



# İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI GÜNLERİ

**KKTC**

**24-26 Kasım 2023**

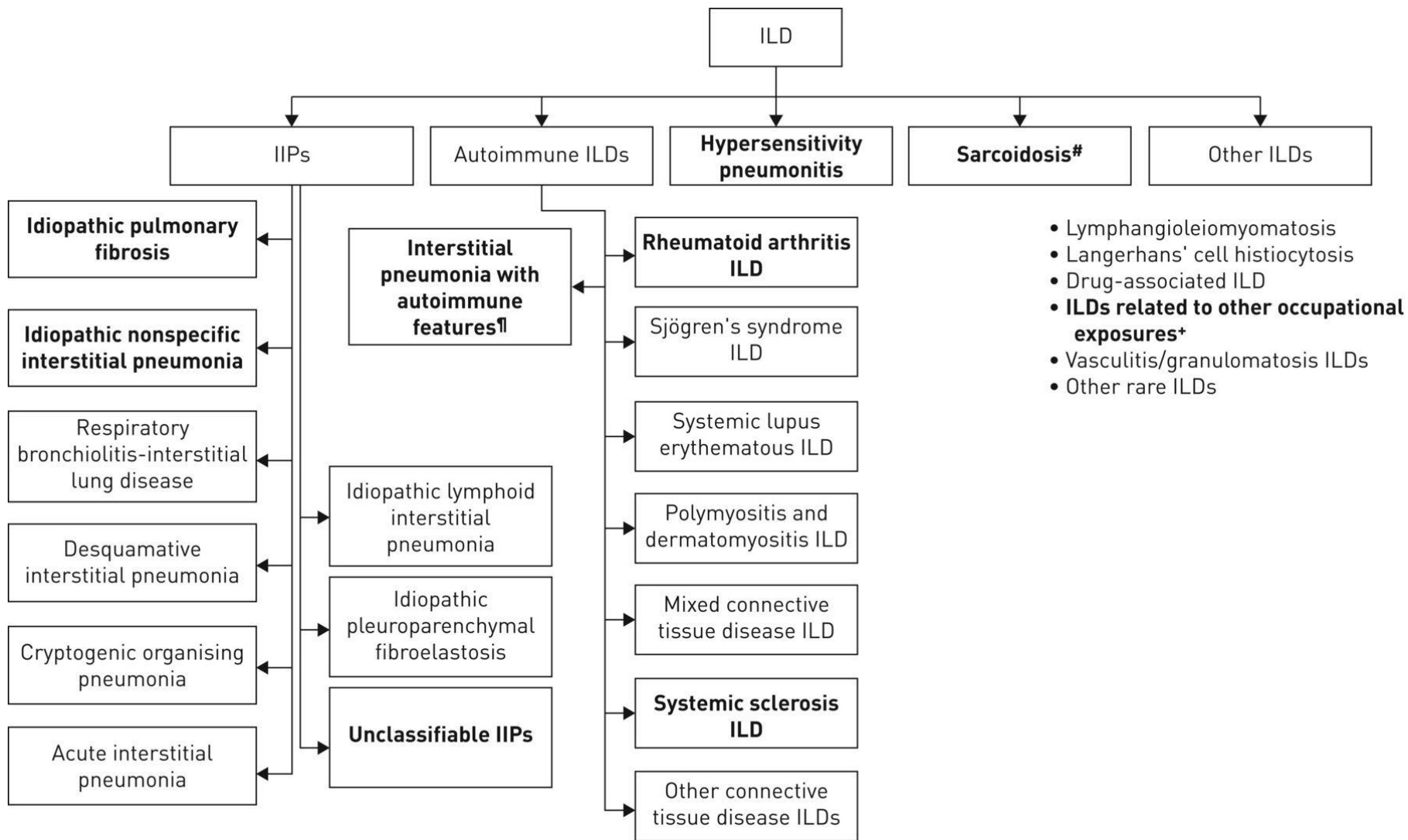
## Hipersensitivite Pnömonisi

*Dr. Ceyda Anar*

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

# Hipersensitivite pn6monisi; tanım

- Ekstresek allerjik alveolit
- Hipersensitivite pn6monisi (HP) tanımlanmış veya tanımlanmamış antijen maruziyetinden sonra duyarlanmış kişilerde immun aracılıklı ortaya çıkan bir interstisyel akciğer hastalığıdır.
- Hastalığın kliniği ve seyri, inhale edilen antijene, yoğunluğuna, maruziyet süresine ve immünolojik yanıtı göre çok değişkenlik gösterir.



- HP insidansı yüzbinde 0.3-0.9
- Çiftçilerde çiftçi akciğeri prevelansı % 1-19
- Güvercin besleyicilerinde HP prevelansı % 6-20
- HP insidansının düşük olması yeterince tanı konulmamasıyla ilişkilendirilebilir.

# AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

## Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Christopher J. Ryerson, Jeffrey L. Myers, Michael Kreuter, Martina Vasakova, Elena Bargagli, Jonathan H. Chung, Bridget F. Collins, Elisabeth Bendstrup, Hassan A. Chami, Abigail T. Chua, Tamera J. Corte, Jean-Charles Dalphin<sup>†</sup>, Sonye K. Danoff, Javier Diaz-Mendoza, Abhijit Duggal, Ryoko Egashira, Thomas Ewing, Mridu Gulati, Yoshikazu Inoue, Alex R. Jenkins, Kerri A. Johannson, Takeshi Johkoh, Maximiliano Tamae-Kakazu, Masanori Kitaichi, Shandra L. Knight, Dirk Koschel, David J. Lederer, Yolanda Mageto, Lisa A. Maier, Carlos Matiz, Ferran Morell, Andrew G. Nicholson, Setu Patolia, Carlos A. Pereira, Elisabetta A. Renzoni, Margaret L. Salisbury, Moises Selman, Simon L. F. Walsh, Wim A. Wuyts, and Kevin C. Wilson; on behalf of the American Thoracic Society, Japanese Respiratory Society, and Asociación Latinoamericana de Tórax

*This guideline is dedicated to the memory of Prof. Jean-Charles Dalphin<sup>†</sup> (June 2, 1956–October 17, 2019)*

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY, JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY, AND ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX MAY 2020

[ Diffuse Lung Disease Guidelines and Consensus Statements ]



## Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis CHEST Guideline and Expert Panel Report

Check for updates

Evans R. Fernández Pérez, MD, FCCP; William D. Travis, MD, FCCP; David A. Lynch, MB, BCh; Kevin K. Brown, MD, FCCP; Kerri A. Johannson, MD, MPH; Moisés Selman, MD; Jay H. Ryu, MD, FCCP; Athol U. Wells, MD; Yuh-Chin Tony Huang, MD, MHS, FCCP; Carlos A. C. Pereira, MD, FCCP; Mary-Beth Scholand, MD, FCCP; Ana Villar, MD, PhD; Naohiko Inase, MD, PhD; Richard B. Evans, MD, MPH, FCCP; Stephen A. Mette, MD, FCCP; and Lindsay Frazer-Green, PhD



# Sınıflama

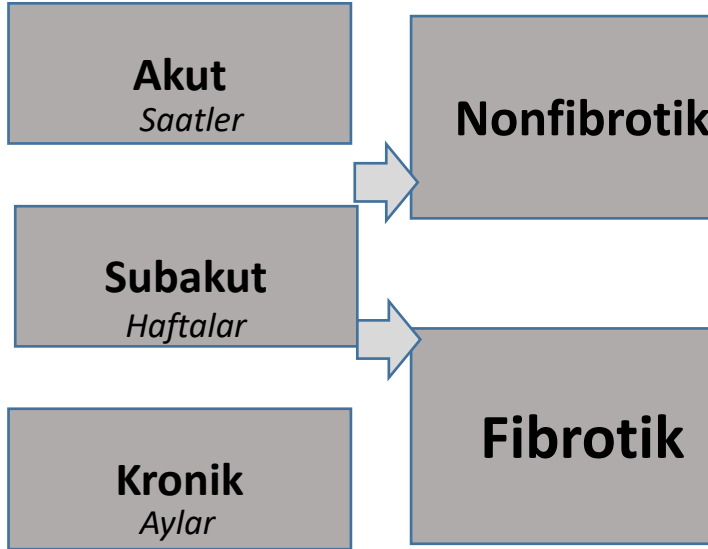


TABLE 1 Factors associated with mortality in patients with HP

Intrinsic factors	Older age
	Male sex
	Genetic predisposition
Exposures	Unidentifiable inciting antigen
	Duration of exposure to inciting antigen
	History of smoking
Physiology	Low FVC
	Low $D_{LCO}$
	Decline in FVC
	Lower BAL lymphocytosis
Radiology	Presence of fibrosis on HRCT
	Extent of fibrosis on HRCT
	UIP pattern on HRCT
Histology	UIP pattern
	Fibrotic NSIP pattern

**Fibrozisin varlığı  
prognozu  
belirleyen primer  
faktör**

# Fibrotik HP, nonfibrotik HP' ye göre;

- Daha yaşlı
- Daha çok sigara içen
- Tetikleyici ajanı tanımlanamamış
- Vital kapasite (FVC) daha düşük
- Difüzyon kapasitesi daha düşük
- BAL'da lenfosit daha düşük
- Daha kötü prognoz

# Patofizyoloji

- HP akciğer parankimini ve küçük havayollarını etkiler.
- Hastalığın patogenezi tam anlaşılamamıştır.
- Two hit hipotezi: tetikleyici faktörler (antijenler)+ destekleyici faktörler (genetik predispozisyon ve bazı çevresel faktörler)
- HP' hastalarının serumlarında yüksek titrelerde antijen spesifik IgG saptanır.  
(Humoral immun yanıt)
- HP'de T hücreli immun yanıt artışı ve T lenfositik alveolit görülür.  
(Hücreli immun yanıt)



- Antijen alveolar makrofajlarca yutulur,  $CD_4$  ve  $CD_8$  T lenfositlerce aktive edilir ve  $Th_1, Th_2$  sitokinleri salgılanır.
- BAL'da predominant hücre  **$CD_8$  T hücrelerdir.**
- Epiteloid hücrelerden oluşan **nonkazeifiye granulom** yapımı olur.
- İlerleyici hastalıkta progresif fibrozis ve bronşiyolitis obliterans gelişebilir.
- Progresif fibroze gidişe neden olan immun mekanizmalar az biliniyor.

**Table 2.** A taxonomy of causes of hypersensitivity pneumonitis based on ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guidelines [3\*\*], with examples of implicated agents and exposures

Causative group	Examples of agents implicated	Examples of diseases
<b>Organic particulates</b>		
Microbial (e.g. fungal, yeasts, bacterial and protozoan)	Candida spp. Aspergillus spp. Pseudomonas spp. Thermophilic actinomyces spp.	Humidifier lung Suberosis Malt-workers' lung Farmers' lung
Animal protein	Avian droppings, serum Avian feathers Sitophilus granaries (weevil)	Bird fanciers' lung Feather duvet lung Wheat weevil lung
Plant protein	Wood (e.g. cedar, pine and mahogany) Soy flour	Woodworkers' lung Soya dust alveolitis
<b>Inorganic particulates</b>		
Chemical compounds	Isocyanates (e.g. MDI and TDI) Acid anhydrides Copper sulphate	Chemical worker's lung Epoxy resin lung Vineyard sprayers' lung
Pharmaceutical agents	Penicillins Methotrexate Alpha-interferon Pravastatin	Drug-induced hypersensitivity pneumonitis
Metals	Zinc (tungsten and alloys) Cobalt Zirconium	Metal workers' alveolitis Giant cell pneumonitis Zirconium alveolitis

# Klinik Değerlendirme

- Semptomlar efor dispnesi, öksürük ve göğüste sıkışma
- Zaman zaman konstitusyonel semptomlar
- Fizik muayenede  
inspiratuar squak, bibaziler raller,  
hırıltı, siyanoz
- Klinik tablo  
akut (yani saatler ila günler)  
subakut (yani günler ila haftalar)  
kronik (yani haftalar ila aylar)

# HP'de 3 önemli nokta

- 1. Maruziyetin tanımlanması
- 2. HRCT'de tipik HP paterni
- 3. BAL' da lenfositoz

# Maruziyetin Değerlendirilmesi

**Table 1.** Aggregate judgment of 20 independent expert raters on clinical applicability of exposure assessment tools

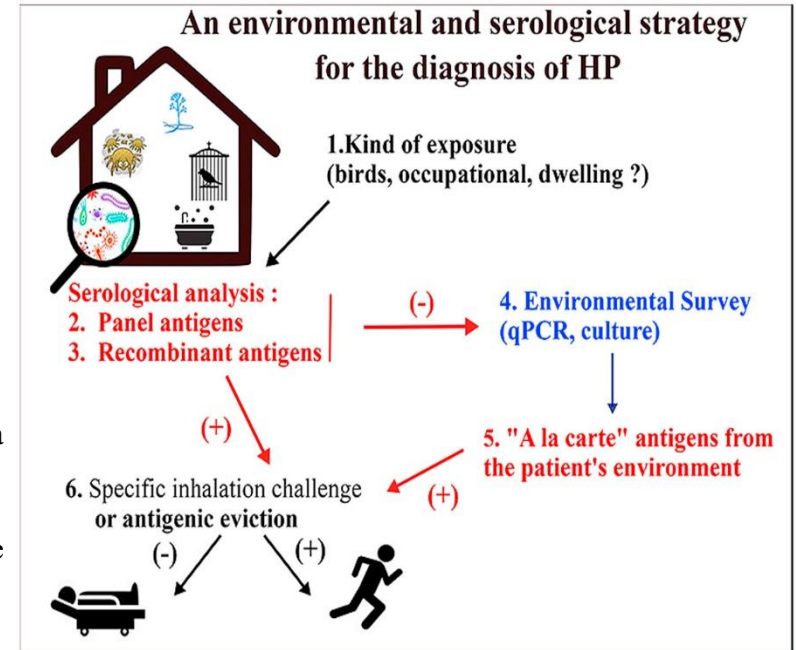
	Test Performance	Feasibility	Clinical Utility	Comments
History	++	+++	++	Fundamental to clinical assessment
Questionnaire	++	++	++	Should be locally adapted and validated
Improvement with antigen avoidance	++	++	++	May be informative in cases with a component of nonfibrotic HP
Environmental assessment	++	+	++	Limitations in availability of experts and sampling interpretation
Specific inhalational challenge	++	-	+	Limited role, requires experienced research laboratories
Serum specific IgG	+	++	+	Marker of antigen exposure and sensitization
Lymphocyte proliferation test	+	-	+	Limited role, needs more validation
Multidisciplinary assessment	++	++	++	Warrants further evaluation

## İnhalasyon challenge (SIC)

- Sadece histopatolojik olarak tanı koyulamayan tanısı şüpheli hastalarda yapılabilir.
- Pozitif test: antijen inhalasyonundan sonra öksürük, dispne, ateş, FVC'de düşme, SaO<sub>2</sub>'de düşme
- Standardizasyonu yok.
- Ciddi reaksiyon riski var.
- Seçilmiş hastalara, uzman merkez ve deneyimli kişiler dışında yapılmamalıdır.

## Presibitan antikorlar

- Antijenlere karşı oluşan IgG antikorlarıdır.
- Maruziyeti gösterir, hastalığı göstermez.
- Hasta olmayan çiftçilerin %40'ında pozitif.
- **Pozitif test, klinik uyumluysa, HP tanısını destekler.**
- **Negatif olması HP tanısını dışlatmaz.**



Respiratory Medicine 150 (2019) 101–10

# Radyolojik Değerlendirme



**a) Bronchiolocentric inflammation**

The diagram shows a bronchiole with a thickened wall and a central lumen. The surrounding lung tissue is filled with purple inflammatory cells. Below the diagram is a CT scan showing centrilobular ground-glass nodules.

Centrilobular ground-glass nodules

**b) Narrowing of small airways**

The diagram shows a bronchiole with a thickened wall and a central lumen. The surrounding lung tissue is filled with purple inflammatory cells. Below the diagram is a CT scan showing air-trapping, indicated by asterisks.

Air-trapping

**c) Interstitial inflammation**

The diagram shows a bronchiole with a thickened wall and a central lumen. The surrounding lung tissue is filled with purple inflammatory cells. Below the diagram is a CT scan showing ground glass opacities.

Windows'u Etkinleştir  
Ground glass tkinleştirmek için Ay

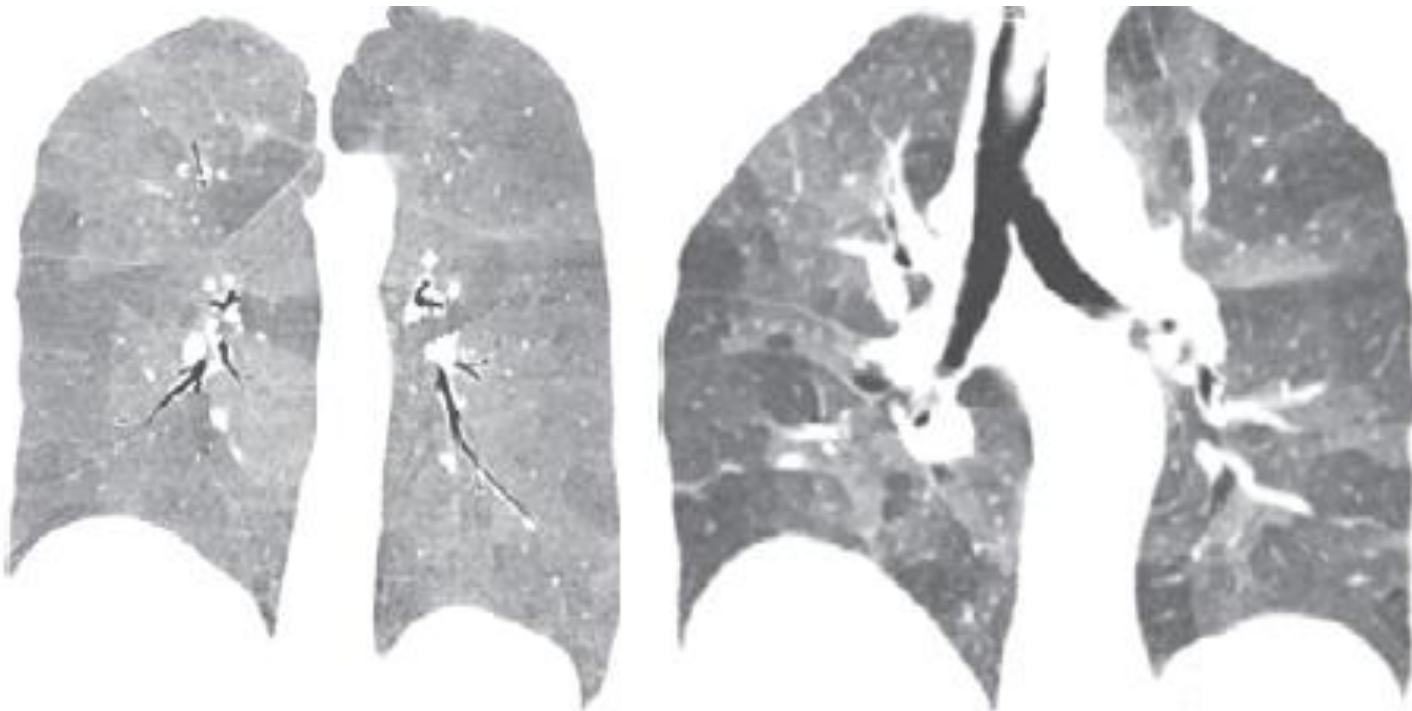
## Nonfibrotik HP: Sentrilobuler noduller



## Nonfibrotik HP

Inspiratuar faz: mozaik atenuasyon

Expiratuar faz: hava hapsi





# Fibrotik olmayan HP'de YÇBT bulguları

YÇBT paterni	Tipik HP	HP ile uyumlu	Belirsiz HP
<b>Tamm</b>	1. Parankimal infiltrasyon bulgularından en az biri 2. Küçük hava yolu hastalığı bulgularından en az biri, (Her ikisi de diffüz dağılımlı)	Nonspesifik patern	N/A
<b>Radyolojik bulgular</b>	Parankimal infiltrasyon: • GGO • Mozaik atenüasyon Küçük hava yolu hastalığı: • Sentrilobuler nodül • Hava hapsi Lezyonların dağılımı: • Kraniokaudal: Diffüz • Aksiyal: Diffüz	Parankimal anormallikler: • Uniform ve ince GGO • Havaboşluğu konsolidasyon • Kistik lezyonlar Lezyonların dağılımı: • Kraniokaudal: Diffüz (varyant: alt lob ağırlıklı tutulum) • Aksiyal: Diffüz (varyant: peribronkovasküler)	N/A

# Fibrotik HP

- **Fibrozis bulguları:**

İnterlobuler septal kalınlaşma

Traksiyon bronşektazileri

Balpeteği

- **HP lehine bulgular:**

**Üst-orta zon tutulumu**

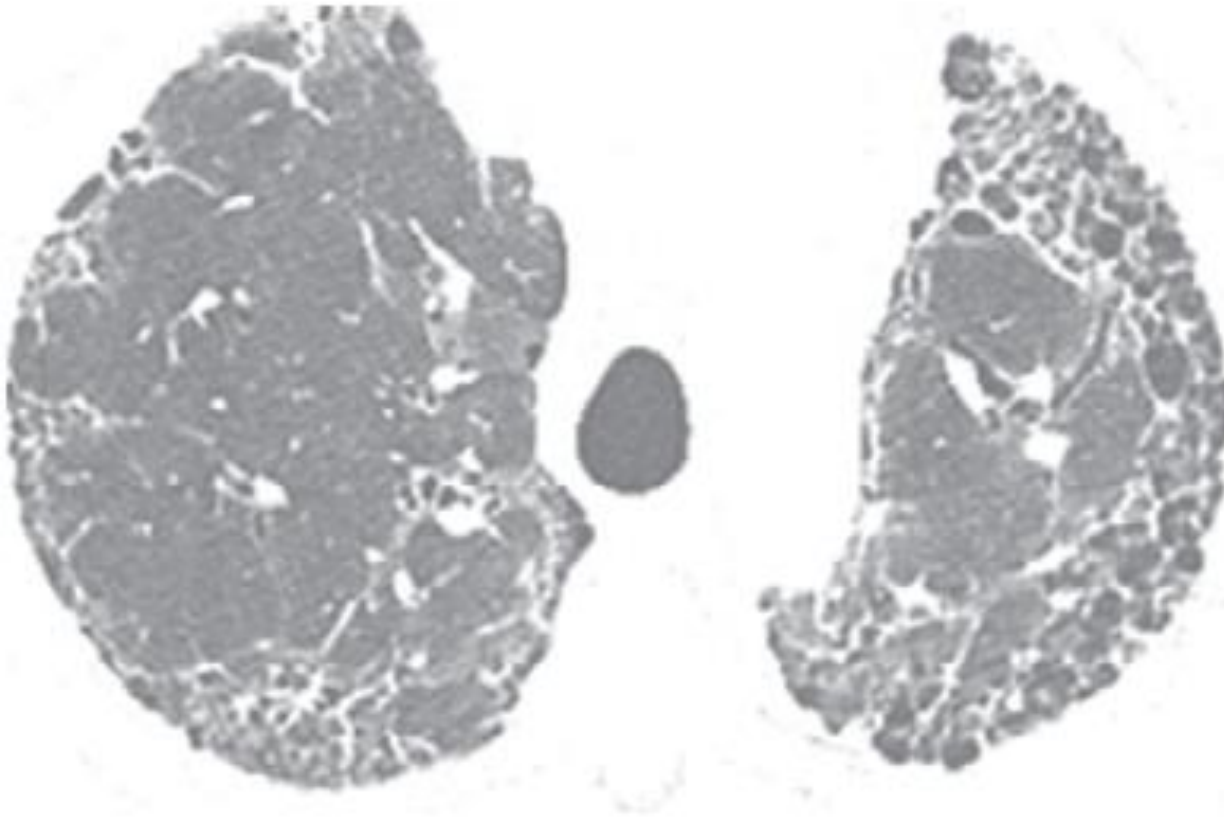
Buzlu cam, sentrilobuler noduller, mozaik perfüzyon

## Fibrotik HP

Kaba retikulasyon ve minimal balpeteği: random axial dağılım



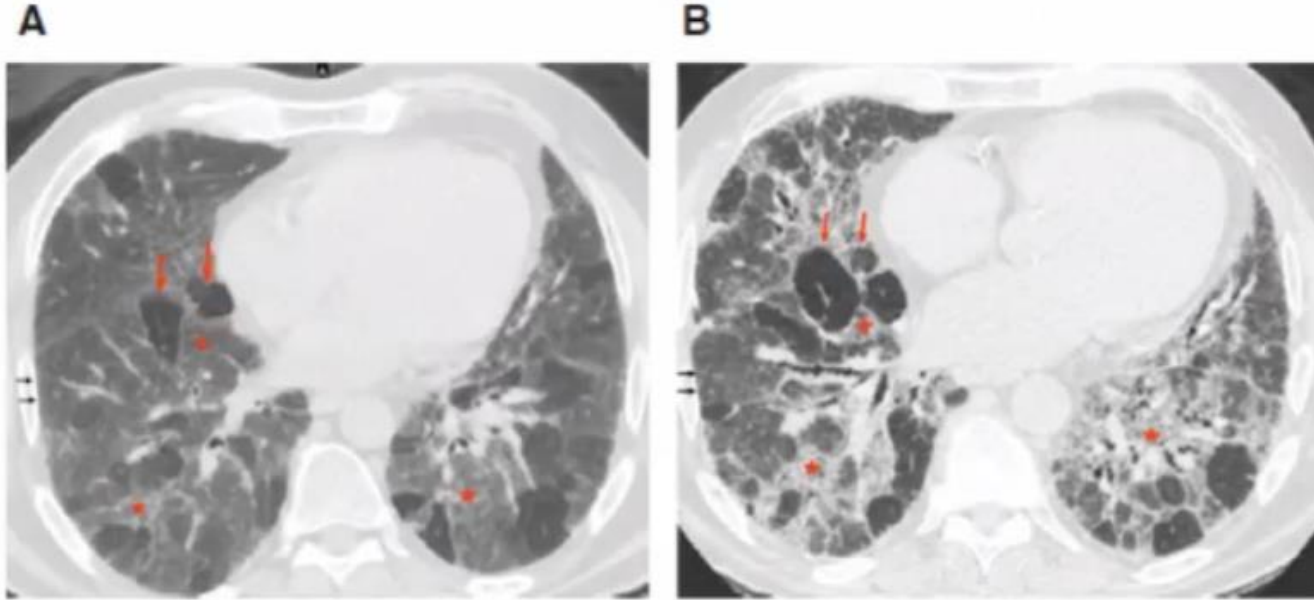
## Fibrotik HP; üst zon baskın



Fibrotik HP; santral bronkovaskuler baskın



# Fibrotik HP, Headcheese sign paterni



A: İspiratuar B: Ekspiratuar  
Kırmızı yıldız: buzlu cam  
Kırmızı ok: hiperlüsen alan  
Siyah ok: normal AC

# Fibrotik HP'de YÇBT bulguları

YÇBT paterni	Tipik HP	HP ile uyumlu	Belirsiz HP
<b>Tanım</b>	a. Fibrozis b. Küçük hava yolu hastalığı bulgularından en az birinin varlığı	Değişken fibrozise küçük hava yolu hastalığı bulguları eşlik eder	“Tipik” ve “HP ile uyumlu” bulgularının olmaması
<b>Radyolojik bulgular</b>	1. Fibroziste bulgular: İrregüler lineer opasiteler, retikülasyon, traksiyon bronşektazisi, balpeteği (minimal) 2. Fibrozis dağılımı: - Rastgele - Orta zon baskın veya - Alt zon rölatif korunmuş 3. Küçük hava yolu hastalığı: - Sentrilobuler nodül ve/veya GGO'lar - Mozaik atenüasyon, üç yoğunluklu patern ve/veya hava hapsi (sıklıkla lobüler)	1. Değişken fibrozis paterni: -UIP: Bazal,subplevral balpeteği ± traksiyon bronşektazisi [2018 IPF kılavuzu (20)] -Fibrozis ile birlikte geniş GGO'lar 2. Fibrozisin değişken dağılımı: Peribronkovasküler, subplevral, üst zon 3. Küçük hava yolu hastalığı: - Sentrilobuler nodül veya - üç yoğunluklu patern ve/veya hava hapsi	Sadece paternlerin olması (HP'yi düşündüren diğer bulguların olmaması) - UIP - Olası UIP - Belirsiz UIP - Fibrotik NSİP - OP-benzeri - Belirsiz YÇBT paterni

# Solunum Fonksiyon Testleri

## Arter Kan Gazları

- SFT: restriktif patern
- Düşük akciğer volümleri
- Azalmış DLCO
- Havayolu obstruksiyonu da görülebilir.
- AKG: hipoksemi, artmış alveoloarteryel gradient
- Çiftçi akciğerinde astım riski artmıştır.



# Bronkoalveolar lavaj (BAL)

- BAL lenfositik alveoliti göstermede çok duyarlı
- HP'li hastalarda BAL lenfositoz  $> \% 20$
- HP'yi ayırtetmede threshold lenfosit :  $\% 30$
- BAL 'da **CD<sub>8</sub> T hücreleri artar**
- Düşük CD<sub>4</sub>/ CD<sub>8</sub> oranı duyarlı ve özgül değil.

# Histopatolojik tanı

- **Transbronşiyal biyopsi**

Tanı oranı : ~ %50

Küçük parça,yetersiz tanı

- **Transbronşiyal kriyobiopsi**

Tanı oranı: ~ %91

TBB'den daha büyük parça

Operasyonel mortalite cerrahi biyopsiden düşük

Kanama riski daha yüksek

- **Açık akciğer biyopsisi**

Tanı oranı: ~ %96

Tanısız kalan hastalarda yapılmalı

2 veya 3 lobdan , doku 2-4 cm, derinliği en az 1-2 cm

# Histopatoloji

## Nonfibrotik HP

- Bronşiolosentrik dağılımlı selüler interstisyel pnömoni
- Selüler bronşiyolit
- Granülomatöz inflamasyon
- Alternatif tanı düşündüren bulguların olmaması

## Fibrotik HP

- Subplevral ve sentriasiner fibrozis
- **Fibroblast odakları**
- Balpeteği

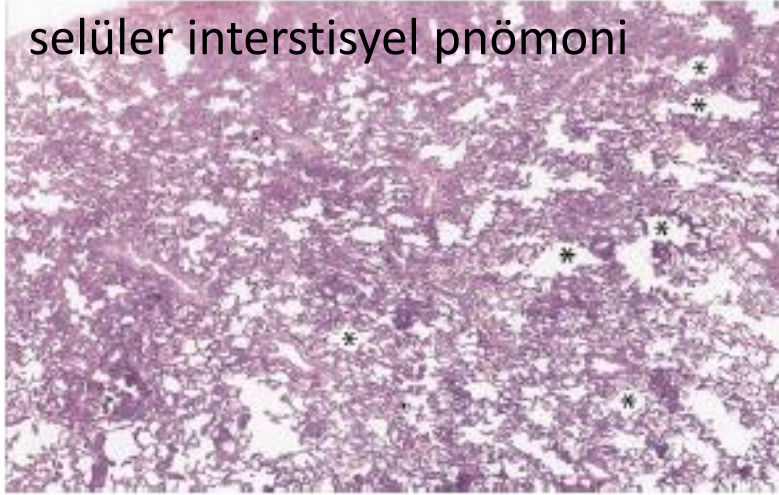
## **Kronik HP'i IPF'den ayırmaya yardımcı bulgular:**

- Sentrilobuler fibrozis/inflamasyon
- Köprü fibrozis: bronşioelleri birbiriyle ve plevral/septal alanlarla bağlayan fibrotik ağ
- Belirgin lenfoid plasmositik infiltratlar
- Küçük **granülomlar** /dev hücreler
- HP'de tüm patolojik bulgular küçük havayoları etrafında olur,
- IPF'e bağlı UIP'de ise havayollarının korunduğu fibrozis görülür.

# Histopatoloji

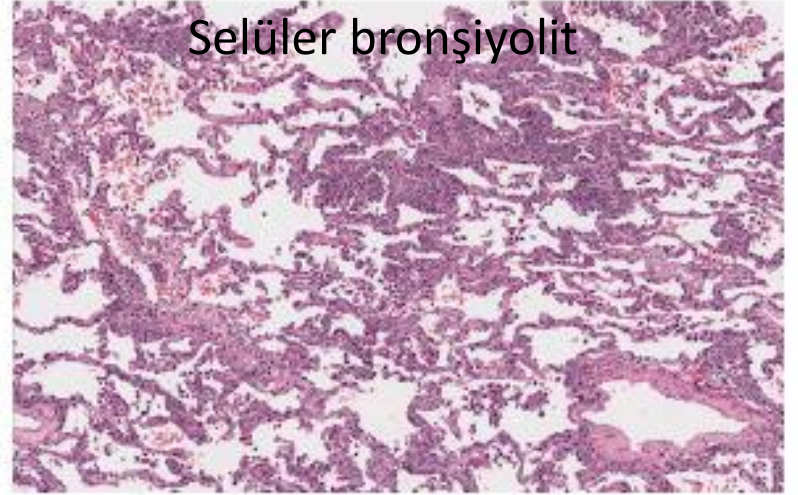
**A**

selüler interstisyel pnömoni



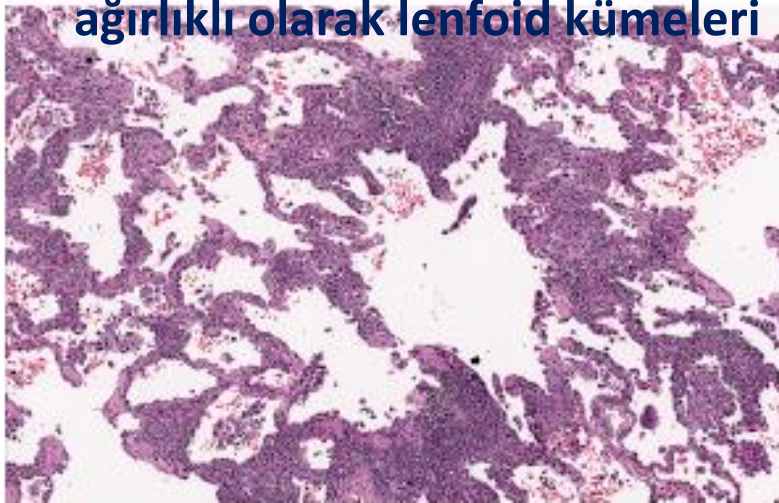
**B**

Selüler bronşiyolit

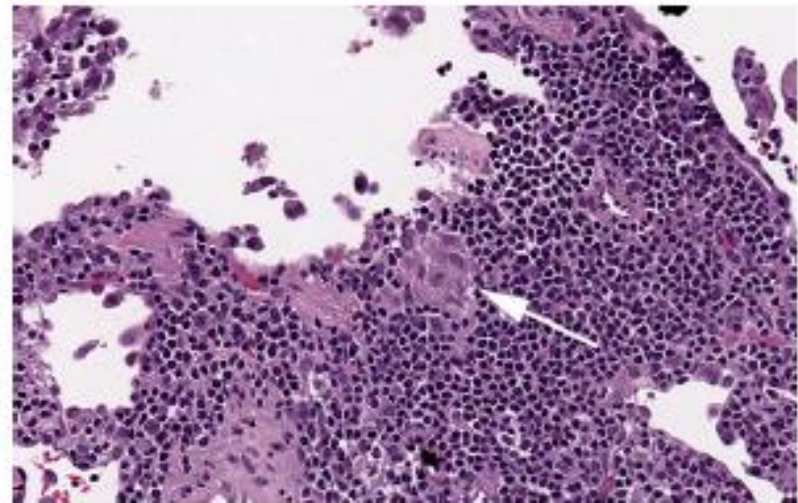


**C**

peribronchiolar interstisium,  
ağırlıklı olarak lenfoid kümeleri



**D**



# Histopatoloji; Nonfibrotik HP

Kesin HP	Olası HP (probabl)	İndeterminate (belirsiz) HP
<p>(Aşağıdaki üç grup patolojik özelliklerinden en az birinin olması)</p> <p><b>1. Sellüler İP</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bronşiyolosentrik</li><li>- Sellüler NSİP-like pattern</li><li>- Lenfosit ağırlıklı</li></ul> <p><b>2. Sellüler bronşiyolitis</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Lenfosit ağırlıklı</li><li>- ± Organize pnömoni(masson cisimciği)</li><li>- ± terminal bronşiyollerde makrofaj</li></ul> <p><b>3. Nonnekrotizan granulom</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- -Gevşek epiteloid hücre kümeleri ve/ veya multinükleer dev hücreler ± intrasitoplazmik inklüzyonlar –</li><li>- Peribronşiyoler interstisyum, terminal bronşiyoller ve/veya masson cisimcikleri</li></ul> <p><b>Ve Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- - Plasma hc &gt; lenfosit</li><li>- - Ekstensiv lenfoid hiperplazi –</li><li>- Ekstensiv sarkoid granulomu ve/veya nekrotizan granulom</li><li>- - Aspire edilmiş partikül varlığı</li></ul>	<p>Birinci sütundan 1 ve 2. özelliklerden her ikisinin olması</p> <p><b>1. Sellüler İP</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bronşiyolosentrik</li><li>- Sellüler NSİP-like pattern</li><li>- Lenfosit ağırlıklı</li></ul> <p><b>2. Sellüler bronşiyolitis</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Lenfosit ağırlıklı</li><li>- ± Organize pnömoni (masson cisimciği)</li><li>- - ± terminal bronşiyollerde makrofaj</li></ul> <p><b>Ve Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</b></p>	<p>Aşağıdaki özelliklerden en az birinin olması • Birinci sütundan 1 veya 2 • Seçilmiş İIP paterni</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sellüler NSİP patern</li><li>- - OP paterni</li><li>- Peribronşiyoler metaplazi</li><li>- Ve Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</li></ul>



# Histopatoloji; Fibrotik HP

Kesin HP	Olası HP (probabl)	Belirsiz HP
<p>Tipik özellikler; 1 veya 2 ve 3'ün varlığı</p> <p><b>1. Kronik fibrotik IP</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yapısal distorsiyon, fibroblastik fokus ± subplevral balpeteği</li><li>• Fibrotik NSİP-like pattern</li></ul> <p><b>2. Peribronşial fibrozis</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ± Peribronşioler metaplazi</li><li>• ± Bidge fibrozis</li></ul> <p><b>3. Non nekrotizan granülom</b></p> <p>± Selluler IP ± OP pattern ± Selluler bronşiyolitis Ve Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>	<p>Aşağıdaki özelliklerden ikisinin olması:</p> <p><b>1. Kronik fibrotik IP</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yapısal distorsiyon, fibroblastik fokus ± subplevral balpeteği</li><li>• Fibrotik NSİP-like pattern</li></ul> <p><b>2. Peribronşial fibrozis</b></p> <p>± Peribronşioler metaplazi ± Bidge fibrozis ± Selluler IP ± OP pattern ± Selluler bronşiyolitis Ve Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>	<p>Aşağıdaki özelliklerden birinin olması:</p> <p><b>1. Kronik fibrotik IP</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yapısal distorsiyon, - fibroblastik fokus ± subplevral balpeteği</li><li>• Fibrotik NSİP-like pattern</li></ul> <p>± Selluler IP ± OP pattern ± Selluler bronşiyolitis Ve Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>

# Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults

## An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

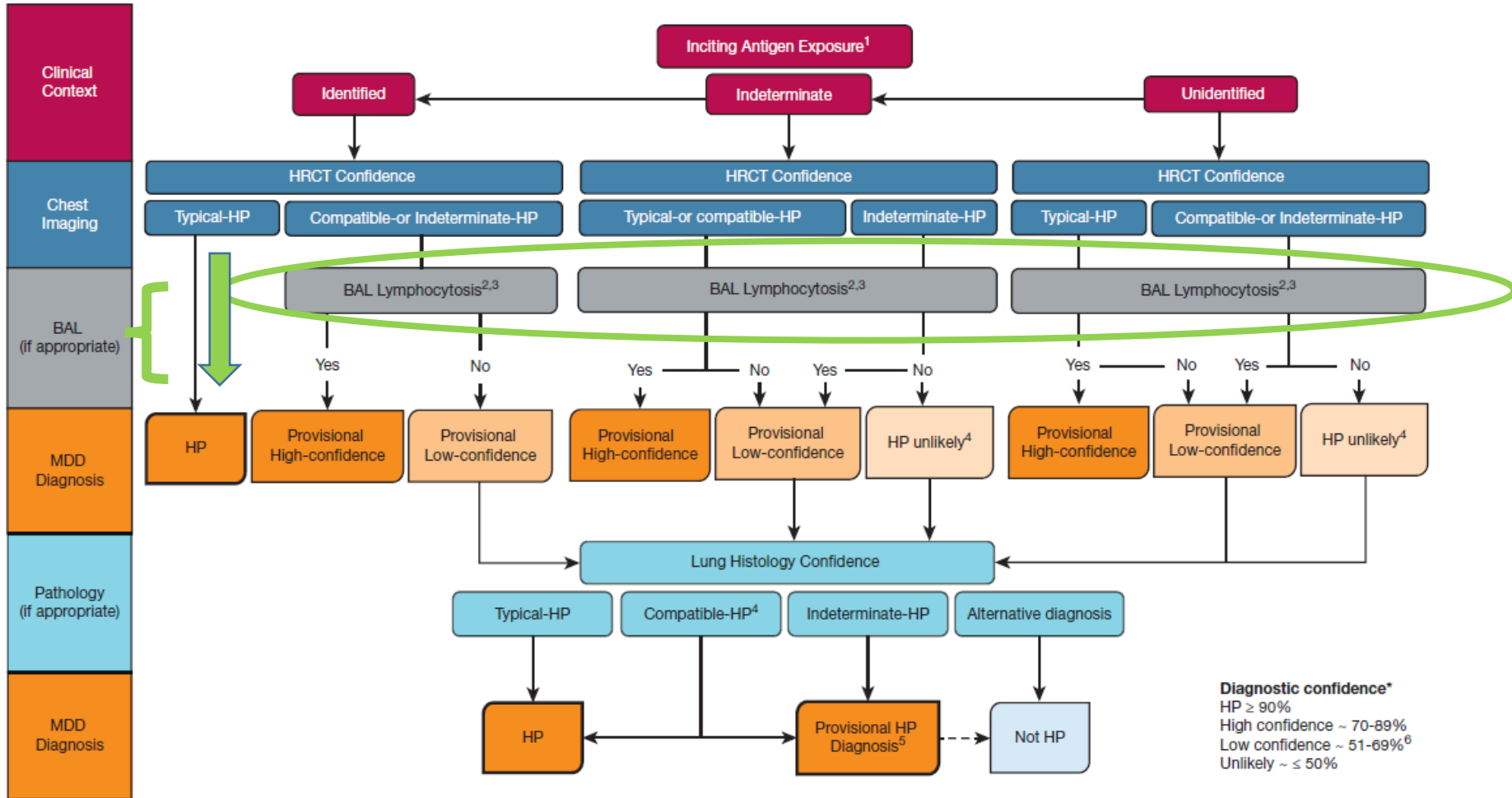
	HRCT					
	Typical for HP		Compatible with HP		Indeterminate for HP	
History of exposure and/or serum IgG testing	Exposure +	Exposure -	Exposure +	Exposure -	Exposure +	Exposure -
No BAL or BAL without lymphocytosis <u>and</u> either no histopathology or indeterminate histopathology	Moderate confidence	Low confidence	Low confidence	Not excluded	Not excluded	Not Excluded
BAL lymphocytosis without histopathology sampling	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence	Low confidence	Not excluded
BAL lymphocytosis with indeterminate histopathology	Definite	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence	Not excluded
Probable HP histopathology	Definite	High confidence	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence
Typical HP histopathology	Definite	Definite	Definite	Definite	Definite	High confidence*



## Executive Summary

Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis:  
CHEST Guideline and Expert Panel Report

Check for updates



HP tanısının hasta merkezli bir yaklaşım kullanması gerektiğini ve BAL ve/veya akciğer biyopsisini düşünmeden önce tanısal güven oluşturmak için çevresel ve mesleki maruziyet öyküsünü ve BT modelini içeren multidisipliner bir değerlendirmeyi içermesi gerektiğini önermektedir.

# Tanı

1-Antijen maruziyetinin kanıtı

*(Anketli veya anketsiz klinik öykü, potansiyel antijenlere karşı serum IgG)*

2-HP ile uyumlu radyolojik paternler

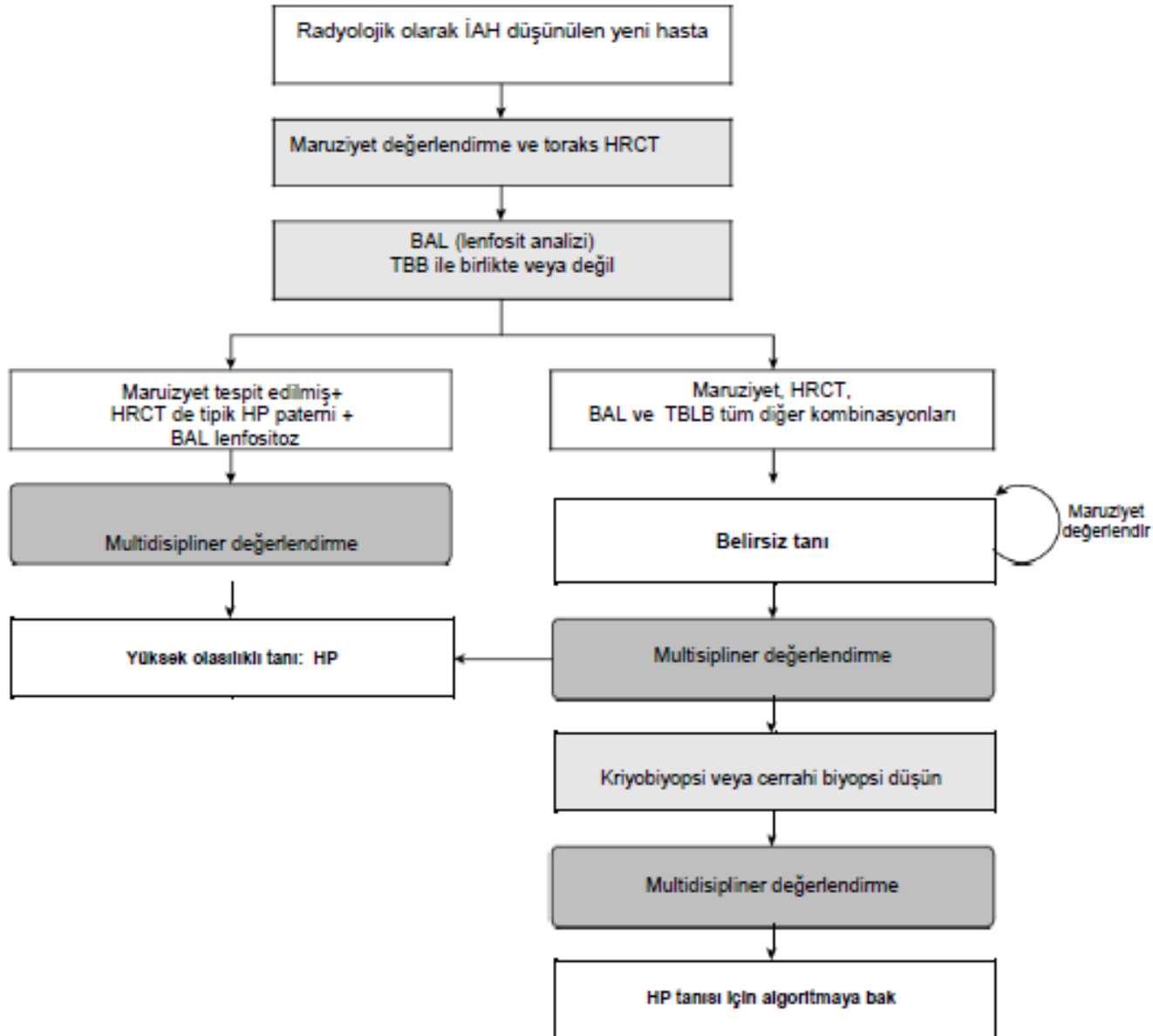
3-BAL'da lenfositoz (>%30)

4-HP ile uyumlu histopatolojik paternler

Likelihood	Criteria	Next Step in Diagnosis
Confident	1,2,3 or 1,2	Lung biopsy not needed in most cases

# Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults

An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline



- **Soru 1:** Yeni saptanan IAH olan ve ayırıcı tanıda HP'nin bulunduğu hastalarda, işyeri, ev veya ziyaret edilen yerlerdeki maruziyeti sorgulamak için anket kullanılmalı mıdır?
- *Fibrotik ve nonfibrotik HP' de net bir öneri olmamakla birlikte, bir anketin geliştirilmesi ve validasyonu önerilir.*
- **Soru 2:** Yeni saptanan IAH olan ve ayırıcı tanıda HP'nin bulunduğu, maruziyet öyküsü olan veya olmayan hastalarda, spesifik IgG antikor testi yapılmalı mıdır?
- *Fibrotik ve nonfibrotik HP' de potansiyel antijene karşı spesifik IgG antikor testi önerilir. (ATS)*
- **HP'den şüphelenilen hastalar için, HP tanısını desteklemek için antijene özgü inhalasyon yükleme testi / lenfosit proliferasyon testi yapmamanızı öneririz. (CHEST)**

- **Soru 3:** Radyolojik olarak yeni saptanan İAH olan, ayırıcı tanıda HP düşünülen hastalarda BAL; lenfosit analizi yapılmalı mıdır?
- *Fibrotik ve nonfibrotik HP' de BAL, lenfosit analizi yapılması önerilir. (ATS)*
- *HP'den şüphelenilen, uygun klinik ve antijen maruz kalma öyküsü ve HP için tipik bir HRCT paterni olan hastalar için, HP tanısını doğrulamak için rutin olarak BAL sıvı analizini kullanmamanızı öneririz. (CHEST)*
- **Soru 4:** Radyolojik olarak yeni saptanan İAH olan, ayırıcı tanıda HP düşünülen hastalarda transbronşiyal forseps biyopsi (TBBx) yapılması önerilir mi?
- *Nonfibrotik HP' de TBBx önerilir (çok düşük öneri). Fibrotik HP' de TBBx lehine veya aleyhine öneride bulunulmamıştır.*

- **Soru 5:** Radyolojik olarak yeni saptanan İAH olan, ayırıcı tanıda HP düşünülen hastalarda transbronşiyal kriyobiyopsi yapılması önerilir mi?
- *Nonfibrotik HP' de transbronşiyal kriyobiyopsi konusunda net öneride bulunulmamıştır.*  
*Fibrotik HP' de transbronşiyal kriyobiyopsi yapılması önerilir (çok düşük öneri).*
- **Soru 6:** Radyolojik olarak yeni saptanan İAH olan, ayırıcı tanıda HP düşünülen hastalarda tanısal cerrahi akciğer biyopsisi yapılması önerilir mi?
- *Nonfibrotik ve Fibrotik HP' de alternatif tanı yöntemleri ile tanı konulamadığında cerrahi akciğer biyopsisi yapılması önerilir. (çok düşük öneri).*

## Sonuç (Tanı)

- Radyolojik olarak İAH saptanan hastalarda klinisyen semptomların başlangıcı ile ilgili olabilecek çevresel ve mesleksi maruziyetin ayrıntılı sorgulandığı anketler ile anamnez alınmalıdır.
- Potansiyel antikora karşı serum Ig G antikoru, HP'ye neden olan tetikleyici ajanı belirlemede yardımcı olabilir.
- BAL'da lenfosit hücre analizi ( $\pm$ TBBx) ile YRBT bulguları birleştirildiğinde kesin tanı konulmaz ise TBBx, kriyobiyopsi ya da cerrahi biyopsi kararı **multidisipliner yaklaşımla** alınmalıdır.

# Tedavi

## Non farmakolojik

- Antijenden Kaçınma
- Sigaranın Bırakılması
- Aşılama
- Pulmoner rehabilitasyon
- Tamamlayıcı Oksijen Tedavisi
- Semptom temelli palyatif bakım
- Akciğer transplantasyonu

## Farmakolojik

- Kortikosteroid Tedavi
- İmmünsupresan Tedavi
- Antifibrotik Tedavi



# Farmakolojik Tedavi

## Patient with Hypersensitivity Pneumonitis

Is there potential for rapidly reversible disease?

Major considerations for short-term pharmacotherapy decisions  
e.g., moderate-to-high dose glucocorticoid therapy

Clinical features	• Acute or subacute worsening in cough/dyspnea over days-weeks
Radiological features	• Predominant ground glass or centrilobular nodules on HRCT
Pathological features	• Biopsy not routinely indicated, but significant cellularity, lymphocytosis, or organizing pneumonia if performed

Is there potential to slow future progression?

Major considerations for long-term pharmacotherapy decisions

	No immediate therapy	Immunosuppressive therapy e.g., MMF or AZA	Antifibrotic therapy e.g., nintedanib or pirfenidone
Clinical features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clear antigen that is removed</li> <li>• Minimal &amp; stable symptoms</li> <li>• Minimal lung function abnormalities</li> <li>• High likelihood of medication intolerance</li> <li>• Patient preference</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unable to identify or adequately withdraw antigen</li> <li>• Progressive or severe symptoms</li> <li>• Significant or progressive lung function abnormalities</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No recent exposure to identifiable antigen</li> <li>• Progressive or severe symptoms</li> <li>• Significant or progressive lung function abnormalities (esp. if despite immunosuppressive Rx)</li> </ul>
Radiological features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal extent of disease</li> <li>• Predominance of ground glass opacities</li> <li>• Absence of honeycombing, severe traction bronchiectasis, and coarse reticular opacities</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substantial extent of disease</li> <li>• Presence of substantial ground glass opacities, nodules, gas trapping, three-density pattern</li> <li>• Presence of relatively modest coarse reticulation, honeycombing, traction bronchiectasis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substantial extent of disease</li> <li>• Presence of relatively modest ground glass opacities, nodules, gas trapping, three-density pattern</li> <li>• Predominance of fibrotic findings, particularly including UIP or probable UIP pattern</li> </ul>
Pathological features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal nonfibrotic inflammation such as bronchiolocentric inflammatory interstitial pneumonia, chronic bronchiolitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BAL lymphocytosis</li> <li>• Significant involvement of bronchiolocentric interstitial inflammatory infiltrate with giant cells or granulomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominance of fibrosis, especially when resembling UIP or mimicking fibrotic NSIP with relatively modest cellularity</li> </ul>

Reassess disease behavior & response to therapy

## Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia

### Where We Stand and Where We Need to Go

Margaret L. Salisbury<sup>1</sup>, Jeffrey L. Myers<sup>2</sup>, Elizabeth A. Belloli<sup>1</sup>, Ella A. Kazerooni<sup>3</sup>, Fernando J. Martinez<sup>4</sup>, and Kevin R. Flaherty<sup>1</sup>

#### Inflammatory Features\* Present

- Environmental evaluation and antigen remediation
- Consider a trial of immunosuppression. Watchful waiting is also an option in stable and/or mild disease, or if an antigen is identified and removed
- Suggested immunosuppressive regimen<sup>†</sup>:
  1. Corticosteroids (0.5–1 mg/kg daily prednisone equivalent) ± cytotoxic agent<sup>‡§</sup>
    - a. Taper prednisone to 20 mg daily in the first 3 mo
    - b. Close interval monitoring of FEV<sub>1</sub>, FVC, and DL<sub>CO</sub> (consider every 1–2 mo initially)
  2. Taper corticosteroid to <20 mg daily when pulmonary function plateaus (presuming initial improvement)
    - a. Interval pulmonary function every 3–4 mo. Consider HRCT at 3–6 mo
    - b. If disease worsens during steroid taper, consider cytotoxic agent (if not already initiated). Evaluate for infection or reintroduction of antigen, as indicated

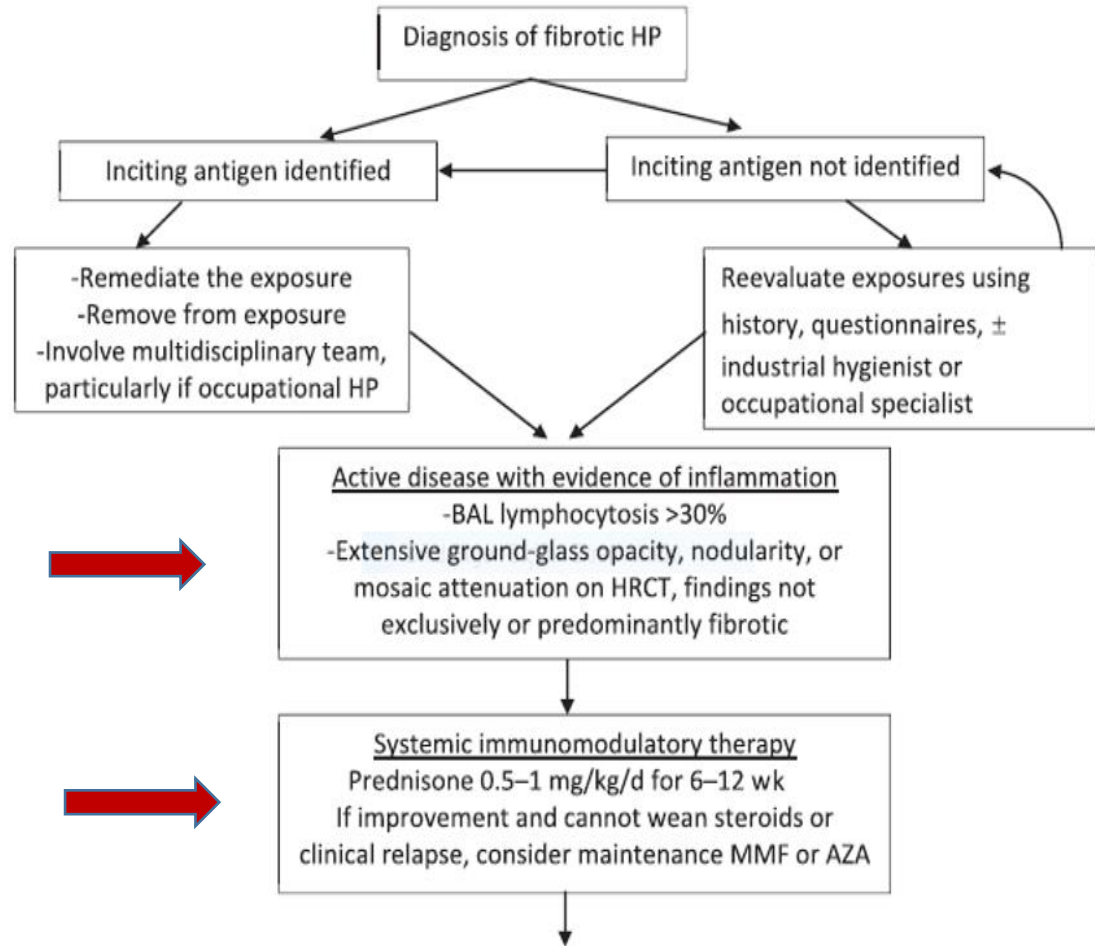
## **Kortikosteroidler (KST)**

- Çiftçi akciğerinde yapılan çalışmalar (Tek RKÇ)
- Plaseboya kıyasla FVC ve DLCO kısa süreli olarak iyileşme
- Uzun vadede solunum fonksiyonunda iyileşme yok
- KST akut semptomatik iyileşme
- 0.5 - 1 mg / kg (günde maksimum 60 mg'ye kadar) 4-6 hafta

**Am Rev Respir Dis 1992; 145:3–5.**

**Eur J Respir Dis 1983; 64:283–293**

- Fibrotik HP'de rolü belirsiz (RKÇ yok)
- BAL lenfositoz (>20%) FVC'de iyileşme
- Düşük BAL lenfosit seviyeleri veya radyolojik fibrozisde fayda yok



# İmmunmodulator Tedavi

- Karar, agresif hastalık bağlamında erken değişiklik hedefine bağlıdır
- Tedaviye bağlı yan etkilerin risk ve fayda oranını değerlendirirken alınır
- Steroid sparing etki
- Mikofenolat mofetil (MMF)
- Azatiyopurin (AZA)

• **Antifibrotikler?**

# 2023 Mart

## Uzman Görüşü



REVIEW  
S.K. RAJAN ET AL.

### Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement

Sujeet K. Rajan<sup>1</sup>, Vincent Cottin<sup>2</sup>, Raja Dhar<sup>3</sup>, Sonye Danoff<sup>4</sup>, Kevin R. Flaherty<sup>5</sup>, Kevin K. Brown<sup>6</sup>, Anant Mohan<sup>7</sup>, Elizabeth Renzoni<sup>8</sup>, Murali Mohan<sup>9</sup>, Zarir Udawadia<sup>10</sup>, Padmanabha Shenoy<sup>11</sup>, David Currow<sup>12</sup>, Anand Devraj<sup>13</sup>, Bhavin Jankharia<sup>14</sup>, Ritu Kulshrestha<sup>15</sup>, Steve Jones<sup>16</sup>, Claudia Ravaglia<sup>17</sup>, Silvia Quadrelli<sup>18</sup>, Rajam Iyer<sup>19</sup>, Sahajal Dhooria<sup>20</sup>, Martin Kolb<sup>21,23</sup> and Athol U. Wells<sup>22,23</sup>

<sup>1</sup>Bombay Hospital Institute of Medical Sciences and Bhatia Hospital, Mumbai, India. <sup>2</sup>National French Reference Coordinating Center for Rare Pulmonary Diseases, Louis Pradel Hospital Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, INRAE, Member of ERN LUNG, Lyon, France. <sup>3</sup>CK Birla Hospitals, Kolkata, India. <sup>4</sup>Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA. <sup>5</sup>University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. <sup>6</sup>Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, CO, USA. <sup>7</sup>All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. <sup>8</sup>Royal Brompton Hospital/Imperial College London, London, UK. <sup>9</sup>Narayana Health, Bengaluru, India. <sup>10</sup>Breach Candy Hospital, Mumbai, India. <sup>11</sup>Department of Rheumatology, Centre for Arthritis and Rheumatism Excellence, Kochi, India. <sup>12</sup>University of Technology, Sydney, Australia. <sup>13</sup>Department of Radiology, Royal Brompton Hospital, London, UK. <sup>14</sup>Picture This by Jankharia, Mumbai, India. <sup>15</sup>Department of Pathology, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Delhi, India. <sup>16</sup>European Idiopathic Pulmonary Fibrosis Federation (EU-IPFF), Peterborough, UK. <sup>17</sup>Pulmonology Unit, GB Morgagni Hospital/University of Bologna, Forlì, Italy. <sup>18</sup>Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. <sup>19</sup>Bhatia Hospital and PG Hinduja Hospital, Mumbai, India. <sup>20</sup>Department of Pulmonary Medicine, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India. <sup>21</sup>Firestone Institute for Respiratory Health, St Joseph's Healthcare and McMaster University, Hamilton, ON, Canada. <sup>22</sup>Interstitial Lung Disease Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK. <sup>23</sup>Co-senior authors.

Corresponding author: Sujeet K. Rajan (skrajan@hotmail.com)

Shareable abstract (@ERSpublications)  
Progressive pulmonary fibrosis (PPF) explains what clinicians increasingly face in practice. Assessing ILD progression, its risk and improved treatments based on current evidence for PPF (despite initial management) form the mainstay of this document. <http://bit.ly/3GLdQfs>

Cite this article as: Rajan SK, Cottin V, Dhar R, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J* 2023; 61: 2103187 [DOI: 10.1183/13993003.03187-2021].

**Abstract**  
This expert group consensus statement emphasises the need for standardising the definition of progressive fibrosing interstitial lung diseases (F-ILDs), with an accurate initial diagnosis being of paramount importance in ensuring appropriate initial management. Equally, case-by-case decisions on monitoring and management are essential, given the varying presentations of F-ILDs and the varying rates of progression. The value of diagnostic tests in risk stratification at presentation and, separately, the importance of a logical monitoring strategy, tailored to manage the risk of progression, are also stressed. The term "progressive pulmonary fibrosis" (PPF) exactly describes the entity that clinicians often face in practice. The importance of using antifibrotic therapy early in PPF (once initial management has failed to prevent progression) is increasingly supported by evidence. Artificial intelligence software for high-resolution computed tomography analysis, although an exciting tool for the future, awaits validation. Guidance is provided on pulmonary rehabilitation, oxygen and the use of non-invasive ventilation focused specifically on the needs of ILD patients with progressive disease. PPF should be differentiated from acute deterioration due to drug-induced lung toxicity or other forms of acute exacerbations. Referral criteria for a lung transplant are discussed and applied to patient needs in severe diseases where transplantation is not realistic, either due to access limitations or transplantation contraindications. In conclusion, expert group consensus guidance is provided on the diagnosis, treatment and monitoring of F-ILDs with specific focus on the recognition of PPF and the management of pulmonary fibrosis progressing despite initial management.

**Introduction**  
The aim of this consensus statement is to provide expert guidance on the frequent management and monitoring uncertainties in fibrosing interstitial lung diseases (F-ILDs) when their identification, progression

Copyright © The authors 2023.  
This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact [permissions@erjnet.org](mailto:permissions@erjnet.org)  
Received: 22 Dec 2022  
Accepted: 17 Nov 2022

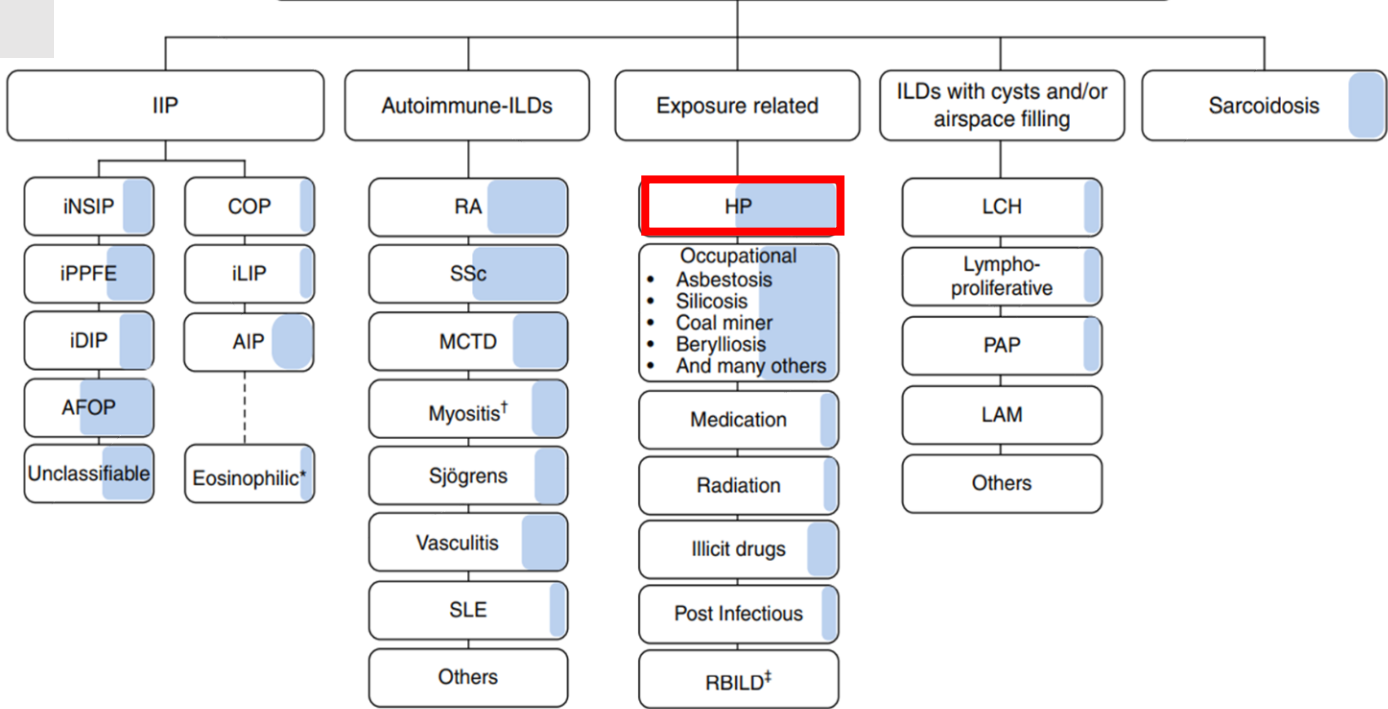
**Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults**

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

Garish Raghu, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Carey C. Thomson, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Michael Kreuter, David A. Lynch, Toby M. Maher, Fernando J. Martinez, Maria Molina-Molina, Jeffrey L. Myers, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Mary E. Strek, Lauren E. Troy, Marissa Wijnenbak, Manoj J. Manjun, Tarabji Hussain, Brittany D. Bissell, Derrick D. Heenan, Stephen M. Hoon, Faysal Kheir, Yot H. Khor, Martina Madron, Katerina M. Antoniou, Demosthenes Bouras, Ivette Buzasica-Poldos, Fabian Caro, Bruno Crestani, Lawrence Ho, Julie Mouton, Amy L. Olson, Anna Probst-Huzar, Yumiko Poletti, Moses Salzman, Thomas Ewing, Stephen Jones, Shantia L. Knight, Maya Okazaki, and Kevin C. Wilson; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Association

PPF

**Interstitial Lung Diseases (ILDs) other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)**





## 2022 ATS/ERS Kılavuzuna göre Progresif Pulmoner Fibrozis Tanımı

Radyolojik olarak pulmoner fibrozis kanıtı bulunan, İPF dışında etiyolojisi bilinen veya bilinmeyen interstisyel akciğer hastalığı mevcut olan bir hastada, PPF (progresif pulmoner fibrozis), **alternatif bir açıklama olmaksızın son 1 yıl içinde aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır\***:

### 1. Solunum semptomlarında kötüleşme

### 2. Hastalık progresyonunun fizyolojik kanıtı (aşağıdakilerden herhangi biri):

- a. 1 yıllık takip süresince FVC'de  $\geq$ %5'lik mutlak düşüş
- b. 1 yıllık takip süresince DLCO'da (Hemoglobin açısından düzeltilmiş)  $\geq$ %10'luk mutlak düşüş

### 3. Hastalık progresyonunun radyolojik kanıtı (aşağıdakilerden bir veya daha fazlası):

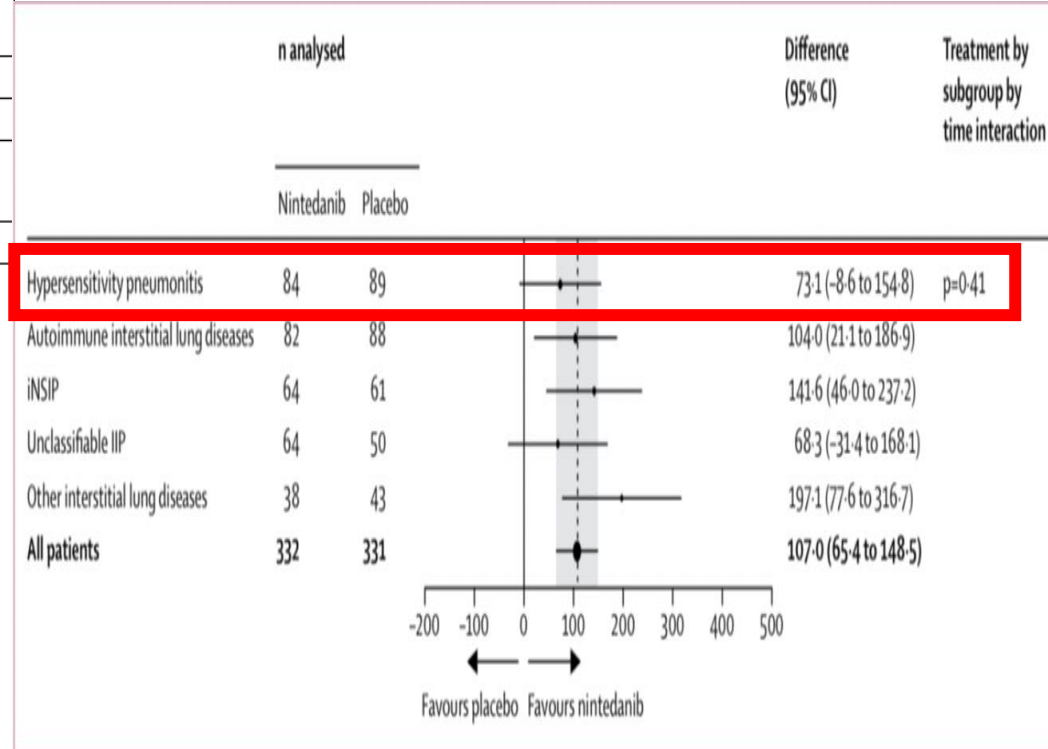
- a. Traksiyon bronşektazisi ve bronşiyolektazinin yaygınlığı veya şiddetinde artış
- b. Traksiyon bronşektazisi ile birlikte yeni buzlu cam opasitesi
- c. Yeni ince retikülasyon
- d. Retiküler anormalliğin yaygınlığında veya kalınlığında artış
- e. Yeni veya artmış bal peteği görünümü
- f. Lober hacim kaybında artış

## Arka plandaki kortikosteroid ve/veya immünosupresif tedaviye eklendiğinde antifibrotik tedavinin herhangi bir yararı var mıdır?

- İlk tedavi kesin birincil tanıya dayanmalıdır
- Sınırlı kanıtlara rağmen, nintedanib ve pirfenidon ile yapılan son çalışmalar, her iki ilacın da devam eden immünosupresif tedaviye eklendiğinde PPF progresyonunu azalttığını göstermektedir.
- **INBUILD** çalışmasında, FVC düşüşü plasebo ile karşılaştırıldığında nintedanib ile %57 oranında azalmıştır

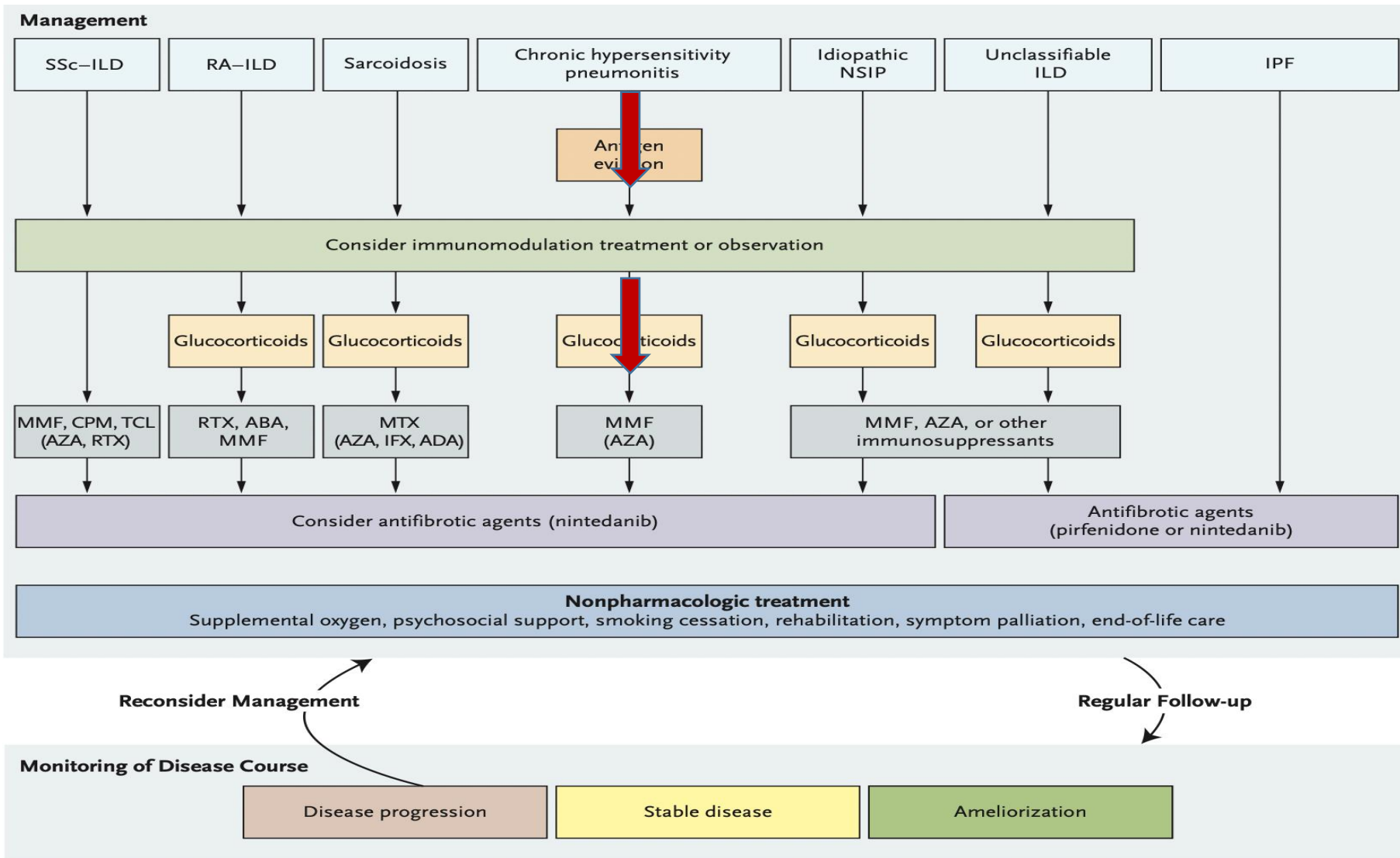
	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)
Hypersensitivity pneumonitis	84 (25.3)	89 (26.9)
Autoimmune ILDs	82 (24.7)	88 (26.6)
Rheumatoid arthritis-associated ILD	42 (12.7)	47 (14.2)
Systemic sclerosis-associated ILD	23 (6.9)	16 (4.8)
Mixed connective tissue disease-associated ILD	7 (2.1)	12 (3.6)
Other autoimmune ILDs	10 (3.0)	13 (3.9)
Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	64 (19.3)	61 (18.4)
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	64 (19.3)	50 (15.1)
Other ILDs*	38 (11.4)	43 (13.0)

HP'li hastaların alt grup analizinde, nintedanib FVC'deki düşüş oranını plaseboya kıyasla 73,1 mL/yıl azalttı (%95 güven aralığı, 8,6-154,8)



# **Antifibrotikler ve immünsüpresifler upfront birlikte mi verilsin veya hastalık seyrine göre ardışık birleştirilebilir mi?**

- **Tanı anında birlikte kullanım için yeterli kanıt yok** (Arka plandaki immünosupresyona eklendiğinde antifibrotik tedavinin artan faydalarını incelemek için daha iyi tasarlanmış çalışmalara ve uzman rehberliğine ihtiyaç)
- **İlk tanı için yeterli tedaviye rağmen ilerlemeyi belirlemek için en az 3-6 aylık bir gözlem süresiyle birlikte antifibrotiğin sırayla eklenmesi tavsiye edilir.**
- **BDH-İAH olgularında immünsüpresif tedavilerin öncelikle değerlendirilmeli**
- HRCT/patolojide UIP paterni ile progresyon olasılığı daha yüksek ve dolayısıyla bu hastaların antifibrotik tedaviden yararlanma olasılığı da daha yüksek
- Fayda yok ve/veya tolere edilemiyorsa ise antifibrotik başlandığında immünsüpresifler kesilebilir



## Sonuç

- Maruziyet sorgulaması çok önemli
- Fibrotik ve nonfibrotik
- Tetikleyici antijenden mutlaka kaçınılmalı
- İmmünsüpresif tedavi yaygın olarak kullanılmakta
- Antifibrotik tedavi PPF tablosunda değerlendirilmeli

*Teşekkür ederim..*