

## Lungesygdomme

### Allergisk alveolit

#### Definition og diagnostiske kriterier

Allergisk alveolitis (AA) er en immunologisk lungesygdom med varierende klinisk fremtræden og resultat af en lymfocytær og ofte granulomatøs inflammation i de perifere luftveje, alveoler og omgivende interstitielle væv, der forårsages af en non-IgE medieret allergisk reaktion overfor en mangfoldighed af organiske agenser eller agenser med lav molekylvægt. Det drejer sig hovedsagelig om inhalation af organisk støv med indhold af mikrober, dyre- og planteproteiner, men sygdommen kan også opstå efter inhalation af kemikalier og metaller. I den simpleste form er AA et forsinket immunrespons overfor et antigen, som personen tidligere er sensibiliseret for. Immunmekanismen er et Th1 respons, som involverer komplekse inflammatoriske reaktioner, der inkluderer frigivelse af multiple cytokiner og proinflammatoriske proteiner samt reduktion af kontrol mekanismer i form af surfactant, dendritiske- og regulatoriske T-celler.

AA har tidligere været kategoriseret som akut, subakut og kronisk afhængig af eksponeringsforholdene og andre kliniske kendetegn. Det er imidlertid nu bredt erkendt, at der er et betydeligt overlap af de tre kliniske syndromer, hvorfor klassifikationen AA bør begrænses til to fænotyper hhv. akut/subakut og kronisk AA.

#### Synonymer:

Hypersensitivity pneumonitis (HP), Extrinsic allergic alveolitis (EAA)

#### Diagnostiske kriterier

Tidligere anvendte sæt af diagnostiske kriterier er ikke valideret, og deres diagnostiske nøjagtighed er derfor ukendt. I et prospektivt multicenter kohortestudie fra 2003 identificerede man seks signifikante prediktorer for AA: (1) eksponering for et kendt udløsende antigen, (2) positive præcipiterende antistoffer over for det udløsende antigen, (3) recidiverende episoder med symptomer, (4) inspiratoriske krepitationer ved objektiv undersøgelse, (5) debut af symptomer 4-8 timer efter eksponering og (6) vægttab.

Nedenfor er angivet diagnostiske kriterier for akut/subakut og kronisk erhvervsbetinget allergisk alveolitis, EAA (Quirce S et al.):

#### *Akut/subakut EAA*

Diagnosen akut/subakut EAA kan fastslås, hvis følgende er opfyldt:

1. Eksponering for et kendt allergen i arbejdsmiljøet (anamnese, arbejdshygiejniske målinger)
2. Symptomer forenelige med AA debuteret 4-8 timer efter eksponeringen
3. Forhøjede præcipiterende antistoffer (specifik IgG) relevante for anamnesen
4. Krepitation ved inspiration
5. HRCT med fund forenelige med akut/subakut AA

Hvis ikke alle ovenstående er opfyldt kan et af de følgende kriterier bruges som erstatning:

6. BAL med lymfocytose
7. Lungebiopsi forenelig med akut/subakut AA
8. Positiv provokationstest med relevant allergen

#### *Kronisk EAA*

Diagnosen kronisk EAA kan fastsættes, hvis fire eller flere af de følgende kriterier er opfyldt:

1. Eksponering for et kendt allergen i arbejdsmiljøet
2. Forhøjede præcipiterende antistoffer (specifik IgG) relevante for anamnesen

Eller:

3. BAL med lymfocytose
4. Nedsat diffusionskapasitet og/eller hypoxæmi i hvile eller anstrengelse
5. HRCT med fund forenelige med kronisk AA
6. Lungebiopsi forenelig med kronisk AA
7. Positiv provokationstest med relevant allergen.

**Incidens/prævalens** Prævalensen af AA er vanskelig at evaluere og varierer betragteligt afhængig af definition, diagnostisk metode, eksponeringens karakter og forhold hos den enkelte person. Et studie af patienter med interstitielle lungesygdomme (ILS) på Aarhus Universitetshospital i perioden 2003-2009 viste en incidens af ILS på 4,1 per 100.000 personer/år, hvoraf AA udgjorde 7%.

**Arbejdsrelateret ætiologi** Se under Eksponerings art og omfang.

**Anden ætiologi** Oplysninger om sociale forhold og fritidsinteresser er af væsentlig betydning, idet AA som følge af eksponering for f.eks. undulat i hjemmet og skimmelsvampe i musikinstrumenter er beskrevet som eksempler på en ikke-arbejdsbetinget ætiologi.

**Individuel sårbarhed** AA rammer fortrinsvis ikke-rygere, idet tobaksrygning synes at have en beskyttende effekt overfor sygdommen.

### **Udredning og rådgivning**

**Eksponerings art og omfang** Der er beskrevet et stort antal erhvervmæssige agenser/antigener som mulige årsager til AA og i en bred vifte af erhverv. Den udløsende agens kan klassificeres i seks brede kategorier, som omfatter bakterier, svampe, dyre(glyco)proteiner, plante(glyco)proteiner, kemikalier med lav molekylvægt og metaller. I Tabel 1 angives relativt veldokumenterede miljøfaktorer og antigener associeret med erhvervsbetinget AA. Tabellen er ikke udtømmende, idet der til stadighed rapporteres nye årsagsfaktorer. I Danmark ses AA hyppigst blandt fugleholdere og efter arbejde med mugne

materialer i land- og skovbrug. Eksponering for aerosoler af køle-/smøremidler ved metalbearbejdning er blevet en almindelig årsag til arbejdsbetinget AA og har siden 2004 udgjort halvdelen af alle erkendte tilfælde i UK. Antigener, som forårsager AA, er som regel  $<3 \mu\text{m}$  i diameter og kan derfor indhaleres til distalt i bronkietræet og alveoler. Der er som regel tale om organisk materiale i form af bakterier (f.eks. termofile actinomyceter), svampe (f.eks. *Aspergillus* species) og fra dyr (f.eks. fugleekskremer og -fjer), eller der kan være tale om reaktive kemikalier med lav molekylvægt (f.eks. isocyanater). Antigenerne i køle-/smøremidlerne, der er årsag til AA, kendes ikke, men køle-/smøremidlerne, som aeroliseres ved køling og smøring af maskindele, kan være kontamineret med bakterier, mycobakterier, svampe, biocider, emulgatorer, reodoranter samt opløst krom og kobolt, der kan være den udløsende agens. Den såkaldte Hot tub lung skyldes eksponering for aerosoler, som indeholder antigener fra *bacterium avium* kompleks, der kan kontaminere hot tubs og spabade. AA forårsaget af eksponering for skimmelsvampe i fugtskadede bygninger er beskrevet men dog sjældent.

| Sygdom  | Agens  | Eksponering  |
|---|--|--|
| Tærskerlunge<br>"Farmer's lung"               | <i>Thermoactinomyces vulgaris</i><br><i>Micropolyspora faini</i><br><i>Saccaropolyspora rectivirgula</i> | Muggent hø   |
| Svampedyrkerlunge<br>"Mushroom worker's lung" | Thermoactinomyceter,<br>svampesporer   | Svampekompost  |
| Luftfugterlunge<br>"Humidifier lung"          | <i>Aerobasidium</i> sp,<br>Amoeba<br>Fugleproteiner  | Luftfugtere,<br>airconditionanlæg<br>Fugleserum, -<br>ekskremer og -<br>fjer |
| Fugleholderlunge<br>"Bird breeder's lung"     | <i>Aspergillus clavus</i>  | Muggent byg  |
| Maltarbejderlunge<br>"Malt worker's lung"     | <i>Penicillium casei</i>   | Muggen ost   |
| Ostearbejderlunge<br>"Cheese washer's lung"   |  |  |

Tabel 1. Erhvervsmæssige eksponeringer associeret med allergisk alveolitis. En mere udtømmende liste er beskrevet i: Quirce S et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. Allergy 2016.

### Symptomer

## Helbred

I den akutte form er influenza-lignende symptomer ofte dominerende med kulderystelser, feber, muskelsmerter, træthed, hovedpine og kvalme, som begynder 4-8 timer efter eksponering for antigen. Hoste og dyspnø er almindeligt men forekommer ikke altid. Symptomerne, som sædvanligvis ledsages af kliniske fund som febrilia, takypnø, takycardi og krepitation ved stetoskopi, især basalt, aftager typisk indenfor 24-48 timer, såfremt eksponeringen ophører.

Den kroniske form som følge af kontinuerlig, lav-dosiseksponering (f.eks. fugleholdere) kan ofte ikke skelnes fra andre former for lungefibrose, har en snigende debut over uger til måneder med tiltagende hoste og funktionsdyspnø, som kan være ledsaget af mukopurulent ekspektoration, anorexi og vægttab. Den kroniske form varsler ofte en progressiv og irreversibel sygdom til trods for ophørt eksponering for det udløsende antigen og behandling med corticosteroider. Cyanose og højresidigt hjertesvigt med cor pulmonale kan forekomme ved alvorlig lungefibrose. I det kroniske forløb kan der optræde akutte forværringer, som ofte er relateret til intermitterende eller årstidsbestemt eksponering for det udløsende antigen eller sammenfaldende med fornyet eksponering for det udløsende agens ved genoptagelse af arbejde efter ferie.

### Udredningsprogram

Da der ikke foreligger en "golden standard test" for AA, baseres diagnosen på en kombination af anamnesen og positive fund ved parakliniske undersøgelser.

*Klinisk og erhvervsanamnese*, viser ingen forskel i symptomer ved erhvervsbetinget AA og AA af anden årsag, men timingen i symptomerne kan være forskellig. Ved en ætiologisk årsag i arbejdsmiljøet debuterer de akutte symptomer typisk ved afslutningen af et arbejdsskift eller efter dette og bedres ved afslutningen af en arbejdsfri weekend. Ved erhvervsbetinget kronisk AA kan mønstret relateret til korte arbejdsfri perioder være mere uklart.

*Lungefunktionsundersøgelse*, viser i den akutte form typisk en nedsat ventilationskapacitet af restriktiv type og nedsat diffusionskapacitet (DLCO). I den kroniske form kan der ses et restriktivt mønster eller et blandet restriktivt/obstruktivt mønster.

*Billeddiagnostisk*, viser uspecifikke forandringer ved røntgenundersøgelse af thorax i form af spredte 1-3 mm store mikronodulære forandringer, ground-glass opasiteter, retikulære eller lineære interstitielle opasiteter og bikagetegning, men i op mod 20% af tilfælde med akut AA viser røntgenundersøgelse af thorax normale forhold. De ovennævnte forandringer ses mere tydeligt på HRCT-scanning, hvor de dominerende fund ved akut/subakut AA er mikronodulære forandringer, ground-glass opasiteter, mosaiktegning ved inspiration og luftlommer ved expiration. I den kroniske form ses tiltagende lungefibrose i de mellemste og apikale lungeafsnit og bikagetegning i mere fremskredne kroniske tilfælde.

Tyndvæggede cyster er beskrevet i en væsentlig andel af patienter med subakut og kronisk AA og emfysem kan ses i omkring 20% af ikke-rygende patienter med kronisk AA, især patienter med tærskerlunge.

*Præcipiterende antistoffer (IgG)* overfor det formodede antigen bør måles men er ofte ikke mulige at identificere, hvilket kan skyldes begrænsede måle- og analysemetoder, et ukendt antigen eller at sygdommen kan udvikles i fravær af antistoffer og kan derfor ikke bruges til at udelukke AA. Betydelig forhøjet specifik IgG som tegn på et immun respons ved eksponering for det pågældende antigen sammenholdt med klinik og HRCT fund er imidlertid en stærk støtte for diagnosen. Faldende præcipiterende antistoffer efter eliminering af eksponeringen giver yderligere dokumentation for en årsagssammenhæng. Forhøjet specifik IgG er dog ikke markør for aktiv lungesygdom, idet kun 1-15% af de, der eksponeres for AA antigen, udvikler sygdommen, mens hovedparten af eksponerede med en forhøjet specifik IgG forbliver asymptomatiske.

*Provokationsforsøg* med inhalation af det formodede udløsende antigen kan være en hjælp ved den diagnostiske afklaring, idet diagnosen kan bekræftes, hvis der er et klart respons ved provokationsforsøget, mens manglende respons taler mod AA. Provokation i arbejdsmiljøet kan dog overvejes først i specielle tilfælde, hvor lungefunktion, leukocytter og temperatur måles før, under og efter arbejde, men man kender dog stort set aldrig allergener, og der kan forekomme alvorlige reaktioner. Som alternativ til et provokationsforsøg kan en test, hvor eksponering for antigenet under mistanke undgås, være nyttig til støtte for AA diagnosen.

*Bronkoalveolær lavage (BAL)* synes at have værdi ved udredningen, men bør ikke inkluderes i standardudredningen, da den kun kan foretages på lungemedicinske specialafdelinger. En stigning i BAL-væskens totale celletal med lymfocytose ofte over 30-50% og sædvanligvis med overvægt af CD8+ T lymfocytter (lav CD4+/CD8+ ratio < 1,3) er et vigtigt og karakteristisk tegn på akut og subakut AA. I kronisk fibrotisk AA kan lymfocytter blot være let forhøjet med øget CD4+/CD8+ ratio, mens overvægt af CD4+ er relateret til den akutte fase af sygdommen. Herudover afhænger CD4+/CD8+ ratioen af typen, dosis og varigheden af eksponering for det pågældende antigen. Lymfocytose i BAL-væsken ses kort efter eksponeringen og kan persistere i årevis efter eksponeringens ophør. Både forhøjede præcipiterende antistoffer og abnormt BAL fund kan ses hos eksponerede personer uden allergisk alveolitis.

*Lungebiopsi* foretages kun i svære og diagnostisk uafklarede tilfælde men viser i den akutte form interstitiel lymfocytær infiltration, fibrose, ødem, non-kaseøse granulomer og bronchiolitis, mens makrofager findes i alveolær lumen. I den kroniske form er udbredte fibrotiske forandringer fremtrædende.

## Differentialdiagnoser

Den akutte form af AA forveksles typisk med influenza og pneumoni men kan også forveksles med toksisk alveolitis. Differentialdiagnoser for den subakutte eller kroniske form inkluderer foruden immunologiske sygdomme som astma og allergisk bronchopulmonær aspergillose mange diffuse interstitielle lungesygdomme som infektioner, især forårsaget af mycobakterier, svampe og virus, sarkoidose, bronchiolitis obliterans, samt almindelige og non-specifikke interstitielle pneumonier, idiopatisk pulmonær fibrose og pneumokonioser (uorganisk støv).

|               |  |
|---------------|--|
| Diagnosekoder | <p>DJ67 Lungebetændelse forårsaget af overfølsomhed for organisk støv</p> <p>DJ670 Tærskerlunge</p> <p>DJ671 Bagassosis</p> <p>DJ672 Fugleholderlunge</p> <p>DJ673 Suberosis</p> <p>DJ674 Maltarbejderlunge</p> <p>DJ675 Svampedyrkerlunge</p> <p>DJ676 Cryptostromosis</p> <p>DJ677 Luftfugterlunge</p> <p>DJ678 Alveolitis allergica forårsaget af andet organisk støv</p> <p>DJ678A Pelsværkarbejderlunge</p> <p>DJ678B Sequoiosis</p> <p>DJ678C Ostevaskerlunge</p> <p>DJ678D Kaffeastma</p> <p>DJ678E Fiskemelsarbejderlunge</p> <p>DJ679 Alveolitis allergica forårsaget af organisk støv uden specifikation</p> |
|---------------|--|

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Prognose og prognostiske faktorer | <p>Allergisk alveolitis fører ubehandlet til kroniske lungeforandringer og i værste fald kronisk lungefibrose. Derfor er behandling i den akutte fase vigtig.</p> |
|-----------------------------------|---|

|            |   |
|------------|---|
| Rådgivning | <p>Behandling består af tidlig diagnose og ophør af eksponering for det udløsende antigen, idet et accelereret fald i lungefunktionen ved vedvarende eksponering for antigen er vist for de fleste typer af AA. Det kan være vanskeligt at eliminere et allergen fra miljøet, men tiltag med henblik på reduktion af incidens og recidiv af f.eks. tærskerlunge kan omfatte effektiv tørring af hø og korn før lagring, brug af mekaniske fodringssystemer, bedre ventilation i landbrugsbygninger og brug af åndedrætsværn. Indendørs mikrobiel kontaminering er ofte relateret til fugtproblemer. Reduktion af indendørs kontaminanter kan ske ved kontrol af fugtkilden ved f.eks. at forebygge lækager, fjerne stillestående vand, eliminere aerosoler fra fugtere og fordampere, holde den indendørs relative fugtighed under 70 % samt ved at øge ventilationen og filtrere recirkulerende luft. Forebyggelse kan endvidere bestå i uddannelse af personer i risikoerhverv med henblik på at undgå eksponering for antigen.</p> |
|------------|---|

Orale kortikosteroider er den eneste anvendte medikamentelle behandling af AA. Behandlingen synes at hjælpe på symptomerne men effekten på lang sigt er mindre sikker. Dosis og varighed af behandlingen er ukendt og bør derfor primært vælges til patienter med svær sygdom (nedsat lungefunktion/diffusionskapasitet). Kronisk forløb med lungefibrose er

---

ikke tilgængelig for behandling.

## Administrative forhold

Anerkendelseskriterier *Arbejdsskadelovgivning*

I Arbejdsskadestyrelsens erhvervssygdomsliste er allergisk alveolitis, luftfugtersyge og byssinosis; ”farmer’s lung”, ”mushroom worker’s lung” og ”bird breeder’s lung” nævnt under [Gruppe E, punkt E.6](#): Lungesygdom efter organisk materiale. Der er tale om sjældne erkendte tilstande i arbejdsskadesammenhæng, idet Arbejdsskadestyrelsen i en 5-årig periode fra 2011-2015 kun har anerkendt 11 tilfælde af allergisk alveolitis og otte tilfælde af luftfugtersyge.

## Dokumentation

Referencer:

Quirce S, Vandenplas O, Campo P et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016; DOI: 10.1111/all.12866.

Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009; 64: 322-334.

Madison JM. Hypersensitivity pneumonitis: clinical perspectives. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 195-198.

Bendstrup E, Shaker S, Steffensen I, Sherson D, Plaschke P. [Allergisk alveolitis. Dansk Lungemedicinsk Selskab 2017.](#)

Riario Szorza GG, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Molecular Allergy*, 2017;15:6

Sigsgaard T, Sherson D. Arbejdsbetingede lungesygdomme. I: Bonde JP, Rasmussen

K, Sigsgaard T, red. Miljø- og arbejdsmedicin, 4. udgave. København: FADL’s Forlag, 2015:213-216.

Forfatter:

Lars Skadhauge, Overlæge Arbejdsmedicin, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg

Dato

15-05-2018

Revideres

15-05-2021

Review:

David Sherson, overlæge Arbejdsmedicin, Odense Universitetshospital

Referent:

Ole Carstensen, overlæge Arbejdsmedicin, Herning

---