc ai PH
- Să descrie patogenia PH
- Să numească formele clinice ale PH

- Să descrie principiile de tratament ale PH

La nivel de abilități:

- Să identifice în baza examenului fizical semnele sugestive pentru PH
- Să propună lista de investigații necesare pentru stabilirea diagnosticului de PH
- Să identifice să interpreteze semnele imagistice sugestive de PH
- Să cunoască criteriile în baza cărora se stabilește diagnosticul de PH
- Să cunoască algoritmul de diagnostic al PH
- Să prescrie tratamentul corect în funcție de forma clinică a PH

La nivel de atitudini și integrare:

- Să înțeleagă importanța depistării, diagnosticării și tratamentului PH
- Să poată diferenția PH de alte PID-uri
- Să elaboreze scheme de tratament în funcție de forma clinică

4. Structura și conținutul lecției practice Durata lecției practice: 120 min

Materiale necesare: tablă, markere, hârtie A4 pentru fiecare student, coli A1 pentru fiecare grup de studenți, stetoscop, material ilustrativ la temă, studii de caz, pacienți tematici.

4.1 Activitatea practică nr.1

Subiectul activității: PH generalități, definiții, epidemiologie

Metode utilizate: discuție frontală, brainstorming, brainwriting

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să conștientizeze importanța studierii bolii respective, să însușească modul ei de definire, factorii de risc și cei declanșatori.

Durata activității: 20 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va analiza, împreună cu studenții, principalele puncte de reper ale bolii, aspectele de epidemiologie, etiologie, factori de risc, și patogenie a pneumonitei de hipersensibilitate, utilizând metodele de mai sus.

4.2 Activitatea practică nr.2

Subiectul activității: tabloul clinic al PH

Metode utilizate: lucru în grupuri mici

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să identifice și să memoreze semnele clinice ale PH.

Durata activității: 40 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va repartiza fiecărei grupe de studenți câte un pacient tematic. Studenții vor avea sarcina de a examina pacientul, colectând datele anamnestice, efectuând palpația, percuția și auscultația și să identifice acuzele și semnele clinice ale PH și ale altor maladii concomitente. Vor urma discuții pe baza celor identificate și studenții vor stabili diagnosticul primar, iar apoi vor propune un plan de investigații necesare pentru stabilirea diagnosticului definitiv.

4.3 Activitatea practică nr.3

Subiectul activității: Diagnosticul PH

Metode utilizate: activitate individuală, studiu de caz

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să argumenteze diagnosticul de PH.

Durata activității: 30 minute

Structura și conținutul activității: studenților li se va repartiza fișele medicale (în funcție de disponibilitatea pacienților tematici) sau cazuri clinice ale pacienților pentru a putea face cunoștință cu rezultatele investigațiilor de laborator și imagistice.

Vor urma discuții de interpretare a rezultatelor și studenții vor argumenta diagnosticul. Cazurile clinice vor fi analizate și se va răspun-

de la întrebări.

4.3.1 Cazuri clinice

Caz clinic Nr.1

Femeie de 63 ani, nefumătoare, se adresează pentru dispnee marcată (MRC3), tuse seacă, febră și mialgii. Debutul bolii – relativ recent, cu aproximativ 3-4 săptămâni în urmă.

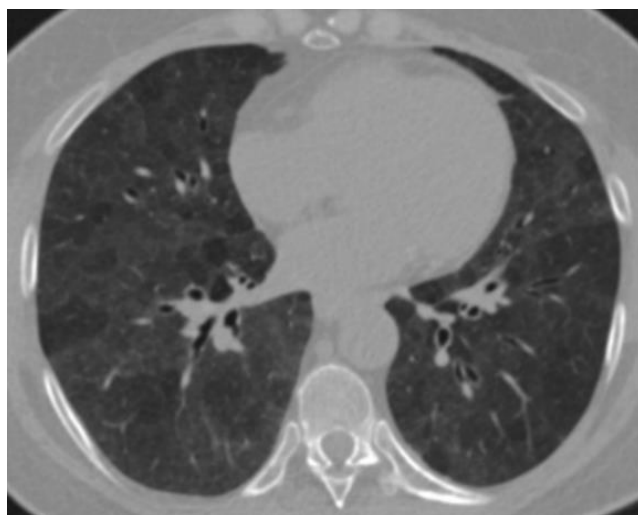
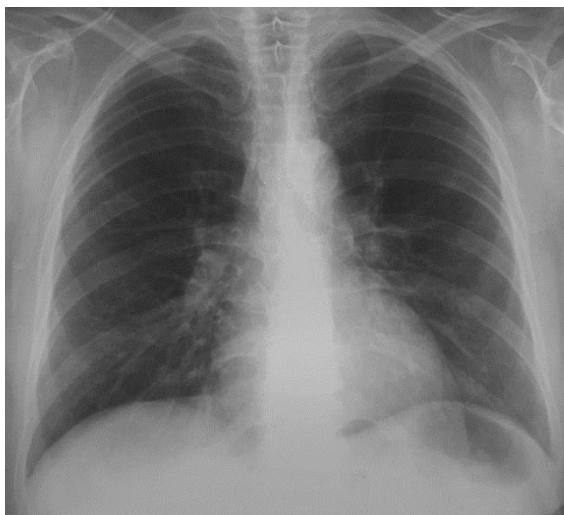
Anamnezic de expunere: aproximativ cu o lună în urmă a lucrat într-un hambar în care au fost aduse cereale mucegăite. Comorbidi-tăți: HTA.

Obiectiv: SaO₂ – 90%, respirație aspră cu crepitații fine și unice sunete de tip squeack (chițait).

Hemograma – fără particularități. PCR – 32g/l.

Testele funcționale respiratorii: FVC- 67%, FEV1 – 74%, FEV1/FVC – 92, RV- 132%, TLC – 89%, DLCO – 48%.

LBA – macrofage alveolare – 32%, neutrofile – 18%, limfocite - 50%. Radiografia și HRCT pulmonară la debut



Întrebări:

1. Stabiliți și argumentați diagnosticul prezumtiv
2. Numiți criteriile esențiale de stabilire a diagnosticului
3. Descrieți modificările de la radiografie și de la HRCT pulmonară
4. Care este tratamentul?

Răspunsuri:

1. Considerând debutul relativ recent la un pacient ce prezintă dispnee marcată cu un anamnesic de expunere pozitiv, aspect HRCT dominat de opacități în sticlă mată cu distribuție mozaică și un pattern funcțional restrictiv în asociere cu un lavaj predominant limfocitar sugerează o pneumonită de hipersensibilitate acută.

2. Criteriile esențiale de stabilire a diagnosticului sunt:

- debut recent cu un sindrom constituțional și dispnee,
- pattern mozaic la HRCT pulmonară,
- lavajul predominant limfocitar,
- anamnesicul de expunere pozitiv cu/fără confirmare serologică prin testarea IgG la alergenul incriminat,
- granuloame prost formate în piesa bioptică.

Pentru stabilirea diagnosticului, de regulă biopsia pulmonară nu este obligatorie, acesta fiind stabilit în baza criteriilor clinice, imagistice, în asociere cu un lavaj limfocitar.

3. Radiografia pulmonară este cvasinormală. La HRCT pulmonară se atestă zone de sticlă mată cu distribuție mozaică.

4. Tratamentul va consta în încetarea expunerii la alergenul incriminat. Considerând pneumonita de hipersensibilitate de formă acută se va iniția corticoterapia sistemică în doze medii (cca 0,5mg/kg) pentru 1 lună, cu scăderea ulterioară a dozei de Prednisolon până la o doză de menținere de 5- 10mg până la ameliorarea clinico-radiologică și funcțională (DLCO) – de regulă câteva luni. Dacă pacientul este capabil să evite alergenul - recuperarea funcției pulmonare este aproape completă.

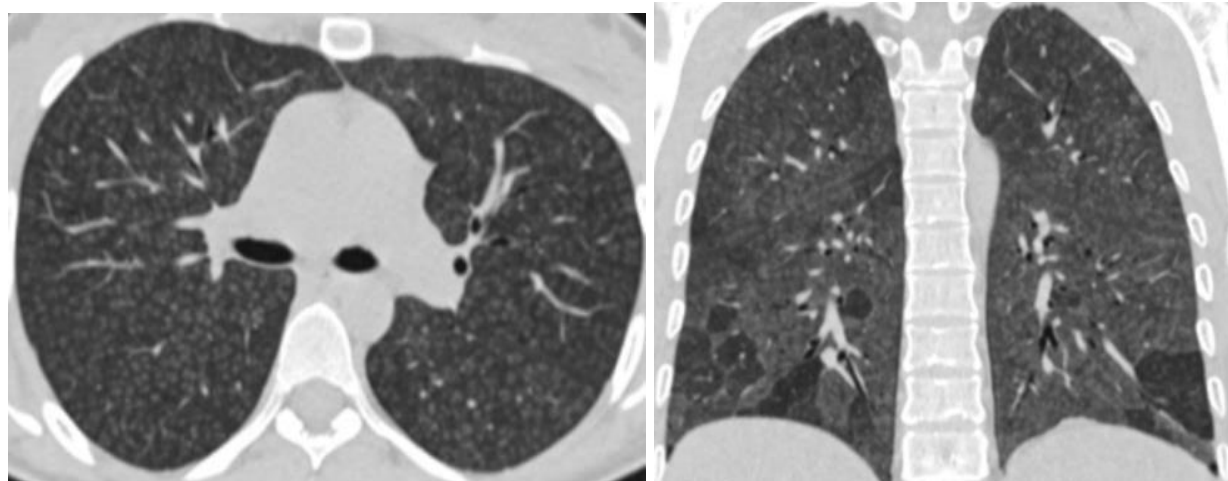
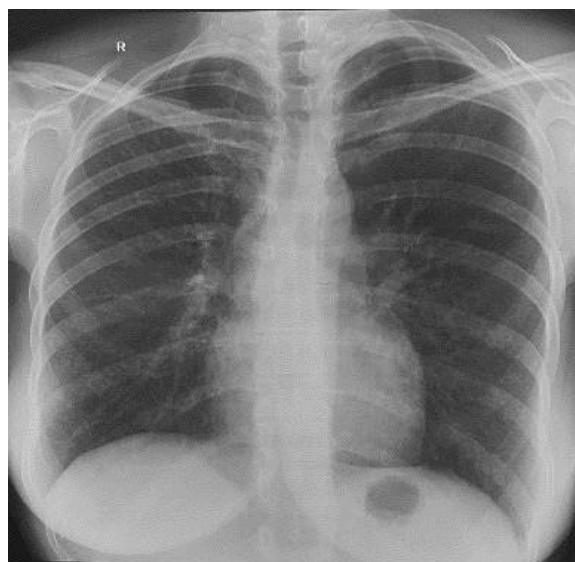
Caz clinic 2

Femeie de 30 ani, nefumătoare, se adresează pentru dispnee la efort mic (mMRC3), tuse seacă rară, astenie și subfebrilitate, simptome ce au debutat insidios cu cca 2 luni înainte de adresare. Anterior sănă-

toasă, fără comorbidități, remarcă că în perioada acestor luni a efectuat reparație în casă în care pereții erau acoperiți cu mușcași.

Obiectiv: SaO₂ – 90%, tahipneică, auscultativ pulmonar prezenta crepitații fine bilaterale.

Radiografia cutiei toracice.



Imaginile de la HRCT pulmonară în secțiune frontală (stânga) și axială (pe dreapta)

Testele funcționale: FVC- 70%, FEV1 - 80%, FEV1/FVC – 98%, VR-84%, TLC=64%, DLCO - 29%.

Lavajul bronhoalveolar: citoza 9×10^{12} , macrofage alveolare – 32%, neutrofile 20%, limfocite-48%.

Teste serologice - IgG pozitiv la *Aspergillus fumigatus*.

Întrebări:

1. Descrieți modificările de la radiografie
2. Depistați *pattern*-ul computer tomografic dominant la HRCT
3. Care este diagnosticul mai probabil? Argumentați.
4. Care ar fi lista de diagnostic diferențial

Răspunsuri:

1. La radiografia toracică se atestă opacități nodulare fine pe toate câmpurile pulmonare.

2. *Pattern*-ul computer tomografic dominant este cel nodular difuz, cu noduli centrilobulari moi, prost delimitați, distribuiți uniform craniocaudal și atenuare mozaică preponderent în lobi inferiori ce delimitează zonele de *air-trapping*.

3. Reieșind din debutul relativ recent cu dispnee marcata, anamnestical de expunere pozitiv confirmat prin IgG la *Aspegillus fumigatus*, *pattern*-ul computer tomografic nodular în asociere cu zonele de atenuare mozaică și un lavaj limfocitar sugerează diagnosticul de pneumonită de hipersensibilitate subacută (sau acută după clasificarea propusă)

4. Lista de diagnostic diferențial include: bronșiolita obliterantă, tuberculoza, NTM, RB-ILD, adenocarcinomul etc.

Caz clinic Nr.3

Bărbat de 56 ani, nefumător, se prezintă cu dispnee marcată (mMRC 3), tuse seacă, uneori cu expectorații scunde. Remarcă apariția unei dispneei ușoare de mai bine de 1 an, dar atribuind-o oboselii excesive din cauza serviciului solicitant, nu s-a adresat la medic, decât atunci când nu mai putea să lucreze din cauza dispneei marcate.

Anterior își amintește că mai avea perioade cu dispnee marcată, și subfebrilitate, medicul atribuindu-le unei infecții, și administra câteva cure de antibioticoterapie.

Anamnestical ocupational – lucrează de cca 6 ani într-o pepenieră, unde cultivă roșii. Menționează faptul că cu câțiva ani în urmă a remarcat faptul că în weekend se simțea mult mai bine decât în timpul săptămânii de lucru, atribuind acest fapt oboselii.

Obiectiv: acrocianoză ușoară, hipocratism digital, SaO₂ – 87%.
Auscultativ pulmonar – crepitații bazal bilateral.

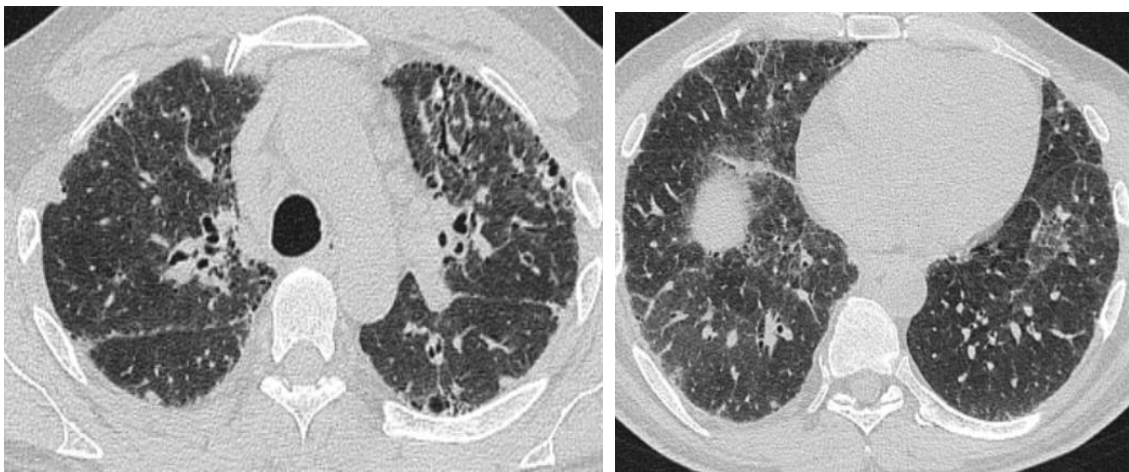
Teste funcționale: FVC- 56%, FEV1- 62%, FEV1/FVC- 96, RV – 78%, TLC- 81%,

DLCO – 34%

LBA – macrofage – 52% limfocite – 43%, neutrofile – 5%

Biopsia transbronșică – fibroză interstițială, unice granuloame prost formate.

Aspectul HRCT:



Întrebări:

1. Descrieți leziunile pulmonare de la HRCT
2. Considerând anamnestical de expuneri, indicați alergenul mai probabil testat prin IgG
3. Care este diagnosticul mai probabil, argumentați.
4. Descrieți tactica de tratament.

Răspunsuri:

1. Sticlă mată, bronșiectazii de tracțiune și “fagure de miere” cu predominanță apicală - semne sugestive de fibroză ireversibilă

2. IgG la *Alternaria alternata* – un fung care se găsește pe frunzele culturilor deroșii

3. Considerând anamnestical de expunere de câțiva ani cu simptome pulmonare prezente intermitent, ce se manifestau mai intens la locul de muncă, dispneea progresivă, aspectul HRCT pulmonară ce atestă fibroza pulmonară cu fagure de miere și bronșiectazii de tracțiune cu localizare apicală, limfocitoza din lavaj, precum și prezența granuloamelor prost delimitate în piesa bioptică sugerează diagnosticul de pneumonită de hipersensibilitate cronică.

4. Tratamentul va consta în doze mici de corticosteroizi (cca 10mg/zi) Prednisolon, considerând modificările fibrotice importante. Dacă SaO₂ se menține sub 90% se recomandă oxigenoterapie de lungă durată, cca 15 ore/zi.

4.4 Activitatea practică nr. 4

Subiectul activității: Diagnosticul diferențial al PH

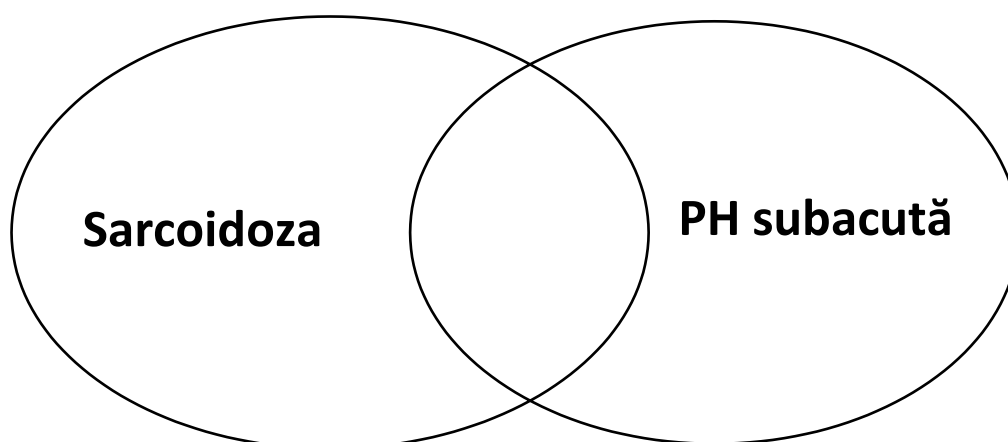
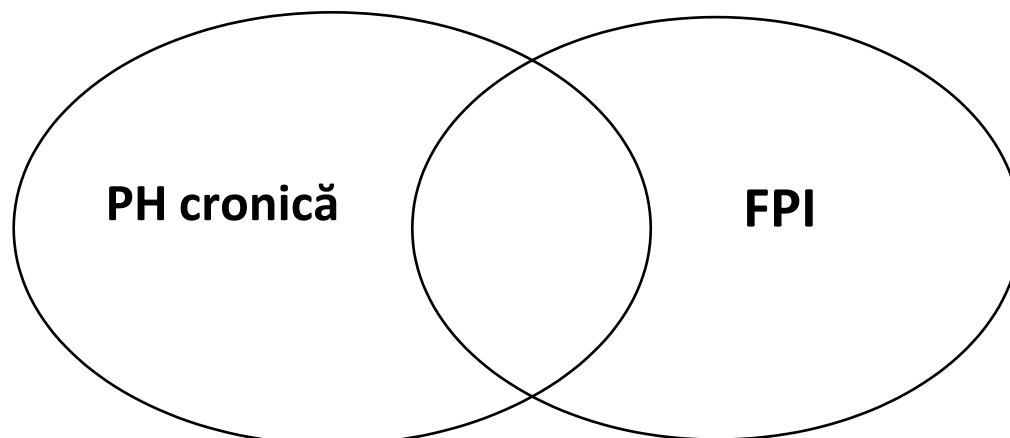
Metode utilizate: diagrama Venn

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să diferențieze PH de alte pneumopatii, să identifice similitudinile și diferențele.

Durata activității: 20 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va repartiza studenții în grupuri mici. Fiecărui grup i se repartizează o coală de hârtie A1, markere și sarcina de realizat. Ea constă din 2 cercuri care se intersectează. Zona de intersecție va fi completată cu semnele comune ale maladiilor, iar cele laterale cu semnele distinctive.

Modele de diagrama VENN



4.5 Activitatea practică nr.5

Subiectul activității: Principiile de tratament, prognosticul și supraveghere medicală a pacienților cu PH

Metode utilizate: discuție frontală, discuție ghidată, brainstorming

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să prescrie tratament și să desfășoare o supraveghere medicală corectă a pacienților cu PH

Durata activității: 10 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va examina împreună cu studenții principalele aspecte de interpretare, utilizând metodele de mai sus.

5. Material suport pentru studiere și înțelegere

5.1 Definiție

Nu există o definiție unanim acceptată a pneumonitei de hipersensibilitate [5]. Cu toate acestea s-a ajuns la un consensus în privința trăsăturilor caracteristice acestei patologii: este o pneumopatie interstițială difuză caracterizată de o inflamație granulomatoasă a parenchimului pulmonar în special a alveolelor, bronhiolelor terminale și interstițiului pulmonar, ce apare la indivizii sensibilizați, ca un răspuns exagerat secundar inhalării repetitive a antigenilor organici, însoțită sau nu de manifestări sistemice (ex. febră și scădere ponderală). Este, în esență, o reacție de hipersensibilitate de tip întârziat [4]. De menționat că majoritatea persoanelor expuse la aceleași alergene dezvoltă un răspuns imun antigen-specific ce se limitează doar la prezența în ser a IgG specifici și, eventual, limfocitoză alveolară, dar care nu fac boala [1].

5.2 Epidemiologie

În general, PH este calificată ca o patologie rară, cu incidența ce variază între 0,3 și 0,9 la 100 000 populație [9, 19]. Însă, în cadrul studiilor ce analizează cazurile de PID cu debut recent, diagnosticul de PH a fost stabilit în cadrul discuțiilor multidisciplinare la circa o jumătate dintre subiecții cu PID recent [18]. Aceste rezultate subliniază importanța vigilenței diagnostice sporite pentru PH la pacienții cu PID.

Există dificultăți în estimarea exactă a incidenței, prevalenței și mortalității prin PH din cauza lipsei unei definiții unanim acceptate a acestei entități, dar nici criteriile diagnostice nu sunt prea clare. Majoritatea studiilor epidemiologice includ pacienți cu forme acute de PH, sau cu forme severe, și în conformitate cu un spectru îngust de criterii clasice, ceea ce ca rezultat a dus la omiterea cazurilor de PH calificate ca fibroză pulmonară idiopatică (FPI), pneumonită interstițială nespecifică (NSIP), pneumonita organizantă criptogenică (COP), dar și a cazurilor cu simptome ușoare. Astfel, incidența și prevalența exactă a

PH rămâne necunoscută în populația generală, acestea prezentându-se cu variații de la țară la țară, în funcție de industrie, de tehnologiile agricole, de climă și de stilul de viață. PH apare la indivizii cu susceptibilitate genetică ce dezvoltă o reacție de hipersensibilitate provocată de expunerea la antigene, care poate surveni secundar expunerii profesionale, domiciliare sau recreaționale. Se stipulează că printre agenții sensibilizanți poate fi incriminat nu un singur antigen, ci mai probabil un mix de antigene, acesta determinând și evoluția bolii [20]. Studiile arată, însă, că identificarea agentului sensibilizant poate fi o adevărată provocare, și se soldează cu succes în doar cca 40% [3].

5.3 Etiologie

Particulele inhalate capabile să ajungă până la alveole sau bronhiile terminale au ca regulă sub 5 microni în diametru, sunt în majoritatea cazurilor de natură organică și pot fi fungi, bacterii, proteine de origine animalieră sau mai rar, compuși chimici cu masa moleculară mică [16] (tabelul 1).

Tabelul 1. Agenții etiologici ai pneumonitei de hipersensibilitate [17]

| Boala | Antigenul | Sursa |
|---------------------------------------|---|--|
| Bacterii și fungi | | |
| Plămânuț de fermier | <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> | Fân sau grâu mușegăit, siloz |
| Plămânuț de umidificator | <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Th. sacchari</i> , <i>Th. candidus</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> | Sistemele de ventilație contaminate, rezervoarele de apă |
| Bagasoză | <i>Th. vulgaris</i> | Melasa din trestia de zahăr mușegăită |
| Plămânuț de crescătorului de ciuperci | <i>Th. sacchari</i> | Compost de ciuperci mușegăit |
| Plămânuț de lucrătorului în pepeni | <i>Alternaria alternata</i> | Frunzele afectate ale culturilor de roșii |
| Plămânuț de detergent | <i>Bacillus subtilis</i> , enzime | Detergenți (procesare sau utilizare) |
| Plămânuț de lucrătorului cu malț | <i>Asp. fumigatus</i> , <i>Asp. clavatus</i> | Orz mușegăit |

| | | |
|---|--|--|
| Plămânu lucrătorului cu coaja de arțar | <i>Cryptostroma corticale</i> | Coaja de arțar mucegăită |
| Spălarea brânzei | <i>Penicillium casei</i> , <i>Asp. clavatus</i> | Brânza mucegăită |
| Plămânu lucrătorului în lemn | <i>Alternaria spp.</i> , <i>praful de lemn</i> , <i>Rhizopus spp.</i> , <i>Mucorspp.</i> | Praf de stejar, cedru, mahon, pin și de molid, dispozitivele de tăiere contaminate |
| Plămânu lucrătorului în lemn de esență tare | <i>Paecilomyces</i> | Lemnul uscat în cuptoare |
| Plămânu de saună | <i>Aureobasidium spp.</i> , <i>other sources</i> | Apa contaminată |
| PH familială | <i>B. subtilis</i> | Prafu de lemn contaminat din pereți |
| Plămânu lucrătorului cu compost | <i>Th. vulgaris</i> , <i>Aspergillus</i> | Compostul |
| Plămânu de jacuzzi | <i>Mycobacterium avium complex</i> | Aburii contaminați, mucegaiul de pe tavan |
| Plămânu vinificatorului/viticultorului | <i>Botrytis cinerea</i> | Struguri mucegați |
| Plămânu pădurarului | <i>Penicillium spp.</i> | Stejarul și arțarul |
| Plămânu deținătorului de acoperiș din paie | <i>Saccharomonospora viridis</i> | Paiete și frunzele uscate |
| Plămânu crescătorului de tutun | <i>Aspergillus spp.</i> | Planta de tutun |
| Plămânu manipulatorului cartofilor | <i>Thermophilic actinomycetes</i> , <i>S. redivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i> , <i>Aspergillus spp.</i> | Mucegai pe cartofi |
| Plămânu prelucrătorului de metale | <i>Mycobacterium immunogenum</i> ; <i>Pseudomonas fluorescens</i> | Contaminarea lichidelor de prelucrare a metalelor |
| Plămânu perdelei de duș | <i>Phoma violacea</i> | Perdeaua de duș mucegăită |
| Proteine de origine animalieră | | |
| Boala crescătorului de păsări | Dejecții și pene | Papagali, porumbei, găini, curcani |
| Boala crescătorului de pești | Hrana peștilor | Prafu hranei peștilor |
| Plămânu cojocarului | Praf de blană de animale | Piele, blană |
| Proteine de insecte | | |
| Plămânu morarului | Gărgărița de grâu | Grâu contaminat |

5.4 Clasificare

Divizarea clinică a PH în formele acută, subacută și cronică ce se vehiculează de cca. 3 decenii, actualmente este considerată depășită și lipsită de valoare prognostică [3]. Din cauza dificultăților de stratificare a pacienților în context clinic în aceste categorii, în special în PH subacută [13], în 2017 a fost propusă o divizare a PH în două categorii în baza criteriilor clinice, radiologice și morfologice [21]: PH acută/inflamatorie și cronică/fibrotizantă (tabelul 2).

Tabelul 2. Clasificarea propusă a pneumonitei de hipersensibilitate

| | Evoluția clinică | Pattern-uri tipice HRCT | Pattern-uri histopatologice |
|---|--|---|--|
| PH acută: simptomele cu durată de câteva săptămâni sau luni (< 6 luni - cca.24 săptămâni) | <ul style="list-style-type: none"> • Reversibilă în majoritatea cazurilor • Este posibilă rezolvarea completă • Simptomele legate de expunere/la antigenul PH, care se pot rezolva complet după evitarea acestuia (frecvent în cazul PH ocupaționale) | Opacități tip sticlă mată, nodulicentri-lobulari prost delimitați, atenuare mozaică, <i>air-trapping</i> sau mai rar consolidare cu predominanță în câmpurile pulmonare medii și inferioare | PH inflamatorie (celulară) <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrate limfoplasmocitare/mononucleare (macrofage) • Infiltrate limfocitare bronhiolocentrice/ peribronhiolare • Granuloame prost organizate • Celule gigante multinucleate • Aspect asemănător NSIP-celular |
| PH cronică: durată simptomelor peste 6 luni sau până la 24 săptămâni | <ul style="list-style-type: none"> • Anumite leziuni potențial reversibile • Risc de progresare | Fibroză, fibroză peribronhovasculară, “fagure de miere”, atenuare mozaică, <i>air-trapping</i> , noduli centrilobulari, cu predominanță în lobul superior și mediu, cu respectarea bazelor | PH fibrotică <ul style="list-style-type: none"> • UIP-like • NSIP fibrotic like • Fibroză bronhiolocentrică • Neclasificabilă • Semne histopatologice de PH inflamatorie pot fi prezente pe un fundal de fibroză |

PH acută/inflamatorie (durata simptomelor, de obicei, 6 luni sau 24 săptămâni) este frecvent reversibilă și are *pattern*-uri radiologice și histopatologice caracteristice (tabelul 2). Prezența semnelor HRCT sau histologice ce ar sugera fibroza definește PH fibrotică cronică și reflectă o evoluție îndelungată sau repetitivă a PH acute pe parcursul mai multor luni, de regulă peste 6 luni sau cca 24 săptămâni [12].

Uneori, PH se poate prezenta inițial clinic ca o boală acută, dar radiologic și/sau histopatologic se prezintă cu semne combinate de modificări inflamatorii cu cele cronice, și pot avea exacerbări intermitente. Unii pacienți pot manifesta un declin acut al funcției respiratorii în cursul evoluției PH cronice, similare cu exacerbarea la pacienții cu FPI și aceasta poate fi modalitatea în care boala poate să se prezinte la debut.

Pacienții cu semne certe de PH fără vreo sursă identificabilă de sensibilizare au tendința de a dezvolta o evoluție cronică similară cu cea din FPI. Evoluția bolii este foarte variabilă și este dependentă de tipul clinic și radiologic inițial, precum și de *pattern*-ul evolutiv (tabelul 2). Pacienții cu forma acută a PH care evită expunerea la antigenul incriminat pot avea un prognostic excelent, uneori cu recuperare completă. O parte din pacienții cu PH cronică la fel pot avea o recuperare parțială a funcției pulmonare, însă la unii indivizi boala are tendința de a progresa în pofida evitării alergenului și tratamentului.

În general, pronosticul pacienților cu PH este mai bun decât a pacienților cu FPI, chiar și în cazul pacienților cu PH cronică. Cu toate acestea, în grupul cu evoluție cronică progresivă, media supraviețuirii este de doar 7 ani [22].

5.5 Patogenie

Majoritatea indivizilor expuși la antigene dezvoltă toleranță imunologică, și inhalarea antigenelor poate rezulta în maximum într-o creștere locală a limfocitelor fără consecințe clinice. Coexistența factorilor genetici și de mediu provoacă dezvoltarea unei reacții imune

exagerate ce rezultă în inflamație pulmonară marcată. Inflamația granulomatoasă necesită expresia citokinelor eliberate de Th1, IL-12 și INF- γ , precum și un răspuns dendritic mediat TLR-9, care se presupune că ar promova schimbarea răspunsului imun de pe calea Th1 și preîntâmpină schimbarea răspunsului imun de pe calea Th2 în timpul dezvoltării răspunsului imun adaptiv. Consecutiv, în prezența unei expuneri repetate sau prelungite sau predispoziții genetice au loc modificări imunopatologice critice în microambianța pulmonară cu activarea populației ce induce expansiunea și activarea populației de fibroblaști și acumularea matricei extracelulare.

Factorii de mediu

Majoritatea pacienților cu PH acută raportează simptome inițiale sugestive pentru o infecție respiratorie virală, și la mulți dintre ei au fost identificate virusuri respiratorii în tractul respirator inferior. Într-un studiu pe modele murine, șoarecii infectați cu virus paragripal dezvoltă un răspuns inflamator exagerat la antigenele PH care persistă până la 30 săptămâni după infecția virală [2].

PH este mai rar întâlnită la fumători decât la nefumătorii expuși antigenelor în aceeași măsură. Mai mult ca atât, atunci când sunt expuși unui mediu cu o concentrație înaltă de alergene, fumătorii demonstrează nivele mai scăzute de IgG la antigenul incriminat [15]. Nu se cunoaște exact mecanismul prin care fumatul protejează de PH, însă studiile experimentale atribuie acest efect nicotinei. Este cunoscut faptul că fumatul inhibă fagocitoza macrofagelor alveolare, deasemenea inhibă capacitatea lor de a produce IL-1 și TNF- α . La modul general, fumatul supresează activitatea macrofagelor și limfocitelor, astfel prevenind dezvoltarea unei reacții exagerate necesare să dezvolte PH [15]. Cu toate acestea, expunerile de scurtă durată la fumat se asociază cu un grad redus de inflamație și de proliferare limfocitară, pe când expunerile îndelungate potențează inflamația pulmonară și fibroza [6]. Astfel

încât, la fumătorii care dezvoltă PH, ratele de supraviețuire la 10 ani sunt semnificativ mai reduse decât la nefumători, fumătorii dezvoltând o evoluție cronică cu multe recurențe.

Toleranța imunologică – factor protectiv

Mulți indivizi expuși dezvoltă o alveolită limfocitară ușoară, dar rămân asimptomatici, ceea ce sugerează dezvoltarea unei toleranțe la antigenele PH [15]. Deși mecanismele prin care apare toleranța imunologică sunt neclare, se incriminează o populație de limfocite CD4+ reglatoare (T_{reg}) că ar avea un rol crucial în menținerea echilibrului dintre leziunea tisulară și efectul protectiv a răspunsului imun. Celulele T_{reg} funcționează ca supresori ai răspunsului imun mediat Th1 și Th2, astfel încât includerea acestor celule previne un răspuns autoimun exagerat. La pacienții cu PH, însă, aceste celule nu erau capabile să supreseze proliferarea de limfocite T [7].

5.6 Aspecte morfologice

Pacienții cu PH acută rar sunt subiecții unei biopsii pulmonare. Într-o serie de cazuri de PH acută, aspectul morfologic era dominat de inflamație peribronhiolară, conglomerate de histiocite prost organizate, infiltrat inflamator interstițial neutrofilic și depuneri de fibrină [8]. În unele cazuri, depozitele de fibrină erau importante, conferind aspectul de pneumonită organizantă.

PH subacută, este caracterizată de o pneumonită interstițială granulomatoasă bronhiolocentrică. Inflamația este predominant limfocitară cu puține plasmocite și histiocite, și doar ocazional pot fi prezente eozinofilele și neutrofilele [14]. De obicei, granuloamele sunt mici, fără necroză, prost formate și aranjate dispersat. Granuloamele bine formate sunt mai degrabă o excepție. Hiperplazia limfocitară sub formă de agregate limfocitare peribronhiolare este prezentă în majoritatea cazurilor. Celulele polinucleate izolate ce conțin diferite incluziuni ci-

toplasmatică pot fi văzute frecvent. În cca 30% cazuri de biopsie pulmonară la pacienți cu PH, totuși nu vor fi găsite granuloame [17].

PH cronică se prezintă morfologic cu modificări determinate de fibroză și distorsionare arhitectonică suprapusă pe modificări subacute. *Pattern*-urile morfologice posibile în PH cronică sunt UIP, NSIP, OP sau de fibroză interstițială centrată pe bronhiole. *Pattern*-ul UIP include “fagure de miere” subpleural și focare de fibroblaști. Uneori în piesele biopsate pot lipsi modificările din PH subacută și nu poate fi diferențiată de UIP idiopatică. Trăsăturile compatibile cu PH sunt inflamație accentuată bronșiolocentric, fibroză peribronșică, hiperplazia epitelului bronșiolelor sau celule gigante polinucleate ce frecvent conțin cristale de colesterol [14].

Deși modificările histologice asociate PH au o distribuție relativ uniformă, mai rar, însă, biopsiile pulmonare se pot prezenta ca sugestive pentru PH într-o piesă morfologică și pentru UIP, de exemplu, în altă piesă. Aceste observații sugerează necesitatea de prelevare a materialului bioptic din 2 lobi diferiți.

5.7 Manifestările clinice

În episoadele acute, simptomele pot debuta după cca 6-8 ore de expunere importantă și se pot remite la 24-48 ore de la discontinuarea expunerii. Astfel de pacienți tipic prezintă simptome la sfârșitul zilei de muncă și se ameliorează în weekend. PH acută, care de regulă apare în rezultatul unei expuneri intense la alergenul incriminat, este caracterizată de simptome pseudogripale (de ex.: frisoane, febră, transpirații, mialgii și cefalee) care apar după câteva ore de la expunere și pot dura câteva ore sau zile. Simptomele pulmonare frecvente sunt tusea, opresiunea toracică și dispneea. Auscultativ pot fi decelate crepitații fine. Un semn caracteristic al PH la auscultația pulmonară reprezintă un sunet scurt, izolat, la sfârșitul inspirului, similar sibilantelor și care reflectă implicarea bronșiolelor. PH acută este determinată de un *pattern*

ventilator restrictiv, însă uneori poate fi și obstructiv. În general, forma acută este intermitentă, nu progresează și tinde să se amelioreze dacă expunerea la antigenul incriminat este întreruptă [17].

PH subacută rezultă în urma expunerii prelungite la antigene în concentrație redusă, și se caracterizează de un debut insidios cu tuse, dispnee, fatigabilitate și pierdere ponderală care apar pe parcursul a câtorva săptămâni sau luni. Testele funcționale în general atestă un sindrom restrictiv sau mixt asociat cu scăderea capacității de difuziune a gazelor. Ca și pentru alte PID-uri, rolul testelor funcționale este de a evalua severitatea bolii la debut, evoluția în timp și răspunsul la tratament. Un episod de PH subacută nerecunoscut și netratat poate progresa spre forma cronică.

PH cronică nu are un tablou clinic atât de evident, temporal dependent de expunere. Aici expunerea este mai îndelungată, la cantități mici de alergene, adesea nedetectabile. PH cronică are un debut insidios pe parcursul a câtorva luni sau ani, cu tuse, dispnee de efort, fatigabilitate și pierdere ponderală. Înlăturarea agentului incriminat la această etapă a bolii ar putea rezulta doar într-o ameliorare parțială, iar tratamentul steroidian este ca regulă necesar. Hipocratismul digital apare frecvent în boală avansată. PH cronică se poate asocia cu fibroză pulmonară și HTP, asociate cu mortalitate sporită [11]. Datorită prezentării insidioase și absenței episoadelor acute, formele cronice ce progresează spre fibroză ireversibilă pot fi confundate cu alte PID-uri, în special FPI.

5.8 Repere radiologice

Modificările la radiografia toracică în PH sunt nespecifice, în mare parte reprezentate de sindromul interstițial. Cu toate acestea, este de reținut faptul că la circa 20% din pacienții cu PH, radiografia va fi normală. Din acest motiv, dar și datorită posibilității de a vizualiza exact caracterul leziunilor pulmonare, se va recurge la HRCT.

În PH acută tabloul HRCT este dominat de sticlă mată și consolidări într-un *pattern* care cu greu poate fi diferențiat de SDRA sau edem pul-

monar cardiogen. Morfologic acest tablou se traduce prin infiltratul neutrofilic și eozinofilic. Deoarece clinic, de regulă, acest stadiu al bolii este de o severitate redusă și are caracter autolimitant, expunerile repetate, ca regulă, evoluează spre faza subacută. În aceste faze (acută și subacută) tabloul radiologic este dominat de opacități în „sticlă mată” cu o distribuție preponderent în câmpurile pulmonare medii și inferioare (Figura 1)

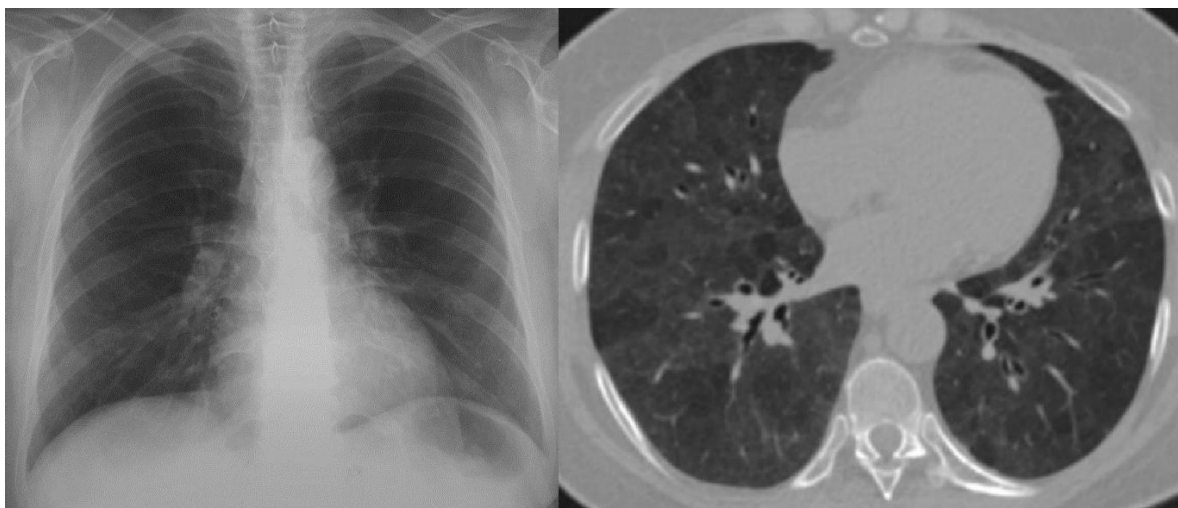


Figura 1. Pneumonita de hipersensibilitate acută Radiografia cu aspect cvasinormal. Aspectul HRCT este dominat de opacități în sticlă mată cu distribuție mozaică.

Manifestările radiografice clasice ale **PH subacute** sunt determinate de nodulii centrilobulari moi, prost delimitați, în asociere cu zone de *atenuare mozaică*, secundară obstrucției bronșiolare extinse, ce contribuie la apariția hipoperfuziei zonelor prost ventilate (șunt) (figura 2).

Air-trapping-ul (figura 2) este un semn ce poate fi găsit la cca 75% din pacienții cu PH. Reieșind din importanța *air-trapping*-ului în diagnosticarea PH, este necesară includerea HRCT de inspir/expir în protocolul de investigare a unui pacient cu suspecție de PH. Totodată, atenuarea mozaică nu este un semn exclusiv al PH, și poate fi întâlnit și în bronșiolită, bronșiectazii sau astm bronșic, sau în hipertensiunea pulmonară post-trombembolică. În PH cronică, se pot vizualiza modificările fibrotice: îngroșarea septurilor, bronșiectazii de tracțiune și

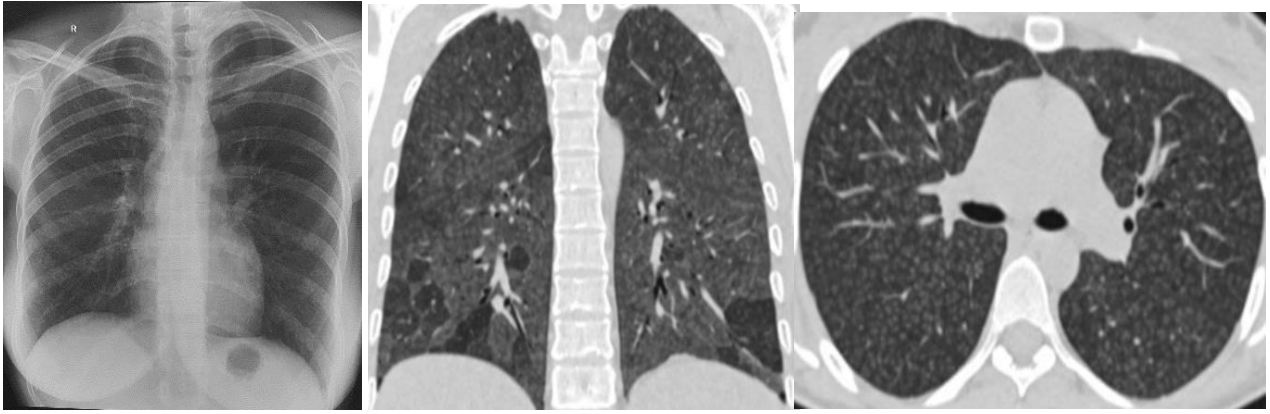


Figura 2. Pneumonita de hipersensibilitate subacută Radiografia toracică prezintă opacități nodulare discrete de caracter interstițial bilateral, iar laHRCT poate fi vizualizat *patternul* nodular, difuz, cu noduli centrilobulari moi, prost delimitați, distribuiți uniform craniocaudal și atenuare mozaică preponderent în lobii inferiori ce delimitează zonele de *air-trapping*.

“fagure de miere”, care sunt distribuite în mod clasic peribronhovascular cu o predominanță apicală (figura 3), deși pot fi întâlnite leziuni în câmpul pulmonar inferior și cu distribuție periferică, asemănătoare cu cele din FPI [10]. Prezența și extinderea modificărilor fibrotice sunt de mare interes clinic, dată fiind asocierea acestora cu mortalitate crescută la pacienții cu PH.

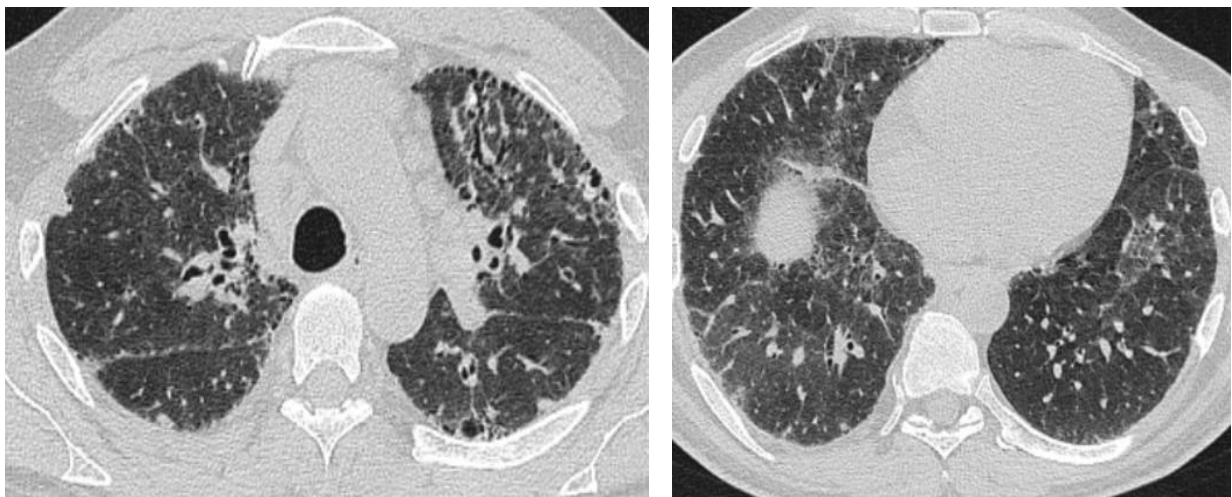


Figura 3. Pneumonită de hipersensibilitate cronică. Sticlă mată, bronșiectazii de tracțiune și “fagure de miere” cu predominanță apicală - semne sugestive de fibroză ireversibilă.

Un alt semn caracteristic pentru PH este aspectul de „tobă” (aliment din categoria mezeluri) ce constă dintr-o constelație de opacități în sticlă mată, *air-trapping* și zone de plămân normal ce alternează cu zonele afectate cu demarcațienetă (figura 4).

Adenopatia mediastinală poate fi observată în toate tipurile de PH, în circa 30% cazuri și nu depășește 1-2 cm în diametru pe axul scurt.

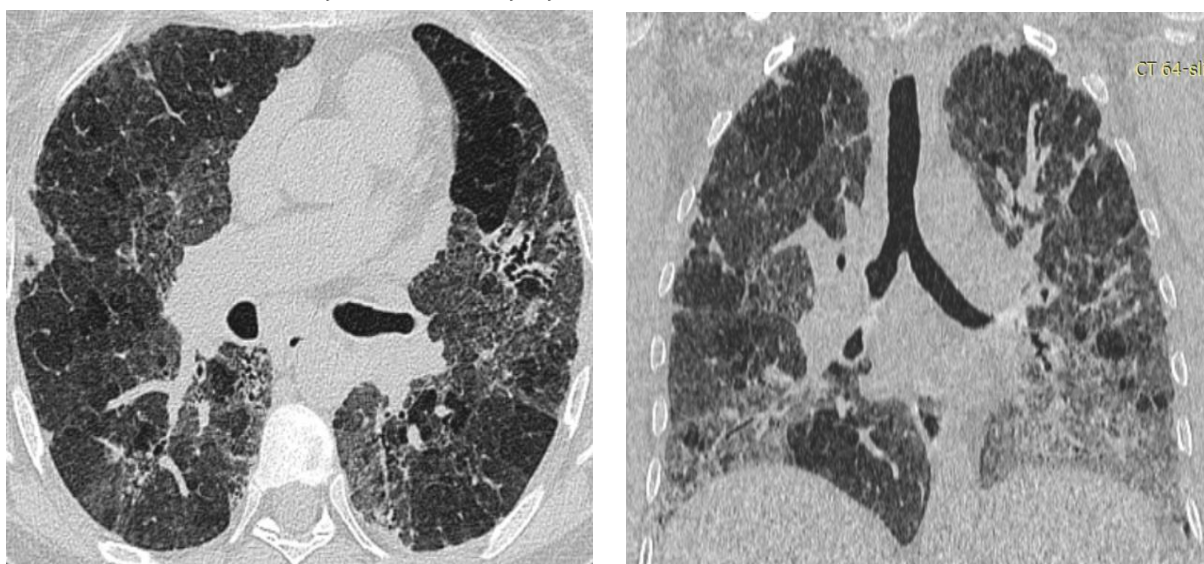


Figura 4. Aspectul de “tobă” al plămânului în pneumonita de hipersensibilitate – secțiunea axială și reconstrucția frontală prezintă aspectul mozaic cu lobuli secundari bine delimitați, datorită a trei nivele diferite de atenuare reprezentând zone de plămân normal, opacități în sticlă mată și regiunile de plămân hiperinflat. Acest semn este înalt sigestiv de PH subacută sau cronică.

5.9 Criterii de diagnostic

Stabilirea unui diagnostic de PH rămâne o provocare pe motiv că nu există un test diagnostic specific și de regulă diagnosticul se bazează pe suspiciunea clinică, pe recunoașterea anecedentelor de expunere la antigene, precum și pe o constelație de semne clinice, radiologice, de laborator și morfologice. Ca și în cazul FPI, pentru a facilita stabilirea diagnosticului de PH sunt recomandate discuțiile multidisciplinare dintre clinician, imagist și morfolog.

În general, diagnosticul depinde de tabloul clinic și de tipul expunerii. Un anamnesic cu o expunere masivă și prezența sindromului

pseudogripal cu ameliorarea substanțială la câteva ore /săptămâni poate fi de real folos pentru diagnosticarea PH acute. Opacitățile în sticlă mată mozaice precum și neutrofilia și limfocitoza în lavaj sunt indicii importante.

Diagnosticarea PH subacute/cornice este mai problematică. Astfel devine necesară abordarea în baza unui algoritm propus de *Vasakova și colegii* [21], prezentat în figura 5. Conform acestuia, orice caz ce se prezintă cu PID de etiologie neprecizată este supus LBA atât pentru a determina profilul celular dominant, cât și pentru a exclude infecțiile, în principal, *Mycobacteria tuberculosis* precum și micobacteriozele nontuberculoase (NTM). În această ordine de idei, infecția cu *Mycobacteria tuberculosis* exclude PH, iar culturile pozitive pentru micobacterioze ridică suspiciunea unei PH cauzate de NTM (vezi tabelul 1). Testele serologice la IgG specifice ar putea indica asupra legăturii dintre expunere și boală, dar pot să servească și în calitate de teste de screening în cazurile în care nu a putut fi identificat anamnesthic vreun alergen la pacienții la care aspectul HRCT nu exclude PH. Deși în baza criteriilor propuse diagnosticul devine cert, opțiunea de a confirma diagnosticul prin examen histopatologic necesită o abordare individuală bazată pe necesitatea/insistența pacientului de a avea un diagnostic exact. Pentru pacienții din categoria PH probabilă și posibilă, care refuză biopsia pulmonară sau care au contraindicații sunt destinate testele de provocare inhalatorie, care trebuie efectuate doar în centrele experimentate. Metoda de biopsiere a țesutului pulmonar este aleasă după analiza și discuția cu pacientul a riscurilor versus beneficii și va fi dependentă de capacitatea individuală de a tolera procedura, și de experiența locală de a efectua intervenția. Trebuie de reținut că un rezultat histopatologic neinformativ obținut prin biopsie transbronșică sau criobiopsie transbronșică nu exclude PH, însă o exclude o concluzie morfologică dintr-un specimen obținut prin biopsie chirurgicală ce relevă semne incompatibile cu PH.

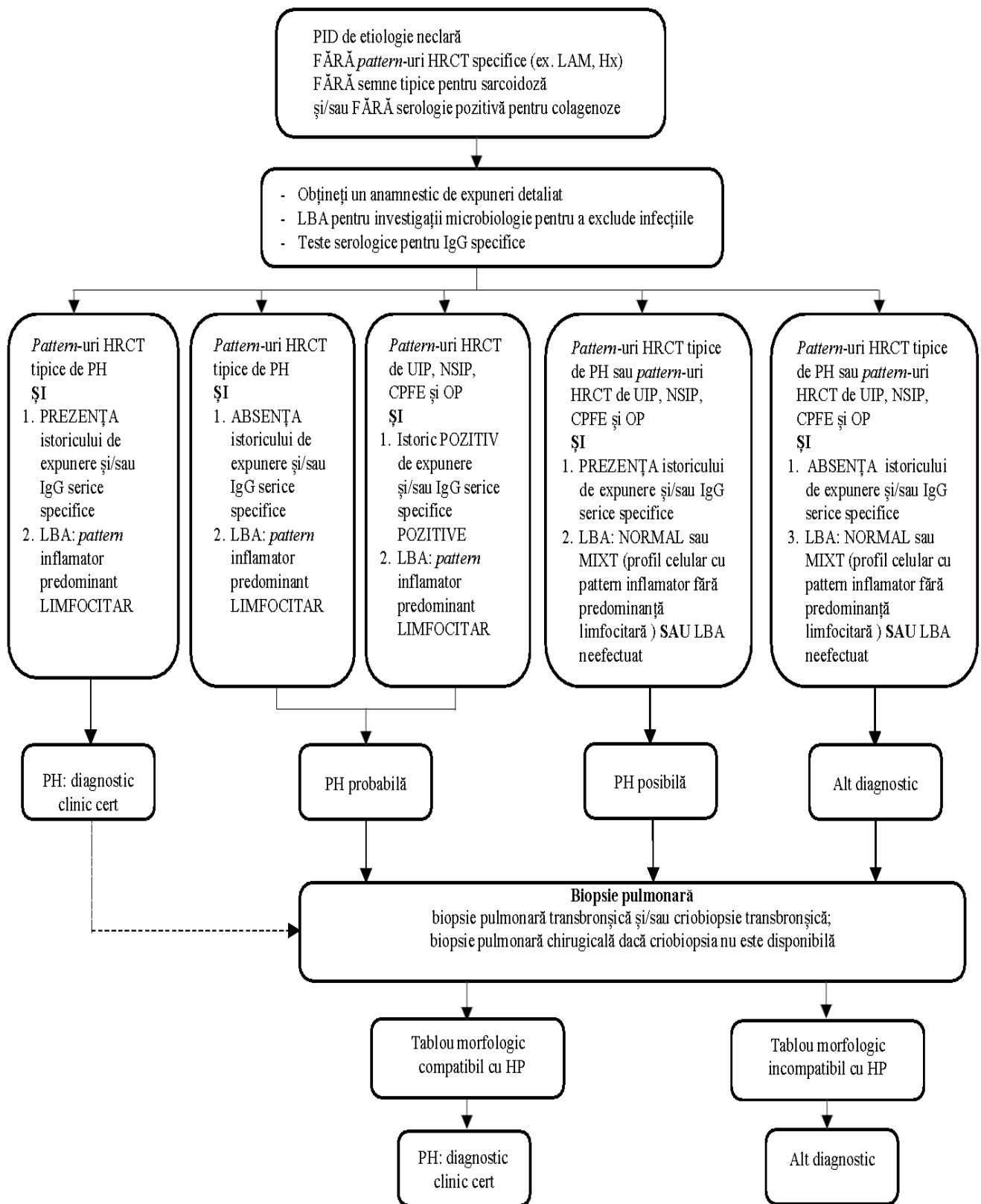


Figura 5. Algoritm de diagnostic a PH [21].

Legendă: LBA – lavaj bronhoalveolar, HRCT – computer tomografie de rezoluție înaltă, UIP – pneumonita interstițială comună, NSIP – pneumonita interstițială nespecifică, CPFE – fibroză pulmonară asociată cu emfizem, OP – pneumonită organizantă, LAM- limfangioleiomiomatoză, Hx – histiocitoza X

5.10 Tratamentul

De primă intenție în tratamentul pneumonitei de hipersensibilitate este evitarea expunerii la alergenul incriminat prin toate măsurile posibile.

Corticosteroizii la moment sunt medicația de bază în tratamentul farmacologic. Nu există vreun consensus în privința dozei și duratei tratamentului, deși o practică generală este inițierea tratamentului cu 0,5mg/kg pentru câteva zile apoi doza se scade lent pe parcursul mai multor luni până la cea minim eficientă [21].

În forma cronică de PH cu o evoluție progresantă, se practică adăugarea agenților imunosupresori. Dintre aceștia, mai frecvent se recurge la tratamentul cu azatioprină sau micofenolat mofetil, cu referire la care, un studiu a evidențiat o ameliorare a DLCO și au permis scăderea dozei prednisolonului, ceea ce susține ideea de utilizare a acestor agenți în PH cronică progresantă. Deși este bine cunoscut efectul nociv al combinației de prednisolon și azatioprină la pacienții cu FPI, nu se cunoaște deocamdată dacă ar avea același efect și la pacienții cu PH cronică. Din aceste considerente, la pacienții diagnosticați cu PH cronică cu un pattern de tip UIP se va evita această combinație [21].

Tratamentul antifibrotic ar putea fi o opțiune rezonabilă pentru pacienții cu PH cronică, în special pentru cei cu pattern UIP, iar la moment sunt în derulare studii ce evaluează eficiența pirfenidonei și a nintedanibului la acești pacienți.

Evident, subiecții cu patologie progresantă trebuie evaluați cât mai devreme în plan de transplant pulmonar, deoarece ei au o medie excelentă a supraviețuirii posttransplant și comparativ cu pacienții cu FPI, au și un risc redus de deces.

Bibliografie:

1. CORMIER Y, LETOURNEAU L, and RACINE G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up. In: *Eur Respir J*. 2004, vol. 23(4), pp. 523-5. ISBN 0903-1936
2. CORMIER Y, et al. Long-term viral enhancement of lung response to *Saccharopolyspora rectivirgula*. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 1994, vol. 149(2 Pt 1), pp. 490-4. ISBN 1073-449X
3. FERNANDEZ PEREZ ER, SWIGRIS JJ, FORSSEN AV, TOURIN O, SOLOMON JJ, HUIE TJ, OLSON AL, BROWN KK. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. In: *Chest*. 2013, vol. 144, pp. 1644-1651
4. FINK JN, ORTEGA HG, REYNOLDS HY, ET AL. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, vol. 171(7), pp. 792-798
5. FINK JN, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, vol. 171(7), pp. 792-8. ISBN 1073-449X.
6. FURUIYE M, et al. Effect of cigarette smoking on the development of murine chronic pigeon breeder's lung. The difference between a short-term and a long-term exposure. In: *J Med Dent Sci*. 2007, vol. 54(1), pp. 87-95. ISBN 1342-8810
7. GIRARD M, ISRAEL-ASSAYAG E, and CORMIER Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. In: *Eur Respir J*. 2011, vol. 37(3), pp. 632-9. ISBN 1399-3003
8. HARIRI LP, MINO-KENUDSON, M., SHEA, B., DIGUMARTHY, S., ONOZATO, M., et al. Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis. In: *Hum Pathol*. 2012, vol. 43(5), pp. 660-8. ISBN 1532-8392
9. HYLDGAARD C, et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. In: *Respir Med*. 2014, vol. 108(5), pp. 793-9. ISBN 1532-3064
10. JEONG YJ, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary sarcoidosis: differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography. In: *Semin Ultrasound CT MR*. 2014, vol. 35(1), pp. 47-58. ISBN 1558-5034

11. KOSCHEL DS, et al. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. In: *Lung*. 2012, vol. 190(3), pp. 295-302. ISBN 1432-1750
12. KOURANOS V, et al. Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Key Issues in Diagnosis and Management. In: *J Clin Med*. 2017, vol. 6(6). ISBN 2077-0383
13. LACASSE Y, et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. In: *Int Arch Allergy Immunol*. 2009, vol. 149(2), pp. 161-6. ISBN 1423-0097
14. MYERS JL. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. In: *Mod Pathol*. 2012, vol. 25 Suppl 1, pp. S58-67. ISBN 1530-0285
15. SELMAN M, in *Interstitial lung disease*, Schwarz M, and King TE Jr, Editor. 2011, People's Medical Publishing House, USA: Shelton, CT. p. 597–625.
16. SELMAN M, PARDO A, KING TE JR. Hypersensitivity Pneumonitis: Insights in Diagnosis and Pathobiology. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2012, vol. 186(4), pp. 314- 324
17. SHARMA OP, Hypersensitivity Pneumonitis. Clinical focus, ed. O.P. Sharma. 2013: Jaypee Brothers Medical Publishers. 177 p.
18. SINGH S, COLLINS BF, SHARMA BB, JOSHI JM, TALWAR D, KATIYAR S, SINGH N, HO L, SAMARIA JK, BHATTACHARYA P, ET AL. Interstitial lung disease in India: results of a prospective registry. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2017, vol. 195, pp. 801- 813
19. SOLAYMANI-DODARAN M, WEST J, SMITH C, HUBBARD R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. In: *QJM*. 2007, vol. 100, pp. 233-237
20. STERCLOVA M, PAULIK M, SKIBOVA J, VASAKOVA M. Inhalation antigens sensitisation in Czech hypersensitivity pneumonitis patients [abstract]. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2016, vol. 193, pp. A6273
21. VASAKOVA M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2017, vol. 196(6), pp. 680-689. ISBN 1535-4970
22. WANG P, et al. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. In: *CHEST*. vol. 152(3), pp. 502-509. ISBN 0012-3692.

6. Sarcini de reflecție, probleme și exerciții aplicative

6.1 Întrebări de control și aprofundare

1. Definiți pneumonita de hipersensibilitate
2. Explicați patogenia pneumonitei de hipersensibilitate
3. Numiți și interpretați metodele paraclinice utilizate pentru diagnosticarea pneumonitei de hipersensibilitate
4. Numiți caracteristicile imagistice ale pneumonitei de hipersensibilitate în funcție de formele clinice
5. Numiți caracteristicile patternului histologic al pneumonitei de hipersensibilitate
6. Enumerați lista de diagnostic diferențial cu pneumonita de hipersensibilitate
7. Numiți opțiunile de tratament pentru pneumonita de hipersensibilitate
8. Evoluția și prognosticul pneumonitei de hipersensibilitate

6.2 Teste de evaluare a cunoștințelor

1. Care dintre următoarele nu poate fi considerate ca pneumonită de hipersensibilitate?

- A. Plămânul minerului din minele de cărbuni
- B. Plămânul crescătorului de ciuperci
- C. Plămânul crescătorului de păsări
- D. Plămânul fermierului
- E. Plămânul lucrătorului cu malț

3. Care din profilurile celulare din lavaj sunt posibile în pneumonita de hipersensibilitate ?

- A. Predominanța eozinofilelor
- B. Predominanța siderofagelor
- C. Predominanța limfocitelor

- D. Predominanța neutrofilelor în stadii tardive de boală
- E. Predominanța macrofagelor

Complement multiplu

4. Enumerați testele paraclinice cu rol diagnostic în pneumonita de hipersensibilitate:

- A. HRCT pulmonară
- B. Biopsia pulmonară
- C. IgG la alergenele expuse
- D. IgE la alergene respiratorii
- E. Lavajul bronhoalveolar

5. Pentru tratamentul pneumonitei de hipersensibilitate sunt acceptate:

- A. Corticosteroizii
- B. Pirfenidona
- C. Nintedanibul
- D. Azatioprina
- E. Ciclofosfamida