

СЛУЧАЙ НА ХИПЕРСЕНЗИТИВЕН ПНЕВМОНИТ

случаи от
клиничната
практика

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

В. Андреев¹, П. Глоговска¹, Р. Иванова², С. Гечева³, Я. Иванов¹

Клиника по пулмология¹

Катедра по патологоанатомия²

МДЛ по имунология³

УМБАЛ – Плевен

Резюме

Хиперсензитивният пневмонит е имунно медирано белодробно заболяване, характеризиращо се с Т клетъчен отговор към инхалаторни антигени. Диагнозата му изисква задълбочена анамнеза за откриване на отключващия момент на развитие на болестта, подходящи диагностични методи – лабораторни, рентгенологични и белодробна биопсия в определени случаи. В диагностиката на неясни белодробни инфилтрати най-добрият стандарт е отворената белодробна биопсия. Бронхоскопията с биопсиране на паренхимата или бронхите и флоуцитометрията на лимфоцитни популации могат да помогнат при установяване на саркоидоза, и хиперсензитивен пневмонит. Представяме случай на субакутно протичащ хиперсензитивен пневмонит при 68 годишна жена, повлиян благоприятно от лечението и без развитие на белодробна фиброза.

Ключови думи: хиперсензитивен пневмонит, фибробронхоскопия, флоуцитометрия

A CASE OF HYPERSENSITIVE PNEUMONITIS

V. Andreev¹, P. Glogovska¹, R. Ivanova², S. Gecheva³, Y. Ivanov¹

Pulmonary Clinic¹

Department of pathological anatomy²

Immunological laboratory³

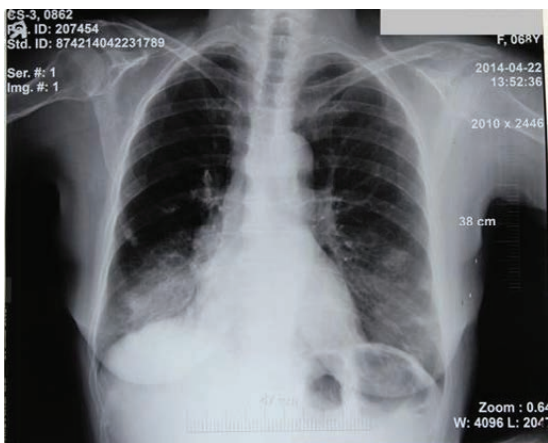
University hospital – Pleven

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis is an immune mediated pulmonary disease, characterized by T cell response to inhaled antigens. Its diagnosis requires depth medical history to find initiation mechanism of the development of the disease, suitable diagnostic methods – laboratory, roentgenological and lung biopsy in some cases. The best standard of diagnosis of uncertain pulmonary infiltrates is open lung biopsy. Bronchoscopy with biopsy of the parenchyma or brohchi and flow cytometry of lymphocyte populations could be helpful in determining of sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. We present a case of sub acute hypersensitivity pneumonitis in a 68 year old woman, favorably influenced by the treatment and without development of pulmonary fibrosis.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, fibropticbronchoscopy, flow cytometry

Представяме клиничен случай на хиперсензитивен пневмонит (ХП) при 68 годишна жена, лекувана трикратно в клиниката през 2014г. При първото пролежаване през 04.2014г. пациентката е със следните оплаквания: фебрилитет (38°C), болки по мускулите, слаба продуктивна кашлица. Симптомите са с давност 20 дни преди постъпването. Лекувана е неуспешно в дома и в болница с антибиотици – Pancef, Medaxone. Физикалното изследване показва неспецифични отклонения – интоксигиран вид, отслабено дишане без хрипове. От лабораторните показатели се отчитат следните отклонения: пълна кръвна картина (ПКК) – анемия (Hb 100g/l; Er 3.45X10¹² g/l; Ht 0.278); тромбоцитоза (378X10⁹ g/l); гранулоцитоза 84.7%, лимфопения 10.9%. Основните биохимични параметри са в референтни граници. Функционалното изследване на дишането (ФИД) е с нормални вентилаторни показатели. Рентгенографският образ показва в двете долни белодробни полета петнисто ивицести и конфлуиращи сенки с умерена към значителна рентгенова гъстота (Фиг. 1).



We present a clinical case of hypersensitivity pneumonitis (HP) of a 68 year old woman, treated three times in Pulmonary Clinic during 2014. During the first admission in April 2014, the patient has been with fever (38°C), muscle pain, weak productive cough. The symptoms appeared 20 days before admission. She was treated unsuccessfully at home and in hospital with antibiotics – Pancef, Medaxone. On physical examination – non specific abnormalities – bad condition with intoxication, diminished breathing without rales. Lab tests show the following deviations: hematological - anemia (Hb 100g/l; Er 3.45X10¹² g/l; Ht 0.278); thrombocytosis (378X10⁹ g/l); granulocytosis – 84.7%, lymphopenia 10.9%. The main biochemical indices have been in normal ranges. Spirometry has been normal. X-ray image shows patchy and reticular and confluent shadows in the lower lobes with moderate to high intensity (fig. 1).

Фиг. 1. Рентгенография при постъпване – първа хоспитализация.
Fig. 1. Chest X-ray on admission – first hospitalization.

Заклучението от компютърна томография е: възпалителен процес в дясно базално. Препоръчва се проследяване на находката с оглед изключване на пневмонична форма на бронхоалвеоларен карцином (Фиг. 2).

Проведена е видеофибробронхоскопия EXERA II, със следния резултат: Видимите бронхи са проходими двустранно. Хиперемия на долнодяловите бронхи в дясно. На долния дял в дясно се направи БАЛ за микобактерии, аероби и микози – без растеж, а на В9 – катетър биопсия (епителни клетки и малко левкоцити). Проведено е лечение с антибиотици, метилпреднизолон по 40 мг интравенозно, фунгolon и симптоматични лекарствени средства. Изписана е клинично стабилизирана, с почти пълна резорбция на патологичните рентгенологични промени, нормализиране на ПКК и е поставена диагноза „Бронхиектатична болест“. Предписано е лечение с Bronchovaxom по схема за дома.

The conclusion of computed tomography was: inflammatory process on the base of the right side of the lung. The finding should be followed up to exclude bronchoalveolar cancer (fig. 2).

Videofibrobronchoscopy with EXERA II was made and the result was only hyperemia of lower lobe bronchi on the right side. Bronchoalveolar lavage was made at the same place and was sent for mycobacteria, aerobes and mycoses testing. Plastic catheter for cytological investigation was inserted at B9. The cultures were negative and cytology showed epithelial cells and small amount of leucocytes only. Treatment with antibiotics, methylprednisolone 40 mg intravenous/daily, Fungolon and symptomatic medicines was made. The patient was released in stable state and almost fully resorption of pathological roentgenological changes, normal hematological results. The diagnosis we put was Bronchiectasis. Bronchovaxom was prescribed for ambulatory treatment.

The patient has been rehospitalised after 10 days for worsening with relapse of the symptoms:

След 10 дни се налага рехоспитализация на

case presentations

A CASE OF HYPERSENSITIVE PNEUMONITIS

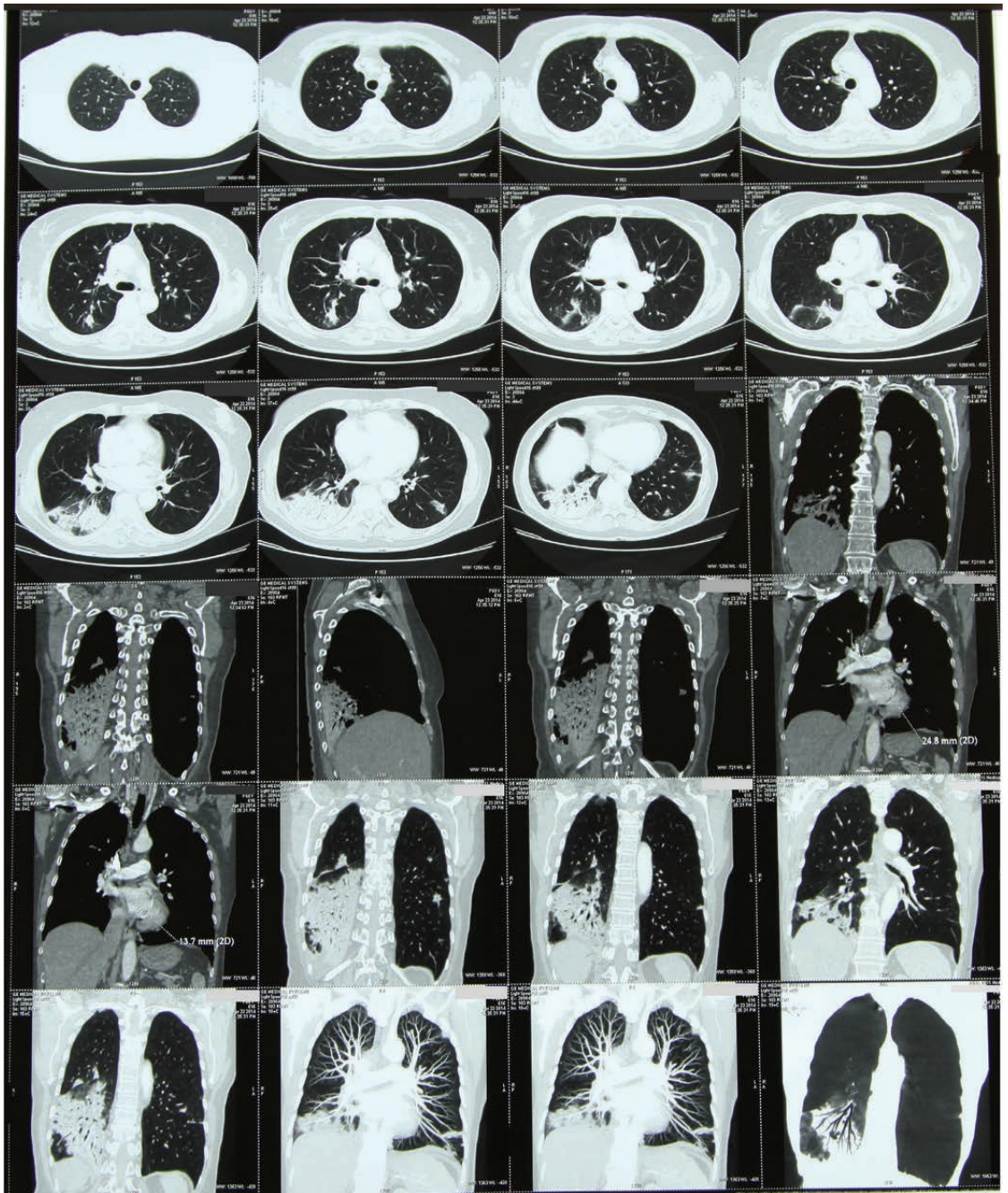
Thoracic Medicine
 Volume VI, December 2014, Issue 4

случаи от клиничната практика

СЛУЧАЙ НА ХИПЕРСЕНЗИТИВЕН
ПНЕВМОНИТ

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

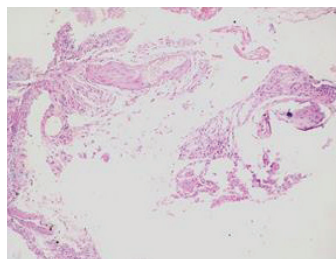
Фиг. 2. Компютърна
томография – първа
хоспитализация.
Fig. 2. Computed
tomography – first
hospitalization.



Фиг. 3.
Рентгенография –
рехоспитализация.
Fig. 3. Chest X-ray –
rehospitalization.



Фиг. 5.
Трансbronхиална
биопсия. HE X 100.
Fig. 5.
Transbronchial lung
biopsy HE X 100.



Фиг. 4.
Компютърна
томография –
рехоспитализация.
Fig. 4. Computed
tomography –
rehospitalization.



Фиг. 6.
Рентгенография –
последна
хоспитализация.
Fig. 6. Chest
X-ray – final
hospitalization.



пациентката поради влошаване на състоянието ѝ с рецидив на симптомите: фебрилитет до 37.9°C, отпадналост и суха кашлица. Физикалното изследване се представя с неспецифична находка: интоксигиран вид, отслабено везикуларно дишане с дребни влажни хрипове в дясна основа. Регистрират се отклонения в лабораторните изследвания: CRP – 173.6 mg/l; ПКК с ДКК – Leu 12.7X10⁹ g/l, олевяване – Sg 79.8%. Хемокултурата е без бактериален растеж. На рентгенографията (Фиг. 3.), в дясна основа се наблюдават петнисти сенки с неясни граници и умерена рентгенова гъстота и засенчен десен косто диафрагмален синус.

Проведената компютърна томография с контраст (1 ден преди изписването) показва: на фона на емфизематозно променен, с нарушена архитектура паренхим, се изобразяват инфламмирани бронхиектазии с размери до 11 mm, предимно в дясна белодробна основа; пневмофиброза в дясно базално. Заключение: Белодробен емфизем, инфламмирани бронхиектазии в дясно базално (Фиг. 4).

Абдоминалната ехография при пациентката установява интрапиелонни кисти в бъбреците и лекостепенна стеатоза. Кръвно газовият анализ е без отклонения. Ехокардиографски се наблюдават дегенеративни клапни промени без видими вегетации. ФИД – в норма. Видеофибробронхоскопия LUCERA се осъществи на 3-ти ден от хоспитализацията, със следния резултат: видимите бронхи са умерено хиперемирани с бистър секрет. На десния долен дял е направен БАЛ за флоуцитометрия, аеробна флора, микози, микобактерии и *P. Jirovecii*, проведена трансбронхиална белодробна биопсия на B9a и B9b в дясно. Резултатът от трансбронхиалната биопсия е представен на фигура 5. В изпратения материал за хистологично изследване се наблюдава стена от бронх с хиперплазия на лигавицата и гладкомускулния слой. Субепително е на лице умерено представен възпалителен инфилтрат, съставен предимно от лимфоцити, плазматични клетки и единични еозинофилни левкоцити; сублигавична фиброза.

Флоуцитометрията (таблица 1) дава описание на клетъчен профил в БАЛТ (бронхоалвеоларна лаважна течност): Лимфоцити - 80.85% (N 7% - 14.7%), Мо - Макрофаги – 14.0% (N 77% - 87%), Неутрофили – 11.40% (N 1.2%-2.8%).

high temperature up to 37.9°C, weakness and dry cough. Physical examination was presented with non-specific findings: bad condition, diminished breathing with crackles on the right base of the lung. Deviations have been registered in lab tests: CRP 173.6 mg/l; haematology with differential count Leu 12.7X10⁹ g/l, Sg 79.8%. Blood cultures were without growth.

On X-ray - patchy shadows on the right base with unclear borders and medium intensity; right costo-diaphragmal sinus has been blocked by homogeneous shadow (small effusion). Contrast CT (one day before dehospitalization) showed: emphysema and inflamed bronchiectasis up to 11 mm especially on the right base of the lung and fibrosis. Conclusion: pulmonary emphysema, inflamed bronchiectasis on the right base (fig. 4).

On abdominal echography - intrapielon cysts of the kidneys have been established. Blood gas analysis was normal. Degenerative valve changes without vegetations have been found on echocardiography. Videofibrobronchoscopy LUCERA was made at the third day of hospitalization and had the next report: moderate hyperemia of visible bronchi and clear secretions. In the right lower lobe BAL was done for flow cytometric analysis, aerobic bacteria, mycosis and *P. Jirovecii* laboratory tests. Transbronchial lung biopsy was made in B9a and B9b in the right side of the lung. The result of transbronchial biopsy is present on figure 5. There was a bronchial wall with hyperplasia of mucosa and muscle layer in the sample sent for histological investigation. In the subepithelia there was a moderate infiltration with inflammatory cells mainly lymphocytes, plasmatic cells and solely eosinophills, submucosal fibrosis.

Flow cytometry (table 1) gives description of cells profile in the BALF (bronchoalveolar lavage fluid): Lymphocytes 80.85% (N 7% - 14.7%), Mo - Macrophages – 14.0% (N 77% - 87%), Neutrophils – 11.40% (N 1.2% - 2.8%).

case presentations

A CASE OF HYPERSENSITIVE PNEUMONITIS

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

Табл. 1. Флоуцитометрия на лаважната течност.

Лимфоцитни субпопулации	CD маркер	Резултат	Референтни стойности (%)
Общи Т лимфоцити	CD 3+	94%	74±1.5
Т хелпери	CD 4+	31.05%	44±2.5
Т супресори	CD 8+	62.18%	31±3.5
Th/Ts		0.5	1.1-1.7
В лимфоцити	CD 19+	1%	1-5
Общи НК клетки	CD3_/CD 16+56+		6-8

Table 1. Flow cytometry of BALF.

Lymphocytic subpopulations	CD marker	Result	Reference value (%)
T lymphocytes	CD 3+	94%	74±1.5
T helpers	CD 4+	31.05%	44±2.5
T suppressors	CD 8+	62.18%	31±3.5
Th/Ts		0.5	1.1-1.7
B lymphocytes	CD 19+	1%	1-5
NK cells	CD3_/CD 16+56+		6-8

Установява се, че има лимфоцитна инфилтрация за сметка на Т супресорните лимфоцити. Понижено е съотношението на Т хелпери/Т супресори (Th/Ts) и са понижени Th. Подобна констелация в разпределението на лимфоцитните популации е характерно за хиперсензитивен пневмонит.

Проведено е лечение със Sulperazone, Vancosyn, Exomax. Methylprednisolone е включен от 4-тия ден на пролежаването. Проследяването на болната показва липса на клиничен ефект от лечението, персистиране на фебрилно интоксикационния синдром до 4-тия ден. След включването на кортикостероиди към терапията, се отчита нормализиране на температурата и подобряване на състоянието. След двуседмичен престой, пациентката е изписана в добро състояние, с обратно развитие на патологичната физикална находка и непълна резорбция на измененията в дясно. Приета е диагнозата „Хиперсензитивен пневмонит“. Препоръчано е лечение с медрол по схема в редуциращи дози.

Поредното ѝ постъпване е след три месечен светъл период, в който тя се е чувствала добре и не е имала симптоми на заболяването. След спиране на лечението с медрол (по нейно усмотрение), оплакванията от фебрилитет и силна отпадналост отново се появяват, с демонстрация на патологична физикална находка, подобна на описаната при второто пролежаване. Лабораторните изследвания не показват патологични отклонения. ФИД е в норма. На рентгенография (Фиг. 6) в дясно, предимно в горно и средно белодробно поле, се визуализират сравнително хомогенни окръглени засенчвания с неясни граници; двустранно - единични петнисти и ивицести сенки с умерена рентгенова гъстота.

Проведено е лечение с Methylprednisolone – интравенозно в намаляващи дози. Отчита се бързо подобряване на състоянието на болната в рамките на 48 часа, нормализиране на температурата и отзвучаване на субективните оплаквания. При изписването е клинично стабилна. Препоръчано лечение с Medrol по схема и близък контрол от пулмолог в амбулаторни условия.

Дискусия

Клиничната картина, патологичната и рентгеновата находка при ХП често са комплицирани, което затруднява диференциалната диагноза с други интерстициални белодробни болести. Поставянето на диагнозата „Хиперсензитивен пневмонит“ би трябвало да бъде резултат от съпоставянето на клиничните и рентгенологичните данни, резултатите от флоуцитометрията и тези от хистологичното изследване на белодробна тъкан (1, 6). При пациентката не открихме анамнестични признаци, насочващи към пряката причина за отключване на болестта. Известно е, че субакутната форма на ХП се характеризира с постепенно развитие

There was a lymphocytic infiltration predominantly with T suppressor lymphocytes. The ratio T helpers/T suppressors (Th/Ts) is diminished and T helpers are decreased also. Such a constellation in distribution of lymphocytic population is characteristic for hypersensitivity pneumonitis.

The treatment was with Sulperazone, Vancosyn, Exomax. Treatment with Methylprednisolone started on the 4-th day of admission. There was no clinical effect of treatment, persistence of the fever and intoxication until the 4-th day. After including corticosteroids to the therapy, the temperature became normal and the patient's condition had been improved. The patient was in good shape, with resolution of pathological, physical and X ray changes. The diagnosis "Hypersensitivity pneumonitis" was approved. Therapy with Medrol has been prescribed.

The consecutive admission was after a three-month period without symptoms. She was feeling good during the three months. After stopping the treatment with Medrol (on her opinion), the complaints of high temperature and severe weakness appeared again with demonstration of pathological physical findings, similar to described during the second admission. Lab tests did not show pathological changes. Functional test was normal. Homogeneous oval shadows with unclear borders have been visualized on the right side – upper and middle area; diffuse and single patchy shadows with medium intensity (fig. 6).

Treatment course with Methylprednisolone has been made intravenous, in reducing doses. The recovering of the symptoms was rapidly during 48 hours - the high temperature has been normalized and complaints have been reduced. At the end of the hospital treatment she was clinically stabilized. Medrol has been prescribed by scheme and closed control by pulmonologist in ambulatory setting has been recommended.

Discussion

The clinical picture, pathological and radiological findings in HP are frequently complicated and this leads to difficulties in differential diagnosis with other interstitial lung diseases. The diagnosis of "Hypersensitivity pneumonitis" should be based on the results of clinical and radiological data, flow cytometry reports and histo-pathological investigation of lung tissue (1, 6). In our case, we did not find clues for direct disease reasons. It is well known that the subacute form of HP is characterized with slow growing symptoms like cough, weakness, loss of weight but it can happen as intermittent exacerbations as in our case. Some authors have described overlap symptoms

на симптомите кашлица, отпадналост, загуба на телло, но то може се представи и с интермитентни обостряния, както бе в нашия случай. Описва се и припокриване на симптоматиката при остри и подостри форми на ХП (5).

Рентгенологичните изменения и по-чувствителният образ на компютърната томография при подострия ХП показват дифузни нодуларни сенки, засенчвания тип „матово стъкло“, малки плеврални изливи, но те често носят неспецифичен характер (3). Рентгенологичният и КТ образ при наблюдаваната болна, проследен в динамика, потвърждава описанията в литературата за неспецифичния характер на рентгеновата находка при субакутните форми на ХП. В случая от основно значение бе флуцитометричното изследване, което показва характерна констелация на лимфоцитарния алвеолит (7, 8). Този резултат определи и лечението в по-правилна посока. Някои автори приемат дори повишението на лимфоцитите в БАЛТ над 30% за непущачи и 20% за пушачи като белег на алергичен алвеолит (2, 5). Хистологичните изменения носеха неспецифичен характер и имаха по-скоро диференциално диагностично значение. Характерната триада от клетъчен бронхиолит, дифузни интерстициални инфилтрати от хронични възпалителни клетки и слабо оформени, разсеяни неказеифициращи грануломи е сравнително типична за субакутната форма на болестта, но тук не е добре представена (4, 9). Съдейки по хода на заболяването може да се приеме, че се касае за субакутна форма на хиперсензитивен пневмонит.

Заклучение

Клиничната картина на хиперсензитивния пневмонит в голяма степен е подобна на тази при пневмония. Не винаги данните от анамнезата могат да насочат към такъв тип заболяване. Изясняването на неясния, трудноподаващ се на лечение белодробен инфилтрат чрез инвазивна диагностика и правилното интерпретиране на лабораторните резултати и рентгенологичната находка, би могло да помогне в такива случаи.

Книгопис:

References:

1. Юркова В. Патогенетични механизми при хиперсензитивен пневмонит. Медик Арт. Пулмология и педиатрия. 2014.бр.1, 20-23.
2. Akoum GM, Milleron BJ, Mayaud CM, and Tholoniati D. Provocation Test Coupled with Bronchoalveolar Lavage in Diagnosis of Propanolol-induced Hypersensitivity Pneumonitis, American Review of Respiratory Disease, Vol. 139, No. 1, 1989, pp. 247-249.
3. Fink Y, Ortega H., Reynolds H. et al., Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 171:792. 2005.
4. Kipelil E., Karnak D., Kayacan O., Beder S. Clues for the differential diagnosis of hypersensitivity pneumonitis as an expectant variant of diffuse parenchymal lung disease. Postgrad. Med. J. 2004; 80:339-345.
5. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168(8):952-958.
6. Mehta A.C. and Jain P. (eds.), Interventional Bronchoscopy: A Clinical Guide, Respiratory Medicine 10, 15. 10.1007/978-1-62703-395-4_2, Springer Science+Business Media New York 2013.
7. Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. Semin Respir Crit Care Med 2007;28(5): 546-560.
8. Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Hasegawa S. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset. Chest. 1993;104(1):38.
9. Takemura T, Akashib T, Ohtanic Y, Inasec N. and Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 14:440-454_2008.

in acute and subacute form of HP (5).

Radiological signs and more sensitive images of CT scan in subacute HP show diffuse nodular shadows, ground glass opacities and small pleural effusions that are nonspecific (3). Radiological and CT scan images in this case approve the picture described in literature for nonspecific character of subacute HP radiology. In this case flow cytometry analysis was of primary importance and shows typical constellation of lymphocytic alveolitis (7, 8). This result leads to the treatment in more correct way. Some authors accept even the elevation of lymphocytes in BALF over 30% in nonsmokers and 20% in smokers as a sign of allergic alveolitis (2, 5). The histology findings have nonspecific character and they have differential diagnosis concern only. The typical triad of cellular bronchiolitis, diffuse interstitial infiltrates with chronic inflammatory cells and loose, scanty non-caseificated granulomas is near characteristic for subacute form of disease but here it is not present well (4, 9).

Conclusion

The clinical picture of hypersensitivity pneumonitis closely resemble to pneumonia. Not always the data from anamnesis can lead to such a type of disease. The diagnosing of unclear difficulty treating lung infiltrates by invasive diagnostics and proper interpretation of laboratory results and radiology pictures could be helpful in such cases.

case presentations

A CASE OF HYPERSENSITIVE PNEUMONITIS

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

Кореспонденция:

Д-р Валери Андреев
Клиника по пневмология и фтизиатрия
УМБАЛ Плевен
Ул. "Владимир Вазов" 81
Плевен

Correspondence:

Valeri Andreev MD
Pulmonary Clinic
UMHAT Pleven
81 "Vl. Vazov" str.
Pleven

e-mail: valez@mail.bg