

Alerginis alveolitas

Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: alerginis alveolitas, hipersensityvinis pneumonitas.

Santrauka. Alerginis alveolitas (dar vadinamas hipersensityviniu pneumonitu) yra difuzinė intersticinė plaučių liga, kurią sąlygoja padidėjęs jautrumas įkvepiamoms organinių antigenų dalelėms. Straipsnyje apžvelgiami klinikinėje praktikoje aktualūs alerginio alveolito diagnostikos ir gydymo aspektai.

Alerginiu alveolitu susergama išjautrinus kartotinai įkvepiamomis dalelėmis, kurių sudėtyje yra organinių antigenų. Užsienio literatūroje alerginis alveolitas gana dažnai vadinamas hipersensityviniu pneumonitu (angl. *hypersensitivity pneumonitis*), o anksčiau dar buvo vadinamas išorinių (egzogeninių) alergenų sukeltu alveolitu (angl. *extrinsic allergic alveolitis*). Alerginis alveoli-

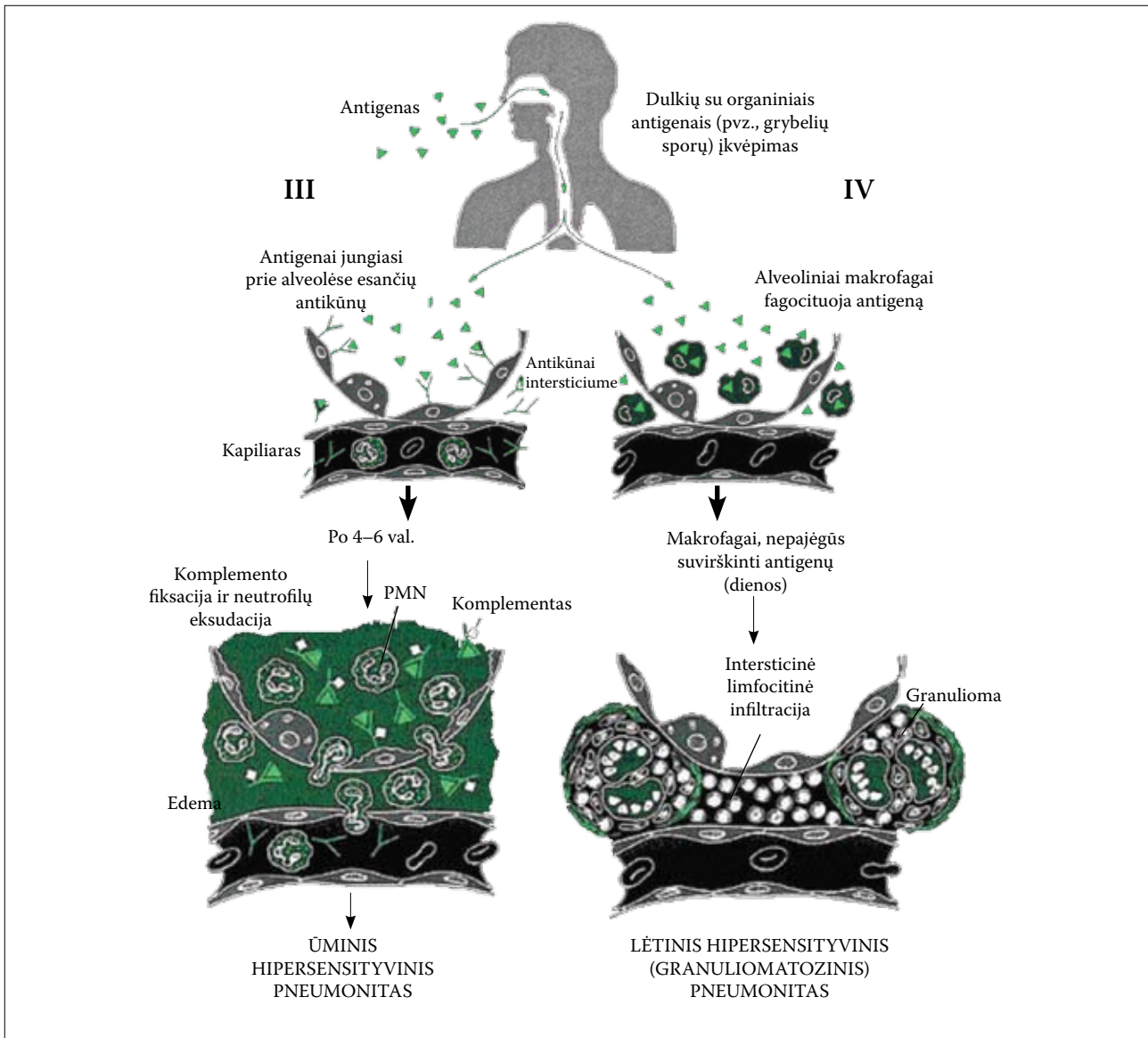
tas dar gali būti įvardijamas įvairiausiai – tai priklauso nuo ligą provokuojančio veiksnio (1 lentelė).

EPIDEMIOLOGIJA

Alerginio alveolito epidemiologija nėra gerai žinoma. Gan dažni atvejai, kai ši liga nedidžiuojama, ypač

1 lentelė. Alerginio alveolito tipas pagal provokuojamąjį (etiologinį) veiksnį

Tipas	Specifinis antigenas	Ekspozicija
„Balandžių mėgėjo (augintojo) plaučiai“ arba „paukštyno darbuotojo plaučiai“	Paukščio baltymai	Plunksnos ir paukščių išskyros
„Fermerio plaučiai“	Pelėsiniai grybeliai: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Thermophilic actinomycetes</i> • <i>Aspergillus</i> • <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> • <i>Micropolyspora faeni</i> 	Suplėkęs sienas
„Kokaino plaučiai“	Kokainas	Intensyvus kokaino rūkymas
„Salyklo gamintojo plaučiai“	<i>Aspergillus clavatus</i>	Apielėję miežiai
„Klevo žievės liga“	<i>Cryptostroma corticale</i>	Apielėjusi klevo žievė
„Durpyno darbuotojo plaučiai“	<i>Monocillium sp. ir Penicillium citreonigrum</i>	Durpės, kerpės
„Malūnininko plaučiai“	<i>Sitophilus granarius</i>	Dulkėmis užteršti grūdai
„Komposto plaučiai“	<i>Aspergillus</i>	Kompostas
„Grybų augintojo plaučiai“	<i>Thermophilic actinomycetes</i>	Grybų kompostas
Suberozė	<i>Penicillium frequentans</i>	Apielėjusio kamščio dulkės
„Sūrio plovėjo plaučiai“	<i>Penicillium casei ar P. roqueforti</i>	Sūrio apvalkalai
Metalo apdirbimo skysčių sukeltas pneumonitas	Netuberkuliozinės mikobakterijos	Metalo apdirbimo skysčių dulksna, garai
Beriliozė	Berilis	Elektronikos pramonė
Trimetilo anhidrido sukeltas pneumonitas arba „Chemijos darbuotojo plaučiai“	Trimetilo anhidridas	Plastmasės, gumos, dažai
Isocianato sukeltas pneumonitas	<i>TDI, HDI, MDI</i>	Dažai, dervos, poliuretano putos
„Karštų katilų (kubilų) plaučiai“	<i>Mycobacterium avium kompleksas</i>	Garai nuo karštų katilų
„Vynuogių augintojo plaučiai“	<i>Botrytis cinerea</i>	Apielėjusios vynuogės



1 pav. Alerginio alveolito patogenezė (adaptuota pagal L. C. Mohr [2])

jei jos klinikiniai simptomai lengvi arba netipiniai, „pasislepia“ po virusinės infekcijos arba astmos diagnoze. Keli, anksčiau atlikti epidemiologiniai tyrimai parodė, kad „fermerio plaučiai“ yra viena dažniausių alerginio alveolito formų, ja serga 0,4–7 proc. ūkininkų. Ligos paplitimas įvairiuose regionuose labai skiriasi, priklauso nuo ūkininkavimo ipročių, klimato ypatybių (drėgnose zonose alerginiu alveolitu rizikuoja sirgti apie 9 proc. ūkininkų): JAV 420–3 000 atvejų 100 tūkst., Jungtinėje Karalystėje 12–2 300 atvejų 100 tūkst., Suomijoje 1 400–1 700 atvejų 100 tūkst. Dar dažniau alerginis alveolitas nustatomas paukščių mėgėjams: 20–20 000 atvejų 100 tūkst. per metus. Literatūroje aprašoma, kad alerginis alveolitas gana dažnas ir kitų profesijų asmenims: 37 proc. gelbėtojų įtakos turėjo plaukimo baseino aplinka, 52 proc. biuro darbuotojų – oro drėkintuvai.

Atliekant tyrimus, pastebėta, kad rūkymas susijęs su mažesne rizika sirgti alerginiu alveolitu. Šis įdomus

reiškinys aiškinamas taip: rūkymas ženkliai sutrikdo kvėpavimo takų apsauginius mechanizmus, normalų imuninį atsaką, todėl sumažėja ir antikūnų prieš įkvėpiamuosius antigenus gamyba.

PATOGENEZĖ

Įkvėpiamasis antigenas sukelia audringą imuninį atsaką: alerginis alveolitas pasireiškia III ar IV tipo hiperergine reakcija (1 pav.).

Daugėja duomenų, kad egzistuoja genetinė predispozicija sirgti alerginiu alveolitu, – nustatyta šios ligos pasireiškimo sąsaja su pagrindinio audinių suderinamumo komplekso (angl. *major histocompatibility complex, MHC*) II klasės specifiniais aleliais. Tiriant karvelių augintojus, sergančius alerginiu alveolitu, dažniau nustatomi žmogaus leukocitų antigenų (angl. *human leucocyte antigens, HLA*)-DRB1*1305 bei

HLA-DQB1*0501 aleliai, rečiau HLA-BRB1*0802 alelis ir dažnesnis navikų nekrozės faktoriaus (TNF)-2 (-308) polimorfizmas.

SIMPTOMAI

Pagal simptomų pasireiškimo trukmę alerginis alveolitas skirstomas į ūminį, poūmį ir lėtinį.

Ūminio alerginio alveolito atvejais simptomai pasireiškia gana greitai – po 4–6 val. nuo kontakto su provokuojamuoju veiksmu (alergenu). Simptomai būna panašūs į gripo: karščiavimas, galvos skausmas, sausas kosulys; sunkiais atvejais galimi ūminio kvėpavimo nepakankamumo reiškiniai. Nutraukus kontaktą su alergenu, simptomai išnyksta per 12 val., kartais – per keletą dienų.

Poūmės eigos atvejais alerginio alveolito simptomai pasireiškia palaipsniui. Jie būna panašūs į lėtinio bronchito simptomus: produktyvus kosulys, dusulys, svorio mažėjimas. Poūmio alerginio alveolito simptomai paprastai būna lengvesni nei ūminio alerginio alveolito atvejais, bet trunka ilgiau.

Lėtinio alerginio alveolito sergantys ligoniai nepatiria ūmių epizodų, simptomai būna „užmaskuoti“. Pacientai skundžiasi progresuojančiu dusuliu, nuovargiu, svorio mažėjimu; dažnai nustatoma tachipnėja, respiracinis distresas, inspiracinė krepitacija.

DIAGNOSTIKA

Alerginio alveolito diagnostika paremta tipine anamneze (simptomai pasireiškia po kontakto su alergenu) ir klinikiniais tyrimais.

Kraujo tyrimas gali rodyti uždegimo reakcijai būdingus pokyčius (padidėjęs leukocitų skaičius ir eritrocitų nusėdimo greitis, ypač ūminės ligos atvejais), pažymėtina, kad eozinofilija nebūdinga.

Krūtinės ląstos rentgeniniu tyrimu pataloginių pokyčių paprastai nerandama, kartai pastebima nespecifinių infiltracinių ir židinių pažeidimų. Kompiuterinėje tomogramoje dažnu atveju matoma plaučiuose difuziškai išplitusių smulkių, niaiškių ribų židinių, „matinio stiklo“ vaizdas, lėtinio alerginio alveolito atvejais – fibrozinis ir cistinių plaučių parenchimos pokyčių (2 pav.).

Tiriant plaučių funkciją, alerginio alveolito atvejais nustatomas restriktinio (rečiau mišraus) pobūdžio ventiliacinės funkcijos sutrikimas, sumažėjusi dujų difuzija.

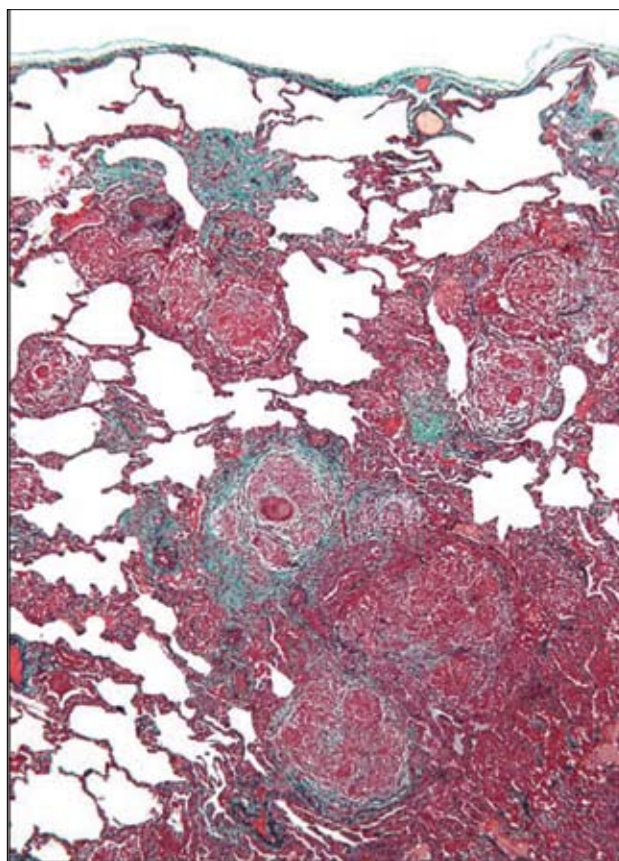
Bronchoskopija alerginiu alveolitu sergantiems asmenims dažniausiai pataloginių pokyčių nenustatoma, bet būdinga tai, kad histologiškai tiriant plaučių audinio biopsinę medžiagą randama epiteoidinių ir gigantiškų daugiabranduolių ląstelių granulomų be kazeozinės nekrozės požymių (3 pav.).

2010 metų *UpToDate* šaltinyje siūlomi šie alerginio alveolito diagnostikos kriterijai:

1. Patvirtinta priežastinio, ligos simptomus sukeliančio antigeno ekspozicija:



2 pav. Matinio stiklo vaizdas, būdingas ūminės eigos alerginiam alveolitui (pagal P. Stark [8])



3 pav. Alerginio alveolito sergančio ligonio plaučių audinio biopsijos histologinis tyrimas: lėtiniam intersticiniam uždegimui būdingas vaizdas (limfocitų infiltracija, granulomos be kazeozinės nekrozės požymių [8])

- A. Atitinkama antigeninė ekspozicija anamnezėje.
 - B. Aerobiologinis ar mikrobiologinis aplinkos tyrimas, patvirtinantis antigeno buvimą.
 - C. Specifinių IgG antikūnų serume nustatymas.
2. Būdingi klinikiniai, radiologiniai ar fiziologiniai požymiai:
- A. Kosulys, dusulys (ypač po kontakto su antigenu), svorio mažėjimas ir pan.

- B. Matinio stiklo vaizdas, nustatomas krūtinės ląstos rentgeniniu tyrimu.
- C. Pakitę spirometriniai rodikliai (restrikcinio pobūdžio), sumažėjusi dujų difuzija.
- 3. Bronchų ir alveolių nuoplovose (BAL) limfocitozė:
 - A. Sumažėjęs CD4/CD8 santykis.
 - B. Antigeno sąlygotos limfocitų transformacijos teigiamas testas.
- 4. Teigiamas provokacinis inhaliuojamasis mėginys:
 - A. Kartotinė aplinkos veiksnių (alergenų) ekspozicija.
 - B. Provokacinis inhaliuojamasis mėginys naudojant specifinius antigenus (stacionaro sąlygomis).
- 5. Būdingi histologiniai pokyčiai:
 - A. Granulomos be kazeozinės nekrozės arba
 - B. Vienabrandaolių ląstelių infiltratai.

Diagnozė patvirtinama esant šioms sąlygoms:

- 1, 2 ir 3 kriterijai, histologinis patvirtinimas nebūtinai.
- 1, 2 ir 4 A, gali reikėti bronchų ir alveolių nuoplovų (BAL) tyrimo ar histologinio patvirtinimo.
- 1, 2 A, 3 ir 5 kriterijai.
- 2, 3 ir 5 kriterijai.

GYDYMAS

Pirmasis ir pagrindinis uždavinys gydant alerginį alveolitą – sąveikos su antigenu nutraukimas.

Sunkiais alerginio alveolito atvejais, dažniausiai poūmės ar lėtinės eigos, progresuojant ligos simptomams, esant pakitusiems plaučių funkcijos rodikliams, hipoksemijai, radiologiniams pokyčiams plaučiuose, skirtinas gydymas gliukokortikoidais. Rekomenduojama geriamojo prednizolono skyrimo schema: 0,5–1 mg/kg per parą (maksimali paros dozė – 60 mg) 1–2 sav.; dozė koreguojama mažinant per 2–4 sav. Palaikomasis gydymas gliukokortikoidais paprastai neski-

riamas, derėtų turėti omenyje ir galimas šalutines reakcijas.

Klinikinių tyrimų, kuriuose būtų vertinamas alerginio alveolito gydymo efektyvumas, atlikta nedaug. Monkare su kolegomis tyrė 93 ligonius, turinčius „fermerio plaučius“, kuriems gydyti 4 ar 12 sav. skyrė geriamųjų gliukokortikoidų arba nurodė tik vengti kontakto su alergenu. Ligos simptomai greičiau išnyko gliukokortikoidais gydytų pacientų grupėje, tačiau, įvertinus simptomus po 6 mėnesių, reikšmingo skirtumo tarp grupių nustatyta. Kitame tyrime, atliktame Kokkarinen ir kolegų, 36 asmenys, sergantys ūminės eigos „fermerio plaučiais“, 6 savaites buvo gydyti prednizolonu arba placebo. Po mėnesio ištyrus dujų difuziją, geresni rodikliai nustatyti gydytiems gliukokortikoidais, tačiau, stebint rezultatus 5 metų laikotarpiu, reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo.

Apibendrinant reikia pabrėžti, kad alerginis alveolitas dažniau būna kintamo intensyvumo, klinikinės išraiškos ir kintamos eigos sindromų rinkinys, o ne tolygi „vieno veido“ liga, todėl ir šios ligos diagnostika, gydymas turėtų būti kompleksinis.

ALLERGIC ALVEOLITIS

BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: allergic alveolitis, hypersensitivity pneumonitis.

Summary. Allergic alveolitis (also called hypersensitivity pneumonitis) is a diffuse interstitial lung disease caused by hypersensitivity to inhaled antigenic organic particles. In the present article clinically important aspects of allergic alveolitis are reviewed.

LITERATŪRA

1. Mitchell RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Hypersensitivity pneumonitis. In Robbins Basic Pathology 2007. Philadelphia: Saunders; 8th edition, p.503.
2. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 401-11.
3. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, Yoshizawa Y. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Thorax 2005; 60: 665-71.
4. Camarena A, Juarez A, Mejia M, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1528.
5. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. Mayo Clin Proc 2007; 82: 812.
6. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. Clin Chest Med 2004; 25: 531.
7. Agostini C, Trentin L, Facco M, Semenzato G. New aspects of hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 378.
8. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. UpToDate 2010; www.uptodate.com
9. Danila E, Šatkauskas B. Klinikinė pulmonologija, 2008. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“, trečiasis leidimas; 312-15.