

5. Cavallès, A., et al., Comorbidities of COPD. în *Eur Respir Rev*, 2013. 22(130): p. 454-75.
6. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, Botnaru V, Siafakas N. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. în *Respir Investig*. 2016;54(6):387-396. doi:10.1016/j.resinv.2016.07.001
7. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. în *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(7):1249-1256. doi:10.1111/all.13760
8. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica R de JA, Botnaru V, Siafakas N. "Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art." în *Pulmonology*. 2020;26(2):95-100. doi:10.1016/j.pulmoe.2019.10.006
9. Nikolaou V, Massaro S, Fakhimi M, Stergioulas L, Price D. COPD phenotypes and machine learning cluster analysis: A systematic review and future research agenda. în *Respir Med*. 2020;171. doi:10.1016/j.rmed.2020.106093
10. Henao MP, Craig TJ. Understanding alpha-1 antitrypsin deficiency: a review with an allergist's outlook. în *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(8):98-107.
11. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. în *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(7):1249-1256. doi:10.1111/all.13760
12. Joseph Loscalzo în HARRISON'S PULMONARY AND CRITICAL CARE MEDICINE, SECOND EDITION 2017.
13. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alpha-1 antitrypsin to treat lung disease in alpha1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. în *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:419-432.
14. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. în *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):438-445. doi:10.1164/rccm.201502-0223OC
15. Katzenstein, Anna-Luise A et al. "Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases." în *Human pathology* vol. 39,9 (2008): 1275-94. doi:10.1016/j.humpath.2008.05.009.
16. Barnes, Peter J. "Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD." în *Clinical science (London, England : 1979)* vol. 131,13 (2017): 1541-1558. doi:10.1042/CS20160487.
17. Carolan, Brendan J, and E Rand Sutherland. "Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances." în *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 131,3 (2013): 627-34; quiz 635. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.010.
18. Zeki AA, Jarjour NN. The Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: A New Take on an Old Concept. în *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Sep;13(9):1440-2. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-493ED. PMID: 27627469; PMCID: PMC5059506.
19. Tho, Nguyen Van et al. "Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge." în *Respirology (Carlton, Vic.)* vol. 21,3 (2016): 410-8. doi:10.1111/resp.12653.
20. Gerhardsson De Verdier M, Andersson M, Kern DM, Zhou S, Tunceli O. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. în *Value Heal*. 2015;18(6):759-766. doi:10.1016/j.jval.2015.04.010
21. Papi, A et al. "Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease." în *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 162,5 (2000): 1773-7. doi:10.1164/ajrcc.
22. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, Wark PA, Simpson JL, Jones PW, Gibson PG. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. în *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Jul 1;11:1495-504. doi: 10.2147/COPD.S100338. PMID:
23. Fragoso E, André S, Boleo-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. în *Rev Port Pneumol (English Ed)*. 2016;22(2):101-111. doi:10.1016/j.rppnen.2015.12.001
24. Vazquez Guillamet R, Ursu O, Iwamoto G, Moseley PL, Oprea T. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes using cluster analysis of electronic medical records in *Health Informatics J*. 2018;24(4):394-409. doi:10.1177/1460458216675661
25. O'Donnell, Denis E et al. "Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update." în *Canadian respiratory journal* vol. 14 Suppl B, Suppl B (2007): 5B-32B. doi:10.1155/2007/830570.
26. Miravittles, Marc et al. "Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014." în *Archivos de bronconeumologia* vol. 50 Suppl 1 (2014): 1-16. doi:10.1016/S0300-2896(14)70070-5.

CZU: 616.24-002-02:616-056.3+612.017.1

PNEUMONITA DE HIPERSENSIBILITATE – ACTUALITĂȚI CONCEPTUALE

Diana Calaraș

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departamentul Medicină internă, Disciplina de Pneumologie și alergologie

Autor corespondent: Calaraș Diana, e-mail: diana.calaras@usmf.md

Rezumat

Pneumonita de hipersensibilitate (PH) este o boală pulmonară interstițială complexă cauzată de inhalarea cronică a unei varietăți de antigene la persoanele susceptibile și sensibilizate, asociată de regulă cu un mediu habitual sau profesional. Acest articol abordează dificultățile ce țin de diagnostic datorate tabloului clinic variat și a spectrului larg de antigene cauzale,

evidențiază avantajele metodelor diagnostice utilizate în conformitate cu ultimele recomandări ale ghidurilor de specialitate, precum și provocările ce țin de tratamentul pneumonitei de hipersensibilitate.

Cuvinte-cheie: antigeni; expunere; inflamație, fibroză

Summary

Hypersensitivity pneumonitis - conceptual updates

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is a complex interstitial lung disease caused by chronic inhalation of a variety of antigens in susceptible and sensitized individuals, usually associated with a habitual or occupational environment. This article discusses the diagnostic difficulties due to the wide variety of clinical symptoms and the broad spectrum of causative antigens, highlights the advantages of diagnostic methods used according to the latest guidelines, and emphasizes the challenges of treating hypersensitivity pneumonitis.

Keywords: antigens; exposure; inflammation, fibrosis

Резюме

Эззогенный аллергический пневмонит - концептуальные нововведения

Эззогенный аллергический пневмонит (ГП) - это интерстициальное заболевание легких, вызванное хроническим вдыханием разнообразных антигенов у восприимчивых и сенсибилизированных лиц, обычно связанное с домашней или профессиональной средой. В данной статье обсуждаются трудности диагностики, обусловленные разнообразной клинической картиной и широким спектром антигенов возбудителя, освещаются преимущества диагностических методов, используемых в соответствии с последними рекомендациями, и проблемы лечения эззогенного аллергического пневмонита.

Ключевые слова: антигены; воспаление, фиброз

Introducere. Pneumonita de hipersensibilitate (PH) este o boală pulmonară interstițială complexă cauzată de o inflamație pulmonară, mediată imunologic, determinată de expunerea inhalatorie cronică la un spectru mare de antigene la persoanele susceptibile și sensibilizate, întâlnită de obicei la adulți și asociată în mod obișnuit cu un cadru profesional sau habitual [1].

De-a lungul timpului, conceptul de pneumonită de hipersensibilitate (PH), cunoscută și sub denumirea de „alveolită alergică extrinsecă” a evoluat. PH a fost descrisă pentru prima dată acum 100 de ani la fermierii expuși la fân mucegăit, denumită „plămânu fermierului” [2]. În prezent, sunt raportate peste 200 de antigene care cauzează PH și care se pot regăsi într-o gamă largă de profesii [3], „plămânu crescătorului de păsări” fiind cea mai frecventă [4]. Pe măsură ce ocupațiile profesionale au evoluat de-a lungul timpului, în special în țările industrializate, entități ca „plămânu muncitorului cu cafea”, „plămânu manipulatorului de ardei”, „plămânu lucrătorului în malț” etc. au fost înlocuite prin incidență de altele, cum ar fi PH indusă de lichidele de prelucrare a metalelor [5].

În funcție de tipul de antigen și de durata de expunere la un individ cu predispoziție genetică, boala poate avea o prezentare clinică eterogenă, care poate varia de la o sensibilizare asimptomatică la un anumit antigen la indivizii expuși, până la fibroza pulmonară progresivă [6] și se poate exprima printr-o mare varietate de *pattern*-uri imagistice, morfologice, precum și evolutive [1, 7]. Această eterogenitate a bolii implică o mare incertitudine în ceea ce privește stabilirea diagnosticului, în absența unui „standard de aur” în materie de diagnostic. În ultimii ani, s-au făcut progrese în ceea ce privește clasificarea PH, evaluarea diagnostică și algoritmul de management

la pacienții cu suspiciune de PH, cu multe provocări clinice rămase, în pofida publicării recente a două ghiduri internaționale [6, 8]. În prezent, diagnosticul este lăsat fie la latitudinea competenței specialiștilor pneumologi, fie stabilit în cadrul discuției unei echipe multidisciplinare (MDT), în baza unui istoric detaliat de expuneri, a datelor clinice și imagistice, a lavajului bronhoalveolar (LBA) și a testelor serologice precum și histologice [9].

Prognosticul PH poate fi îmbunătățit substanțial prin evitarea antigenelor [10], prin urmare, identificarea surselor de expunere poate asigura stoparea expunerii ulterioare.

Fiind predominant o boală de caracter inflamator, corticosteroizii precum și alte medicamente imunosupresoare, au un rol important, în timp ce antifibroticele arată rezultate promițătoare în evoluția progresivă a fibrozei pulmonare.

Acest articol prezintă o actualizare în ceea ce privește epidemiologia, diversitatea antigenelor, provocările de diagnostic și strategiile de gestionare a PH.

Epidemiologie

Considerând tabloul clinic variabil precum și lipsa consensului asupra unei definiții pentru PH, incidența și prevalența exactă a bolii în populația generală rămân necunoscute. Extrapolând rezultatele mai multor studii populaționale la populația generală, se estimează o incidență de 0,13-1,94 cazuri la 100 000 și o prevalență de 0,45-2,71 cazuri la 100 000 [11-13], care tinde să crească odată cu vârsta până la 11,2 cazuri la 100 000 la pacienții cu vârsta peste 65 de ani [11].

PH este o boală rară, care afectează predominant adulții cu vârsta medie de 50-60 de ani [14], bărbați și femei aproape în egală măsură [13, 15], cu unele variații locale, constatate în studiul epidemio-

logic din Marea Britanie, care a raportat că bărbații sunt afectați într-un cadru profesional de 4 ori mai frecvent decât femeile [14].

Se observă variații semnificative ale prevalenței PH de la o țară la alta, datorită factorilor geografici, climatici și sezonieri, tipului și cantității de antigeni, nivelului de industrializare, tehnicilor agricole și altor caracteristici ale mediului profesional. Ținând cont de cele menționate mai sus, povara estimată a PH variază între 0% și 81,3% din indivizii cu risc ocupațional ridicat [16].

Antigene și surse profesionale de expunere

În general, antigenele care declanșează PH sunt fie de origine organică (proteine de origine animală sau vegetală, bacterii și ciuperci), fie agenți anorganici, cum ar fi metalele și substanțele chimice [17]. Având în vedere ubicuitatea acestor antigene, PH poate apărea în orice mediu: ocupațional, habitual și recreațional. Cu toate acestea, fiecare al cincilea caz de PH are origine profesională, persoanele care lucrează în agricultură, industria alimentară, industria metalurgică, de prelucrare a lemnului, în construcții și în industria textilă având riscul cel mai mare (tabelul 1) [14, 18].

Aproximativ 30% din toate cazurile de HP pot fi atribuite expunerii la păsări (porumbei, papagali, peruși și canari, rațe, găște, lebede) și la produsele derivate din păsări, cum ar fi penele și dejecțiile [4], provocând „plămânul crescătorului de pasări”. Agricultură este a doua ocupație după frecvență, cu un spectru foarte larg de expuneri la locul de muncă. Vegetația în descompunere, silozul, fructele, legumele, semințele, solul și îngrășămintele organice (deșeurile organice, compostul) și pepinierele sunt surse comune de antigene atât bacteriene cât și fungice pentru PH.

Datorită evoluției practicilor ocupaționale, incidența „plămânului fermierului” este în scădere, în timp ce expunerile la diverse specii de bacterii, micobacterii și ciuperci prin aerosolii din apa contaminată au fost raportate din ce în ce mai des în activități ce presupun contactul cu apa, cum ar fi operatorii de strung, lucrătorii cu umidificatoare cu ultrasunete, fiare de călcat cu aburi, aparate de aer condiționat, căzi cu hidromasaj, piscine, culturi hidroponice și instrumente muzicale de suflat [5, 19].

Persoanele care lucrează în construcții și în industria de mase plastice sunt frecvent expuse la izocianați, substanțe cu greutate moleculară mică derivate din materiale plastice și poliuretani, care se găsesc de obicei în spumele de pulverizare izolatoare, lacuri, vopsele și acoperiri, recunoscute ca principala cauză a astmului profesional în țările industrializate [20], au demonstrat, de asemenea, că produc reacții de hipersensibilitate întârziată non-IgE. Unele studii ocupaționale sugerează că

prevalența PH indusă de izocianați ar putea ajunge până la 27% la lucrătorii expuși [21].

Tabloul clinic

În trecut, PH a fost clasificată în formele acute, subacute și cronice, criteriul de bază fiind durata simptomelor. Cu toate acestea, criteriile de definire a acestor forme au fost foarte vagi, ceea ce a dus la o suprapunere a formei subacute cu cea acută și cronică. Mai mult, această clasificare nu a reușit să arate o asociere cu prognosticul. Deoarece evoluția PH este direct determinată de gradul de asociere a fibrozei, două ghiduri recente [6, 8] au preluat conceptul de clasificare în două grupe, care a împărțit PH în non-fibrotică și fibrotică, două fenotipuri care reprezintă un spectru ce pornește de la inflamație pură până la un mix de inflamație cu fibroză cu grad diferit de extindere. Cu toate acestea, *Costabel et al.* sugerează să se păstreze PH acută ca entitate, datorită utilității sale în caracterizarea focarelor de PH observate în special în mediul profesional [22].

Tabloul clinic este eterogen și, în cea mai mare parte, nespecific, variind de la tuse, dispnee și oboșală, adesea asociate cu un sindrom pseudogripal intermitent, până la boala insidioasă, cu simptome nespecifice timp de săptămâni și luni. În cazul expunerilor masive la antigene, simptomele debutează în mod obișnuit după 6-8 ore de la expunere, adică de obicei la sfârșitul zilei de lucru, și se rezolvă după 24-48 de ore de la întreruperea expunerii, ceea ce înseamnă că pacientul poate prezenta simptome în timpul zilelor de lucru și se poate ameliora în weekendul în care nu lucrează. În schimb, expunerea la cantități reduse de antigene poate să nu aibă simptome clinice foarte expresive, iar corelația cu tura sau zilele de lucru ar putea fi absentă [5]. Un rezumat al prezentării clinice a celor două fenotipuri de PH este prezentat în tabelul 2.

Criterii de diagnostic

Există o mare incertitudine în ceea ce privește stabilirea diagnosticului de PH, deoarece nu există un test de diagnostic de referință. Confuzia crește și mai mult atunci când două ghiduri recente [6, 8] nu au ajuns la un consensus asupra criteriilor de diagnostic. Astfel, diagnosticul de PH poate fi comparat cu un puzzle care poate fi rezolvat prin potrivirea mai multor piese: a) caracteristici clinice (crepitații inspiratorii), b) identificarea expunerii, care include un istoric de expunere amănunțit și IgG serice împotriva potențialelor antigene (tabelul 1) utilizate fie pentru confirmare, fie pentru screening și, uneori, un test de provocare; c) aspect imagistic sugestiv; d) funcția pulmonară și e) limfocitoza LBA [6]. Ambele ghiduri au convenit că toate cazurile suspecte ar trebui discutate într-o echipă multidisciplinară formată din clinicieni, radiologi și medici igienști /de medicina muncii, atunci când este necesar, care va decide necesitatea unei biopsii pulmonare chirurgicale.

Expuneri ocupaționale pentru PH

	Locuri de muncă cu expuneri profesionale	Surse posibile de antigeni	
Agricultură	Fermieri	Vegetație în descompunere (fân, iarbă) și sol (ferme cu animale, cum ar fi bovine și cabaline)	<i>Absidia corymbifera</i> <i>Lichtheimia corymbifera</i> <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>
		Suprafețe de plante, fructe, Mediul de viață al albinelor Fecale de animale sau umane (sol cu îngrășământ organic)	<i>Pantoea agglomerans</i> <i>Streptomyces albus</i>
		Fân mucegăit, paie, material vegetal, semințe (floarea-soarelui, grâu, secară, orz, porumb, arahide în coajă, nuci pecan, mazăre), fasole (soia și produse din soia, boabe de cafea verde); cereale (porumb, orez, grâu); substraturi uscate (paie, semințe); aerul din mediile agricole și umane asociate;	<i>Thermophilic actinomycetes</i> (<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Thermoactinomyces sacchari</i>), <i>Pantoea agglomerans</i> <i>Wallemia sebi</i> , <i>Wallemia mellicola</i> <i>Wallemia muriae</i> ,
		Compost	<i>Streptomyces thermohygroscopicus</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>Saccharomonospora viridis</i>
		Mușchi de turbă	<i>Saccharomonospora viridis</i> (<i>Thermoactinomyces viridis</i>) <i>Aspergillus</i> spp. (e.g. <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus niger</i>)
	Cultivatorii de ceapă	Coji de ceapă	<i>Penicillium</i> spp. <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aureo pullulans</i> .
	Cultivatorii de cartofi	Cartofii mucegăiți	<i>Thermophilic actinomycetes</i> , <i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i> , <i>Aspergillus</i> spp.
	Bagasoză	Melasa din trestia de zahăr, fân, paie, plante mucegăite	<i>Th. vulgaris</i>
	Cultivatorii de ciuperci	Compost contaminat, gunoi de grajd de ciuperci comestibile, sol prăfuit de fân	<i>Streptomyces albus</i> , <i>Streptomyces thermohygroscopicus</i>
	Crescătorii de pești	Hrana peștilor, Praful hranei peștilor	
Industria alimentară	Producătorii de cașcaval	Prelucrarea, spălarea brânzei	<i>Penicillium notatum</i> , <i>Penicillium viridicutum</i> , <i>Penicillium roqueforti</i> , <i>Penicillium verrucosum</i> , <i>Penicillium casei</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus pullulans</i>
	Brutarii	Făină contaminată, Enzima <i>Aspergillus</i> în agenții de panificație	<i>Aspergillus fumigatus</i> ;
	Preparatorii de sos de soia	Starter de fermentare pentru sos de soia	<i>Aspergillus oryzae</i>
	Muncitorii fabricii de salam	Praf de cârnați uscați Înveliș alb pe salam	<i>Penicillium glabrum</i> , <i>Penicillium</i> spp., <i>Aspergillus fumigatus</i>
	Viticultorii	Strugurii mucegăiți	<i>Botrytis cinerea</i>
	Muncitorii fabricii de vin (suberoză)	Plută mucegăită	<i>Th. viridis</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>Penicillium frequentans</i> , <i>Penicillium glabrum</i>
	Muncitorii fabricii de bere	Malț, orz mucegăit	<i>Asp. fumigatus</i> , <i>Asp. clavatus</i>
	Procesatorii de pește și produse de mare	Somonul	Proteinele de somon
Industria de prelucrare a lemnului	Lucrătorii cu coaja de arțar	Coaja de arțar mucegăită	<i>Cryptostroma corticale</i>
	Lucrătorii în lemn	Praf de stejar, cedru, mahon, pin și de molid, dispozitivele de tăiere contaminate	<i>Alternaria</i> spp., <i>praful de lemn</i> , <i>Rhizopus</i> spp., <i>Mucor</i> spp.
	Lucrătorii în lemn de esență tare	Lemnul uscat în cuptoare	<i>Paecilomyces</i>
	Plămânușul pădurarului	Stejarul și arțarul	<i>Penicillium</i> spp.
Industria de prelucrare a metalelor	Operatorii de strunguri	Lichidele contaminate de prelucrare a metalelor	<i>Mycobacterium immunogenum</i> ; <i>Pseudomonas fluorescens</i>

Tabelul 2.

Tabloul clinic al pneumonitei de hipersensibilitate

	Expunerea la antigen	Debutul simptomelor	Simptome	Examen clinic	Evoluție	Prognostic
PH non-fibrotică	Expunere intermitentă la concentrații înalte de antigen, de obicei este un antigen identificabil	Ore sau zile după o expunere semnificativă	Tuse, dispnee, oboseală adesea asociată cu sindromul gripal intermitent (febră, frisoane, stare de rău, tuse, senzație de apăsare în piept, dispnee și cefalee) cu debut acut sau insidios	Crepitații bazale bilaterale fine și difuze, squeack-uri	Simptomele se rezolvă treptat în decurs de 12 ore până la câteva zile de la îndepărtarea expunerii. Pot să reapară în urma reexpunerii	În caz de evitare a expunerii poate avea un prognostic favorabil, cu posibilitatea de stabilizare sau recuperare completă.
PH fibrotică	Expunere continuă la o concentrație scăzută de antigene, de regulă este un antigen necunoscut	Luni după expunere	O boală insidioasă, fără episoade acute evidente. Dispnee progresivă, tuse, oboseală, stare de rău și/ sau pierdere în greutate.	Crepitații bilaterale, cianoză, cord pulmonar, hipocratism digital (la 50% dintre pacienți)	Fibroză pulmonară. Exacerbarea poate apărea în pofida evitării antigenului	Rate reduse de supraviețuire

Evaluarea expunerii*Istoricul ocupațional*

PH poate fi dificilă de diagnosticat, deoarece semnele clinice și datele imagistice se pot suprapune cu alte pneumopatii interstițiale difuze (PID). Un istoric de expunere evident asociat cu un aspect imagistic sugestiv poate fi uneori acceptabil fără confirmare serologică sau histopatologică. Mai mult, un istoric de expunere intens sugestiv la un pacient cu un aspect imagistic de pneumonită interstițiale uzuală (UIP) ar putea face diferența între fibroza pulmonară idiopatică (FPI) și PH [23]. Astfel, istoricul de expunere/ocupațional ar trebui să fie un instrument de diagnostic obligatoriu în algoritmul de diagnostic al oricărui caz de PID.

S-a stabilit că PH cu expunere neidentificată se asociază cu un prognostic prost [10] și, din păcate, în aproape jumătate din cazurile de PH, antigenele incriminate nu pot fi recunoscute [24][23]. Mai multe măsuri ar putea contribui la creșterea șanselor de identificare a expunerilor:

a) colectarea unei anamneze de expuneri amănunțite, care ar putea fi facilitată prin utilizarea unor chestionare de mediu și profesionale relevante, care au mai multe șanse de a identifica un potențial agent declanșator în comparație cu anamneza clinică. Există mai multe chestionare propuse concepute pentru PID, dar majoritatea dintre acestea au inclus doar o listă limitată de expuneri și niciunul din aceste chestionare nu au fost validate. Un chestionar mai extins și mai mult axat pe PH este chestionarul de screening bazat pe dovezi pentru expunerile suspecte propus de *Petnak et al* [25], care ar trebui adaptat la zona geografică și la practicile ocupaționale locale pentru a-și maximiza eficiența;

b) implicarea unui igienist industrial, în vederea inspectării sistemelor clădirii, a colectării de probe

și a identificării expunerilor potențiale, altele decât cele evidente;

c) conștientizarea cu privire la semnificația potențială a unei expuneri specifice în mediul ocupațional în rândul lucrătorilor dintr-un mediu potențial periculos, care ar putea atribui simptomele respiratorii acute asociate cu febră și stare de rău nu numai unei infecții respiratorii acute, ci și să aibă o suspiciune personală de PH ca posibil diagnostic alternativ și să solicite mai devreme un consult medical.

IgG serice specifice

Determinarea IgG serice specifice împotriva antigenului incriminat este un instrument de diagnostic utilizat la pacienții cu PID care poate distinge PH cu o sensibilitate și o specificitate de 83 și, respectiv, 68% [26]. Într-un studiu amplu realizat de *Samson et al.* pacienții cu niveluri serice ridicate de IgG specifice au avut o probabilitate de aproape 10 ori mai mare de diagnosticare ulterioară a PH [27]. Majoritatea laboratoarelor au elaborat paneluri pentru PH și includ IgG specifice serice frecvente, în timp ce centrele specializate extrag antigene pentru testare din mediul pacientului, ceea ce ar putea fi o soluție mai bună în anumite cazuri. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că anticorpii circulanți pozitivi nu dovedesc cauzalitatea [26], ci mai degrabă sunt markeri de expunere, deoarece multe persoane asimptomatice prezintă un nivel similar de răspuns umoral [3]. Acesta este motivul pentru care IgG specifice serice pozitive trebuie interpretate cu atenție, preferabil în context clinic și imagistic sugestiv, evitându-se astfel potențiale rezultate fals pozitive.

Teste de provocare prin inhalare de antigen

În urma inhalării unei soluții nebulizate care conține antigenul suspectat, se analizează datele

clinice, anumite teste de laborator, funcția pulmonară și rezultatele imagistice. Criteriile sugestive de rezultat pozitiv sunt extinse și, de obicei, sunt evaluate după 8-12 ore de la provocare și includ simptome respiratorii, apariția atât a semnelor clinice (tuse, dispnee), cât și a markerilor clinici și de laborator de inflamație (febră, proteină C reactivă, leucocitoză) precum și scăderea oxigenării sângelui și a funcției pulmonare. Procedura nu este standardizată și lipsește validarea, dar mai multe studii arată o sensibilitate și o specificitate care variază între 73% și, respectiv, 84% și 100% [28, 29]. Fiind un test de provocare, acesta posedă un risc de reacție severă, de aceea ar trebui să fie atribuit numai atunci când alte investigații au fost neinformativ și efectuate în centre specializate.

Lavajul bronhoalveolar

Deși nu este recunoscut în unanimitate ca un instrument util pentru diagnosticarea PH de către ghidurile actuale [6, 8], lichidul de lavaj bronhoalveolar (LBA) oferă nu numai dovada unei activări a limfocitelor T declanșate de o anumită expunere la un antigen, ci poate fi utilizat și pentru diagnosticul diferențial, atunci când se suspectează o infecție. Citometria în flux poate fi utilă pentru a susține un diagnostic de PH ori de câte ori raportul CD4+ la CD8+ are valori scăzute, cuprinse între 0,5 și 1,5, în timp ce rapoarte mai mari ar sugera sarcoidoza pulmonară, o altă afecțiune granulomatoasă cu limfocitoză în LBA. În cazuri limitate, în special la fumătorii înveterați, depistarea numărului de limfocite CD1a+ în lichidul LBA ar putea fi utilă pentru a distinge un stadiu inițial de histiocitoză cu celule Langherhans de HP. Cu toate acestea, din cauza variabilității ridicate, citometria în flux a LBA are o utilitate clinică limitată.

Este acceptat faptul că un procent ridicat de limfocitoză alveolară crește probabilitatea de PH. Astfel, un număr de limfocite >30% în LBA la un caz de PID poate crește nivelul de confidență a diagnosticului

la PH probabil și face ca biopsia pulmonară să nu fie necesară [6, 8]. Cu toate acestea, lipsa limfocitozei din LBA în tipul fibrozant nu o exclude [30], în timp ce absența limfocitozei în fenotipul non-fibrotic aproape că exclude posibilitatea PH [6]. Limfocitoza din LBA poate avea, de asemenea, un rol prognostic sugerând mai multă inflamație sau mai puțină fibroză, devenind un predictor al răspunsului pozitiv la tratament [31].

Din punct de vedere clinic, în scopuri diagnostice, LBA are cea mai mare utilitate în cazurile de PID, în special în cazurile cu simptome sugestive și istoric de expunere pozitiv, dar cu un *pattern* imagistic nedeterminat.

Imagistica toracică

Tomografia computerizată (HRCT) toracică este un pilon de bază pentru diagnosticul PH. La pacienții suspecți trebuie achiziționate două imagini: una în inspir profund și a doua în expir [8]. HRCT poate evidenția semnele de leziune parenchimatosa, în principal a spațiului interstițial, manifestată prin opacități de sticlă mată și atenuare mozaică, și de implicare a căilor respiratorii mici sugerată de prezența nodulilor centrilobulari prost definiți și de *air-trapping* [6]. Aceste caracteristici pot fi întâlnite atât în PH fibrotică, cât și în PH non-fibrotică (figura 1). Un alt semn imagistic aproape patognomic, care are o specificitate de 93% pentru diagnosticul de PH fibrotică este „semnul celor trei densități”, cunoscut anterior sub numele de „aspect de tobă”, care seamănă cu un mozaic de lobuli pulmonari cu densitate normală, alternând cu lobulii cu atenuare de sticlă mată și lobulii cu densitate scăzută și dimensiuni reduse ale vaselor datorită *air-trapping*-ului [32]. Pentru tipul fibrotic al PH opacitățile descrise anterior coexistă cu bronșiectaziile de tracțiune și „fagure de miere”, care, cel mai probabil, nu prezintă o distribuție preferențială, deoarece unele studii recente au constatat că doar 10% din cazurile de PH fibrotică au o predominanță în lobul superior [33, 34].

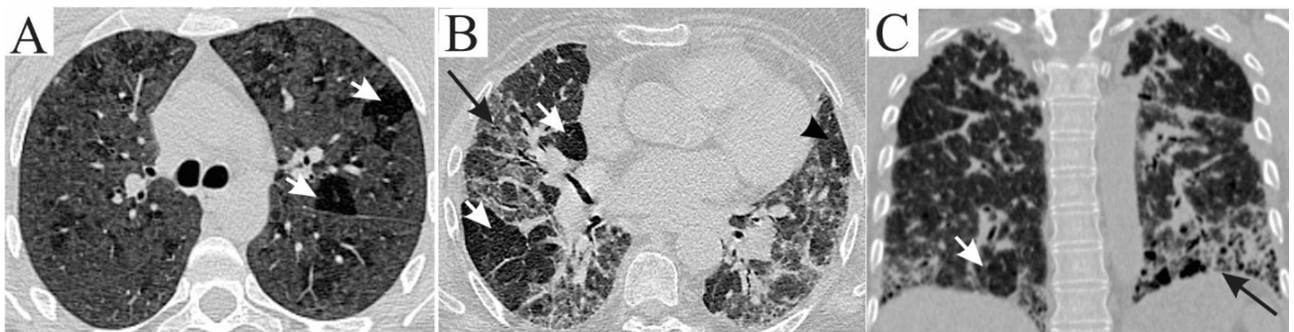


Figura 1. Aspecte imagistice ale pneumonitei de hipersensibilitate.

A. Secțiune axială. Săgețile albe prezintă zone de *air-trapping*, pe un fundal de sticlă mată distribuită difuz. **B.** Aspectul de 3 densități: săgeți albe – zone de densitate redusă, ce reprezintă *air-trapping*, capăt de săgeată neagră – densitate normală, săgeată neagră – zone cu densitate crescută reprezentată de opacități în „sticlă mată”. **C.** Secțiune frontală. Aspectul unei pneumonite de hipersensibilitate fibrotice, sugerată de prezența „fagurelui de miere” și bronșiectaziile de tracțiune (săgeată neagră) pe fundal de semnele obișnuite sugestive de PH – zona de *air-trapping* (săgeata albă).

Biopsia pulmonară

În cele mai multe cazuri suspecte de PH, obținerea unei piese de țesut pulmonar nu este necesară, iar diagnosticul se bazează pe tabloul clinic, pe un istoric de expunere pozitiv și pe un model imagistic sugestiv. Cu toate acestea, în cazurile neconcludente, după o discuție în cadrul echipei multidisciplinare, ar putea fi recomandată biopsia pulmonară. Există mai multe abordări pentru efectuarea unei biopsii pulmonare: biopsie transbronșică cu forceps, criobiopsie pulmonară transbronșică (TBLC) sau biopsie pulmonară chirurgicală (SLB). Selectarea metodei optime este determinată, de obicei, de fenotipul PH, comorbiditățile și starea funcțională a pacientului, riscurile de complicații legate de procedură, cum ar fi: potențialul de a induce o exacerbare acută, hemoragia, pneumotoraxul și, nu în ultimul rând - experiența locală în efectuarea procedurii. În ciuda randamentului diagnostic scăzut, de numai 37% (95% CI 32-42)[6], ghidul ATS/JRS/ALAT recomandă biopsia transbronșică cu forceps în cazurile care sugerează PH non-fibrotică în locul metodelor mai invazive de obținere a țesutului pulmonar, față de PH fibrotică, unde acestea din urmă sunt preferate [6]. Se estimează că TBLC are un randament diagnostic mai mare pentru HP (82%)[35], deși posedă un risc crescut de sângerare și pneumotorax. Cu complicații potențiale similare cu TBLC, dar cu un risc suplimentar crescut de exacerbări postprocedurale și de deces, având un randament de diagnosticare de 96%, SLB este standardul de aur pentru prelevarea de țesuturi [6].

Așa cum ar fi de așteptat, *pattern*-urile imagistice ale PH sunt reflectate de o gamă de modele histopatologice. PH non-fibrotică poate fi reprezentată morfologic printr-o triadă de leziuni care afectează atât interstițiul, cât și căile respiratorii mici, implicând în mod obișnuit cu preponderență regiunile centrale ale lobulului pulmonar secundar, fiind exprimat prin infiltrat inflamator limfocitar ca în pneumonia interstițială nespecifică celulară (NSIP) cu pneumonită organizantă focală, bronșiolită celulară și granuloame slab formate. Toate aceste *pattern*-uri morfologice pot fi însoțite de celule gigante multinucleate dispersate în diferite compartimente ale parenchimului pulmonar, predominant în interstițiul peribronhiolar. Alte trăsături caracteristice pentru PH sunt prezența incluziunilor citoplasmice, cum ar fi cristalele de colesterol, corpii Schaumann sau corpii asteroizi [36].

PH fibrotică este reprezentată morfologic de același fundal de pneumonită interstițială și bronșiolită cu fibroză suprapusă, având o distincție importantă față de alte boli fibrotice dată de distribuția bronhiolocentrică atât a inflamației, cât și a fibrozei, însoțită de prezența granuloamelor sau a celulelor gigante multinucleate [36]. Ocazional, pot fi detectate trăsături ale NSIP fibrotice și focare fibroblastice, semnul distinctiv al UIP [37].

Factori de prognostic

Evoluția PH poate fi influențată de un număr mare de factori: date demografice, expunerea la antigen, cronicizarea bolii, statutul de fumător, comorbidități, genetică și unele date clinice.

Vârsta mai înaintată este raportată ca fiind asociată cu o mortalitate crescută. Fernandez și colegii au constatat că pacienții cu vârste mai mari de 65 de ani au rate de mortalitate semnificativ mai mari în comparație cu cei mai tineri (115,9 vs. 37,5 la 1000 de persoane/an) [11]. Aceeași bază de date a înregistrat o supraviețuire mai proastă la pacienții de sex masculin, deși femeile au înregistrat o prevalență mai mare a PH [11].

Este interesant faptul că, deși în mod obișnuit efectul fumatului asupra plămânilor este nociv, în cazul a 2 boli granulomatoase, cum ar fi sarcoidoza și pneumonita de hipersensibilitate, fumatul poate fi, de fapt, asociat cu o scădere a incidenței bolii [38]. Cu toate acestea, chiar dacă publicații mai vechi au constatat că PH acută este mai puțin frecventă la fumători, pacienții care fumează sunt mai predispuși la dezvoltarea fibrozei pulmonare [39], astfel că fumatul este asociat cu o supraviețuire generală mai proastă la pacienții cu PH.

PH implică un antigen de mediu, prin urmare, evitarea antigenului este cheia pentru rezolvarea bolii. Deoarece în jumătate din cazuri antigenul nu poate fi identificat [5], evitarea expunerii ulterioare devine imposibilă. Există date contradictorii cu privire la impactul expunerii la antigen asupra evoluției bolii la pacienții cu PH. Evitarea completă a antigenului este asociată cu recidive rare și absența dezvoltării fibrozei la pacienții cu PH non-fibrotică, precum și cu rate mai înalte de supraviețuire, atât în cazul PH fibrotică, cât și non-fibrotică [10]. Totuși, în ciuda evitării complete a antigenului, pacienții cu PH fibrotică au dezvoltat fibroză pulmonară progresivă [40], sugerând probabilitatea expunerii la mai multe antigene concomitent.

În prezent, în majoritatea cazurilor, discriminarea între PH non-fibrotică și fibrotică se poate baza cu încredere pe caracteristicile HRCT. *Pattern*-ul fibrotic (UIP) imagistic, sau histopatologic este asociat cu un risc crescut de mortalitate [41]. Potrivit lui *Salisbury et al.* pacienții cu „*fagure de miere*” la HRCT au prezentat o rată de supraviețuire similară cu cea a pacienților cu FPI [42]. Mai mult, prezența „*fagure*”-lui la pacienții cu PH sugerează o fibroză progresivă, care se soldează, de asemenea, cu o rată de mortalitate mai mare. UIP-ul determinat în piesele bioptice pulmonare asociază un pronostic similar [6]. În schimb, opacitățile în „*sticlă mată*”, *air-trapping*-ul și atenuarea mozaică pe HRCT corelează cu o supraviețuire mai bună [43].

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu PH fibrotică dezvoltă hipertensiune pulmonară, iar această complicație reflectă direct severitatea bolii

și, de asemenea, o supraviețuire mai proastă [44].

Este cunoscut faptul că funcția pulmonară are un rol predictiv la pacienții cu PH, valorile mai mici ale FVC și DLCO fiind legate de rate mai mari de mortalitate [45].

Alți biomarkeri derivați din celulele epiteliale alveolare de tip II în regenerare și din macrofagele alveolare (KL-6, YKL-40 și CCL17), sau markeri de autoimunitate (ANA pozitiv, tiroidită autoimună) au fost asociați cu progresia bolii, dar nu au fost validați [22].

În ciuda multitudinii de factori de prognostic al HP, nu se cunoaște semnificația și impactul clinic al acestora pentru un pacient individual.

Tratament

În prezent, nu există un consensus în ceea ce privește abordarea terapeutică a HP. Deoarece această PID are un caracter predominant inflamator, determinată de expunerea la un antigen, evitarea antigenului și terapia imunosupresoare reprezintă pilonul principal al tratamentului PH, în timp ce agenții antifibrotici prezintă rezultate promițătoare în fenotipul fibrotic progresiv al PH. O altă opțiune de tratament în caz de boală avansată este transplantul pulmonar.

După cum s-a afirmat anterior, identificarea și evitarea completă a antigenului, chiar dacă este destul de dificil de realizat, sunt esențiale pentru o evoluție favorabilă la pacienții cu HP. În special în mediul ocupațional, intervențiile unui igienist ar crește eficiența măsurilor de detectare a antigenului și de eliminare a acestuia din mediu.

Cele două tipuri de PH beneficiază de opțiuni de tratament ușor diferite, deși există puține dovezi care susțin această abordare terapeutică. Corticosteroizii sunt adesea medicamentele de elecție în PH non-fibrotică și, de obicei, schema de tratament constă în administrarea a 0,5 mg/kg/zi timp de 1-2 săptămâni, urmată de o scădere treptată până la o doză de menținere de 10 mg/zi. Există date care sugerează o ameliorare a funcției pulmonare în studiile ce urmăresc pacienții cu PH pe termen scurt, în timp ce tratamentul pe termen lung nu pare să prezinte vreun efect favorabil [46]. Atunci când este necesară utilizarea mai îndelungată a corticosteroizilor din cauza progresiei și/sau a recidivelor frecvente sau când evitarea antigenului nu este posibilă, agenții non-steroidieni, cum ar fi micofenolatul (MMF) și azatioprina (AZA), ar putea fi o opțiune de tratament optimă, cu mai puține efecte adverse în cazul terapiei combinate.

Pentru PH fibrotică, combinația cu AZA/MMF a fost asociată cu un risc de mortalitate similar cu cel al corticosteroizilor [47], în ciuda îmbunătățirii funcției pulmonare după 1 an, a mai puține evenimente adverse și a unei mai bune aderențe la tratamentul imunosupresor [48]. La pacienții cu PH fibrozantă

progresivă ar trebui luată în considerare terapia antifibrotică, în ciuda dovezilor limitate. În prezent, doar nintedanib a fost aprobat pentru utilizare în PH fibrozantă în mai multe țări [49], în timp ce pirfenidona a fost studiată doar în cohorte mici [50].

Prevenție

Evitarea expunerii la antigenul incriminat este esențială în prevenirea PH, acesta fiind motivul pentru care este importantă inspecția periodică a locului de muncă în vederea depistării potențialelor surse de antigeni. Deoarece majoritatea antigenelor sunt fie de origine bacteriană, fie fungică, utilizarea soluțiilor antimicrobiene și antifungice, precum și curățarea, îndepărtarea obiectelor deteriorate de acțiunea apei, dezinfectarea și sterilizarea echipamentelor, s-au dovedit a fi eficiente în reducerea încărcăturii de antigeni din mediu. Echipamentele de protecție personală, cum ar fi respiratoarele cu filtre de purificare a aerului și măștile, sunt capabile să limiteze inhalarea antigenelor, iar măștile de protecție anti-praf au o eficiență redusă în ceea ce privește protecția împotriva inhalării particulelor organice [22].

Declarație de conflict de interese: conflicte de interese nu se atestă.

Bibliografie:

1. Vasakova, M., Morell, F., Walsh, S., et al. *Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; 196(6): p. 680-689.
2. Campbell JM. *Acute symptoms following work with hay*. In: *BMJ*, 1932; 2: p. 1143-1144.
3. Nogueira, R., Melo, N., Novais, E.B.H., et al. *Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications*. In: *Pulmonology*, 2019; 25(2): p. 97-108.
4. Sullivan, A., Shrestha, P., Lanham, T., et al. *Bird Fancier's lung: An underdiagnosed etiology of dyspnea*. In: *Respir Med Case Rep*, 2020; 31: p. 101288.
5. Quirce, S., Vandenplas, O., Campo, P., et al. *Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper*. In: *Allergy*, 2016; 71(6): p. 765-79.
6. Raghu G, M, R.-J., J., R.C., et al. *Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; 202(3): p. e36-e69.
7. Selman M, Pardo A, King T E Jr. *Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2012; 186(4): p. 314-24.
8. Fernandez Perez, E.R., Travis, W.D., Lynch, D.A., et al. *Executive Summary: Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. In: *Chest*, 2021; 160(2): p. 595-615.
9. Morell, F., Villar, A., Ojanguren, I., et al. *Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges in Diagnosis and Management, Avoiding Surgical Lung Biopsy*. In: *Semin Respir Crit Care Med*, 2016; 37(3): p. 395-405.
10. Fernandez Perez, E.R., Swigris, J.J., Forssen, A.V., et al. *Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *Chest*, 2013; 144(5): p. 1644-1651.
11. Fernandez Perez ER, Kong AM, Raimundo K, et al. *Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis*. In: *Ann Am Thorac Soc*, 2018; 15: p. 460-469.

12. Karakatsani, A., Papakosta, D., Rapti, A., et al. *Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece*. In: *Respir Med*, 2009; 103(8): p. 1122-9.
13. Kornum JB, Christensen S, Grijota M, et al. *The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study*. In: *BMC Pulm Med* 2008; 8: p. 24.
14. Barber, C.M., Wiggans, R.E., Carder, M., et al. *Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015*. In: *Occup Environ Med*, 2017; 74(7): p. 528-530.
15. Rittig, A.H., Hilberg, O., Ibsen, R., et al. *Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study*. In: *ERJ Open Res*, 2019; 5(4).
16. Blanc, P.D., Annesi-Maesano, I., Balmes, J.R., et al. *The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2019; 199(11): p. 1312-1334.
17. Pereira, C.A., Gimenez, A., Kuranishi, L., et al. *Chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *J Asthma Allergy*, 2016; 9: p. 171-181.
18. Calaraș D. *Pneumonita de hipersensibilitate-între dovezi și incertitudini*. In: *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova*, 2019; 32(2): p. 231-239.
19. Fishwick, D. *New occupational and environmental causes of asthma and extrinsic allergic alveolitis*. In: *Clin Chest Med*, 2012; 33(4): p. 605-16.
20. Vandenplas, O. *Occupational asthma: etiologies and risk factors*. In: *Allergy Asthma Immunol Res*, 2011; 3(3): p. 157-67.
21. Lhoumeau Adrien, Pernet Julien, Georges Marjolaine, Devilliers Yann, Dalphin Jean Charles, Camus Philippe, Bonniaud Philippe *Hypersensitivity pneumonitis due to isocyanate exposure in an airbag "welder"*. In: *European Respiratory Review*, 2012; 21: p. 168-169.
22. Costabel, U., Miyazaki, Y., Pardo, A., et al. *Hypersensitivity pneumonitis*. In: *Nat Rev Dis Primers*, 2020; 6(1): p. 65.
23. Morell, F., Villar, A., Montero, M.A., et al. *Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study*. In: *Lancet Respir Med*, 2013; 1(9): p. 685-94.
24. Salisbury, M.L., Myers, J.L., Belloli, E.A., et al. *Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; 196(6): p. 690-699.
25. Petnak, T. and Moua, T. *Exposure assessment in hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review and proposed screening questionnaire*. In: *ERJ Open Res*, 2020; 6(3).
26. Johannson, K.A., Barnes, H., Bellanger, A.P., et al. *Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report*. In: *Ann Am Thorac Soc*, 2020; 17(12): p. 1501-1509.
27. Samson, M.H., Vestergaard, J.M., Knudsen, C.S., et al. *Serum levels of IgG antibodies against Aspergillus fumigatus and the risk of hypersensitivity pneumonitis and other interstitial lung diseases*. In: *Scand J Clin Lab Invest*, 2021; 81(6): p. 451-453.
28. Munoz, X., Sanchez-Ortiz, M., Torres, F., et al. *Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis*. In: *Eur Respir J*, 2014; 44(6): p. 1658-65.
29. Ishizuka, M., Miyazaki, Y., Tateishi, T., et al. *Validation of inhalation provocation test in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis and new prediction score*. In: *Ann Am Thorac Soc*, 2015; 12(2): p. 167-73.
30. Fernandez Perez, E.R., Koelsch, T.L., Leone, P.M., et al. *Clinical Decision-Making in Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnosis and Management*. In: *Semin Respir Crit Care Med*, 2020; 41(2): p. 214-228.
31. De Sadeleer, L.J., Hermans, F., De Dycker, E., et al. *Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study*. In: *Eur Respir J*, 2020; 55(4).
32. Hamblin, M., Prosch, H. and Vasakova, M. *Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis*. In: *Eur Respir Rev*, 2022; 31(163).
33. Chung, J.H., Montner, S.M., Adegunsoye, A., et al. *CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *Eur Radiol*, 2017; 27(12): p. 5127-5135.
34. Salisbury, M.L., Gross, B.H., Chughtai, A., et al. *Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis*. In: *Eur Respir J*, 2018; 52(2).
35. Chami, H.A., Diaz-Mendoza, J., Chua, A., et al. *Transbronchial Biopsy and Cryobiopsy in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease*. In: *Ann Am Thorac Soc*, 2021; 18(1): p. 148-161.
36. Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y., ed. *Pathology of hypersensitivity pneumonitis*. Clinical focus series, hypersensitivity pneumonitis, ed. Sharma OP. 2013, Jaypee Brothers Medical Publishers: New Delhi, India. 22-32.
37. Gaxiola, M., Buendia-Roldan, I., Mejia, M., et al. *Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: clinical features and survival*. In: *Respir Med*, 2011; 105(4): p. 608-14.
38. Murin, S., Bilello, K.S. and Matthay, R. *Other smoking-affected pulmonary diseases*. In: *Clin Chest Med*, 2000; 21(1): p. 121-37, ix.
39. Warren, C.P. *Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers*. In: *Thorax*, 1977; 32(5): p. 567-9.
40. Nishida, T., Kawate, E., Ishiguro, T., et al. *Antigen avoidance and outcome of nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis*. In: *ERJ Open Res*, 2022; 8(1).
41. Akashi, T., Takemura, T., Ando, N., et al. *Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia*. In: *Am J Clin Pathol*, 2009; 131(3): p. 405-15.
42. Salisbury, M.L., Gu, T., Murray, S., et al. *Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory*. In: *Chest*, 2019; 155(4): p. 699-711.
43. Chung, J.H., Zhan, X., Cao, M., et al. *Presence of Air Trapping and Mosaic Attenuation on Chest Computed Tomography Predicts Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis*. In: *Ann Am Thorac Soc*, 2017; 14(10): p. 1533-1538.
44. Oliveira, R.K.F., Ota-Arakaki, J.S., Gomes, P.S., et al. *Pulmonary haemodynamics and mortality in chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *Eur Respir J*, 2018; 51(6).
45. Ojanguren, I., Morell, F., Ramon, M.A., et al. *Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *Allergy*, 2019; 74(5): p. 944-952.
46. Cano-Jiménez E, Rubal D, Pérez de Llano LA, Mengual N, Castro-Añón O, Méndez L, et al. *Farmer's lung disease: analysis of 75 cases*. In: *Med Clin.*, 2017; 149: p. 429-35.
47. Adegunsoye, A., Oldham, J.M., Fernandez Perez, E.R., et al. *Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *ERJ Open Res*, 2017; 3(3).
48. Morisset J. *Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *Chest*, 2017; 151: p. 619-625.
49. Flaherty, K.R., Wells, A.U., Cottin, V., et al. *Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases*. In: *N Engl J Med*, 2019; 381(18): p. 1718-1727.
50. Shibata, S., Furusawa, H. and Inase, N. *Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: a real-life experience*. In: *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2018; 35(2): p. 139-142.