

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea



Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
Facultad de Medicina y Odontología

Gradu Amaierako Lana / Trabajo de Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Nekazarien birika. Gipuzkoako kasu-serie baten ikerketa erretrospektiboa eta errebisio bibliografikoa

Egilea /Autor:

Maddi Sanchez Urrestarazu

Zuzendaria / Director/a:

Iñaki Salegi Etxebeste

© 2017, Maddi Sanchez Urrestarazu

Donostia, 2017ko Martxoaren 28a / Donostia, 28 de Marzo de 2017

El/La Dr/a. **Iñaki Salegi** en calidad de Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina del alumno/a **Maddi Sánchez** en calidad de autor/a del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2016-2017 titulado:

Alveolitis alérgica extrínseca, revisión bibliográfica y estudio retrospectivo de una serie de casos 2006-2016, en la provincia de Gipuzkoa.

DECLARA:

Que garantiza que se respetará la Ley de Protección de Datos 15/1999, que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

El estudio será almacenado electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de protección de datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 17 de 2 de 2017

Firmado:



AURKIBIDEA:

1. LABURPENA	1
1.1. Sarrera	1
1.2. Lanaren helburua	1
1.3. Material eta metodoak	1
1.4. Emaidzak	2
1.5. Konklusioak	2
2. SARRERA	3
2.1. Sailkapena	3
2.2. Epidemiologia	10
2.3. Agente etiologikoak	13
2.4. Patogenia	14
2.5. Diagnostikoa	14
2.5.1. Irizpide diagnostikoak	14
2.5.2. Froga diagnostikoak	15
2.5.2.1. Plasmako prezipitinak	15
2.5.2.2. LMIT	16
2.5.2.3. Inhalazio froga	17
2.5.2.4. Froga kutaneoak	17
2.5.2.5. OTA	17
2.5.2.6. BAL	18
2.5.2.7. Birika biopsia transbronkiala, kriobiopsia eta birika biopsia kirurgikoa	19
2.5.3. Diagnostikoa nahasteko arrazoiak	22
2.6. Prebentzioa, tratamendua eta pronostikoa	23
2.6.1. Prebentzioa	23
2.6.2. Tratamendua	24
2.6.3. Pronostikoa	26
3. LANAREN HELBURUAK	26
4. MATERIAL ETA METODOAK	27
5. EMAITZAK	28

6. EZTABAIDA	32
7. KONKLUSIOAK	36
8. BIBLIOGRAFIA	38
ANEXOAK	40
1. Anexoa: artikuluen bilaketa eta aukeraketa	40
2. Anexoa: pazienteen bilaketa eta selekzioa	41

1. LABURPENA:

1.1. SARRERA:

Nekazarien birika, kanpotiko albeolitis alergikoaren edo hipersentikortasun bidezko pneumonitisaren formarik ohikoena da eta intentsitatea eta agerpen kliniko aldakorreko sindrome konplexua da. Oinarri immunologikoa duen arnas aparatuko gaixotasuna da eta izaera akutua, subakutua edo kronikoa izan ditzake. Klinikoki, disnea eta eztula dira sintomarik ohikoenak eta diagnostikoa egiteko, historia klinikoa, ordenagailu bidezko tomografia axial torazikoa (OTA), plasmako prezipitinak, garbiketa bronkoalbeolarra (BAL) eta birika biopsia tresna esanguratsuak kontsideratzen dira. Tratamenduari dagokionez, aho bidezko kortikoideak erabiltzen dira eta zenbaitetan, birika fibrosia ezarrita dagoenean bereziki, transplantea egitea beharrezkoa izaten da. Prebentzio neurrien aplikazioa (Antigenoaren (Ag) esposizioa moztea eta hauts-kontrako maskararen erabilera), ezinbestekoak dira gaixotasunaren progresioa eteteko eta klinika murrizteko.

1.2. LANAREN HELBURUA:

Donostiako Unibertsitate Ospitalean nekazarien birikaz diagnostikatutako kasuak aztertzea eta errebisio bibliografikoarekin alderatzea, patologiaren muina osatzen duten ikuspuntu desberdinak jorratuz.

1.3. MATERIAL ETA METODOAK:

Donostiako Unibertsitate Ospitalean 2000-2016 urte bitartean nekazarien birika pairatu zuten gaixoen historia kliniko elektronikoak errebisatuz egin zen ikerketa. Informazioaren maneia, Etika Komitearen baimenarekin egin zen datu pertsonalak babesten dituen 15/1999 legea errespetatuta. Kasuak identifikatzeko, Osakidetzako Datuen Gutxieneko Oinarrizko Multzoa (DGOM) izeneko datu basea erabili zen, ICD-9 495 kodigoa erabiliz eta 2000-2016 urte bitartean erregistratutako pazienteetara mugatuta. Bildutako informazio guztia antolatzeke Microsoft Office Access programarekin datu base bat egin zen eta bildutako informazioa antolatzeke erabili ziren aldagaiak bost taldeetan sailkatu ziren: demografikoak, klinikoak, diagnostikoak, izandako konplikazioen eta jasotako tratamenduaren eta

prebentzioaren ingurukoak. Datuak analizatzeko estatistika deskriptiboa erabili genuen (batezbestekoak eta proportzioak). Errebisio bibliografikoa osatzeko, informazioa, UpToDate, Ovid, Trip database, Fisterra, Dynamed eta Archivos de Bronconeumología datu baseetatik eskuratu zen “Neumonitis por hipersensibilidad”, “Hypersensitivity pneumonitis” eta “Alveolitis extrinsic allergic” terminoak erabilia.

1.4. EMAITZAK:

Gipuzkoan, nekazarien birikak duen prebalentzia (populazioa 709.607 biztanlekoa izanda), 1,12 /100.000koa dela ikusi da. Ikerketarako 8 paziente bildu ziren, guztiak nekazariak ziren eta 50 urte baino gehiago zituzten. Gaixo guztiak aldi kronikoan aurkitzen ziren kasu batean izan ez ezik, zeina patologiaren aldi akutuan zegoen. Sintomak, paziente guztietan eman ziren eta disnea eta eztula izan ziren maiztasun handienarekin ageri zirenak. Egoera orokorraren okertzea, bi pazienteetan ikusi zen. Kasuen %62,5ak arnas gutxiegitasuna zuen eta gainerakoek hipoxemia. Espirometria, paziente guztietan egin zen eta denek patroï patologikoa zuten kasu batean izan ez ezik. Plasmako prezipitinak, 7 pazienteei egin zitzaizen eta hiru kasutan negatiboak izan ziren. Topatu zen antigeno eragile ugariena *Aspergillus fumigatus* izan zen. Toraxeko erradiografia, paziente guztietan egin zen eta 5 kasutan patroï interstiziala antzeman zen, 2 kasutan infiltratu albeolarra eta kasu batean normala izan zen. Toraxeko OTA, paziente guztiei egin zaitzaizen eta bi kasutan ez ezik, denetan dizdirarik gabeko beira patroïa antzematen zen. Ez zen LMIT eta probokazio testik egin. Inahalazio froga, kasu batean egin zen eta onddo hazkuntza, beste batean. Birika biopsia, kasuen erdietan egin zen eta erabilitako teknika bi kasutan kirurgia irekia izan zen, batean torakoskopia eta beste batean birika biopsia transbronkiala. Ez zen lagin histologikorik eskuratu kriobiopsia bidez. Birika fibrosia kasuen erdietan ikusi zen. Serieko paziente guztiek, aho bidezko kortikoideak hartzen zituzten tratamendu gisa eta bi kasutan birika transplantea egin zen. Prebentzio neurriak 3 kasutan ezarri ziren.

1.5. KONKLUSIOAK:

Gipuzkoa, nekazarien birika pairatzeko lurralde aproposa den arren, gaixotasunaren prebalentzia baxua da (1,12 /100.000koa). Nekazarien birika azpidiagnostikatutako

gaixotasuna da, beste gaixotasun batzuekin nahasten delako edota gaizki katalogatzen delako. Ondorioz, kasu gehienak arnas gutxiegitasuna eta birika fibrosia ezarri denean detektatzen dira (aldi kronikoan). Klinikaren eta esposizioaren arteko erlazioa ezartzea eta osasun zentro bakoitzean eskuragarri dauden prezipitina sortak eguneratzea garrantzitsua da diagnostikoa egiteko. Espirometria, toraxeko erradiografia eta OTA kasu guztietan egin zen, baina kontrakoan LMIT, onddoen hazkuntza eta probokazio testak ez ziren egin eta hori gaixotasunaren diagnostikoan oztopo bat suposatzen du. Zalantzazko kasuetan, kriobiopsia bidezko birika biopsia aukerako teknika da ziurtatu gabeko kasu kopuruak murrizteko. Dena den, gure serieko kasuetan ez zen egin. Prebentzio neurriak (maskarak) aplikatzea ezinbestekoa da gaixotasunak dituen eragin klinikoak eta sozio-ekonomikoak murrizteko. Gure ospitalean, aho bidezko kortikoidak pazienteen oinarrizko tratamendua osatzen dute eta terapia immunoezabatzailea ez da erabiltzen. Diagnostikoa gaixotasunaren aldi kronikoan egiteak, birika transplantearen beharra areagotzen du.

2. SARRERA:[1]

Kanpotiko albeolitis alergikoa edo hipersentikortasun bidezko pneumonitisa (HP), intentsitate eta agerpen kliniko aldakorreko sindrome konplexua da. Oinarri immunologikoa duen arnas aparatuko gaixotasuna da eta gehienak, lan munduarekin harreman estua dute. Gaixotasunaren eragile diren agente desberdinak deskribatu dira, hala nola, nekazaritza giroko hautsak, bioaerosolak, mikroorganismoak (bakterioak, onddoak eta protozoak) eta zenbait errektibo kimiko. Egun, hipersentikortasun bidezko pneumonitisaren formarik ohikoenak nekazarien birika eta hegazti hazleen birika dira.

2.1. SAILKAPENA: [1, 8, 9, 10]

Agerpen klinikoaren arabera hiru azpitaldeetan sailkatzen da kanpotiko albeolitis alergikoa: akutua, subakutua eta kronikoa. Sailkapen hau, gaixoak antigeno eragilearekin mantentzen duen kontaktuaren maiztasuna, iraupena eta intentsitatearen arabera egiten da.

- **Kanpotiko albeolitis alergiko akutua:** gaixotasunaren formarik ohikoena eta bereizigarriena da. Antigenoarekin kontaktu bortitza izan eta ondorengo

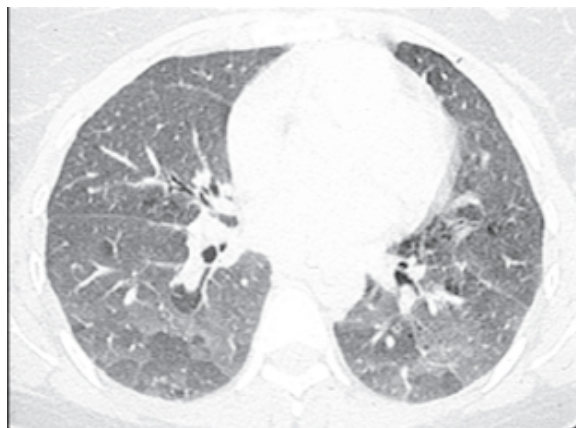
orduetan, gaixoak, bat-bateko ondoeza, sukarra, hotzeria, okadak, eztula, toraxeko estutasuna eta gaueko disnea aurkezten ditu. Esplorazio fisikoan, takipnea nabarmena izan ohi da, baita birika auskultazioan barreiaturiko krepitatzailak entzutea ere.

Pazienteak aurkezten duen klinika nahiko inespezifikoa denez, sarritan, prozesu infekzioso batekin nahasten da eta ondorioz, antibiotiko edota antibirikoekin bitartez tratatzen da. Hortaz, lanarekin harremana duten sintomen agerpen errepikari baten aurrean patologia honetan pentsatzea garrantzitsua da.

- Laborategi frogak: Plasmako prezipitinak sarritan positiboak izaten dira eta garbiketa bronkoalbeolarrean (BAL) linfositosia antzematea ohikoa da. Gainerako laborategi frogen erabilgarritasuna nahiko mugatua da. Paziente askotan, jalkiera eritrozitarioaren tasa eta immunoglobulinak areagotuta daude. Faktore erreumatoidearen positibotasuna, C proteina erreaktiboaren igoera eta immunokonplexu zirkulatzailak aurkitu daitezke baita ere. Aldi akutuan, LDH-ren igoera ematen da eta klinika hobetzen doan heinean, LDH-a murriztu egiten da. KL-6 eta SP-D mailak egoera akutu zein kronikoan areagotu egiten dira.
- Gasometria arterialean, hipoxemia antzeman daiteke eta espirometriak patroia murriztailea erakusten du sintomatologia akutuaren garaian. Hala ere, zenbaitetan, patroia buxatzailea ere ikusi izan ohi da.
- Aurkikuntza erradiografikoak: dizdirarik gabeko beira patroia barreiatu bilaterala (**2. Irudia**), birika beheko lobuluetan opakotasun partxeatuak edota birika infiltratu interstizial edo erretikulonodularrak antzeman daitezke (**1. Irudia**). Kasuen %30ean toraxeko erradiografia normala izaten da.

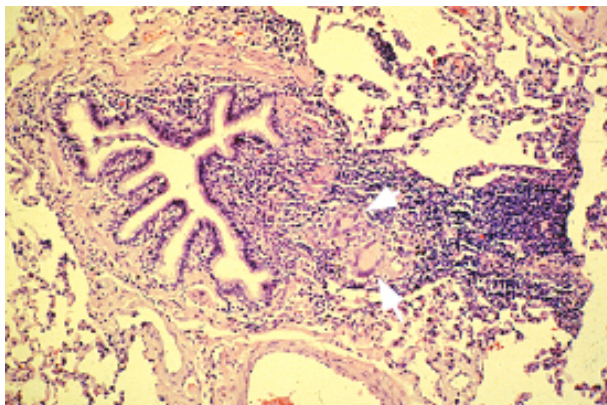


1. Irudia: kanpotiko albeolitis alergikoa toraxeko erradiografian. Birika infiltratu interstizial bilateralak antzematen dira beheko lobuluetan. [10]

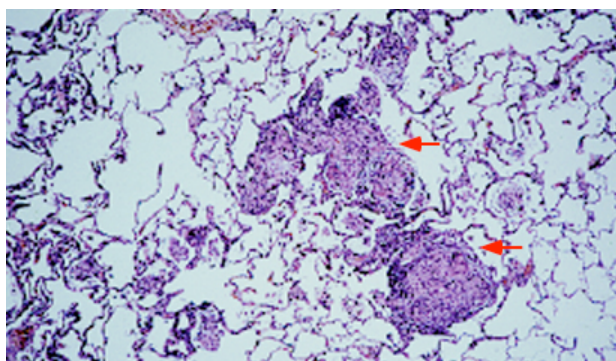


2. Irudia: kanpotiko albeolitis alergikoa aldi akutuan OTA bidez. Dizdirarik gabeko beira patroia antzematen da aire atrapamenduarekin. [1]

- Histopatologia: aurkikuntza anatomopatologikoei dagokienez, HPren bereizigarri dira gaizki definitutako kaseum gabeko granuloma interstizialak (**4. Irudia**) edota banaketa peribronkiala duten zelula mononuklearren infiltratuak (linfozitoak). Hortaz gain, zelula erraldoiak (**3. Irudia**) topatu daitezke baita ere.



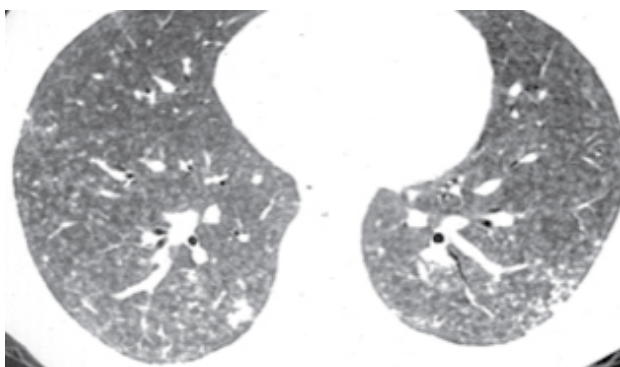
3. Irudia: Kanpotiko albeolitis alergikoa aldi akutuan. Mikroskopia bidez banaketa peribronkiala duten zelula erraldoiak antzematen dira. [1]



4. Irudia: Kanpotiko albeolitis alergikoa aldi akutuan. Mikroskopia bidez kaseum gabeko granulomak antzematen dira. [1]

- Eboluzioa: Klinikaren intentsitatea asko murrizten da gaixoa eta antigeno eragilearen arteko esposizioa mozten denean. Hortaz, antigenoekin kontaktua eten eta ondorengo asteetan, sintomen eta aurkikuntza erradiologikoen desagerpena emango da. Gaixoa berriro antigenoarekin kontaktuan jartzen bada, beste agerraldi bat pairatzeko arriskua izango du. Agerraldi akutu ugari izaten dituzten pazienteak, luzarora, biriketako enfisema eta difusiorako gaitasuna murriztua izateko joera izaten dute.
- **Kanpotiko albeolitis alergiko subakutua**: gaixotasunaren aldi honetan, pazienteak, ez tul produktibo progresiboa, disnea, astenia, anorexia eta pixuaren galera aurkeztuko ditu.

- Esplorazio fisikoa: takipnea eta barreiaturiko krepitatzailak antzematen dira.
- Laborategi frogak: BAL-ean ohikoa da linfozitosisia ikustea.
- Birikako froga funtzionalak: espirometrian, patroia buxatzailea edota mistoa ikusten dira. Gasometria arterialean, hipoxemia eta difusio gaitasunean, murrizketa ikustea ohikoa izaten da.
- Aurkikuntza erradiologikoak: toraxeko erradiografia normala izan daiteke. Hala ere, ohikoak izaten dira mikronoduluak edota opakotasun erretikularrak antzematea. Anormaltasun hauek, ohikoagoak izaten dira birikaren alde medial eta apikalean. OTAn, barreiaturiko mikronoduluak (**5. Irudia**) edota dizdirarik gabeko beira patroia antzematen dira, airearen atrapamendu fokal edota enfisemarekin batera. Aldaketa fibrotikoak ohikoak izaten dira.



5. Irudia: kanpotiko albeolitis alergikoa aldi subakutuan OTA bidez. Mikronodulu barreiatuak antzematen dira bi biriketan. [1]

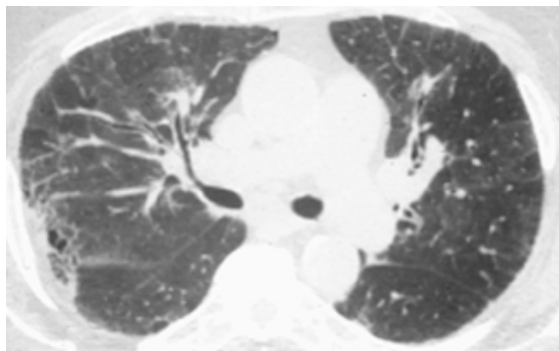
- Histopatologia: forma akutuan gertatzen den bezala, forma subkatuan, kaseum gabeko granuloma interstzialak antzematen dira baita ere. Hauek, definituagoak izaten dira. Bronkiolitisa eta fibrosi interstziala ohikoak dira baita ere.
- Eboluzioa: agente eragilearekin kontaktua moztean, aurkikuntza erradiologikoen desagerpena ematen da gehinetan. Hala ere,

glukokortikoideen bidezko tratamendua beharrezkoa izaten da batzuetan.

- **Kanpotiko albeolitis alergiko kronikoa:** patologiaren aldi honetan, gaixoak, antigenoarekiko esposizio luze eta bizi baten ondorioz, biriketako fibrosi itzulezina garatzen du eta honekin batera, arnas funtzioaren okertze nabarmena. Horrek, pazientearen hilkortasuna areagotzea eragiten du. Gainerako aldietan ematen den klinika inespezifikoaz gain, hatzetako akropakiak ikustea ohikoa izaten da baita ere. Zenbaitetan, gaixotasunaren krisialdi akutuak edo larriagotzeak ematen dira.

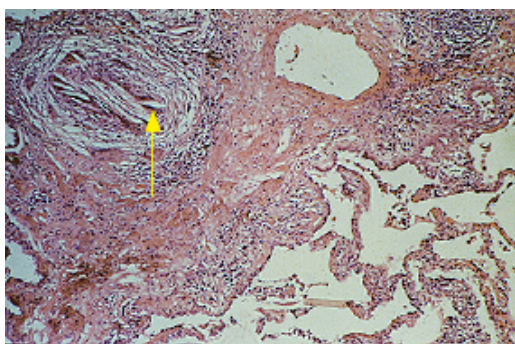
Forma kronikoan, antigenoarekiko esposizioa mozteak, hobekuntza partzial bat eragiten du soilik, eta sarritan, kortikoide bidezko tratamenduak behar izaten dira.

- Laborategi frogak: laborategi frogen erabilgarritasuna oso txikia da. BAL-ean linfozitosis antzematen da, baita neutrofilia edota eosinofilia ere.
- Birikako froga funtzionalak: patroï murriztailea nabarmena izan ohi da. Hala ere, zenbaitetan patroï mistoa naiz buxatzailea soilik ikusten dira. Difusiorako gaitasuna murriztua egoten da eta gasometria arterialean, hipoxemia ohikoa izaten da.
- Aurkikuntza erradiologikoak: ohiko pneumonia interstizialaren partoiak (OPI patroïa/NIU patroïa) aurkezten dute gaixotasunaren aldi honetan eskuratzen diren irudi erradiologikoak (**6. Irudia**). Aldaketa fibrotiko progresiboak antzematen dira, birika bolumenaren murrizketarekin batera, batez ere goiko lobuluetan. Patroï nodular edota dizdirarik gabeko beira patroïak ez dira oso ohikoak izaten. Forma kronikoa duten pazienteen %15ean enfisema ikusten da Rx-ean eta %27ean OTA bidez eskuratutako irudietan.



6. Irudia: kanpotiko albeolitis alergikoa aldi kronikoan usoak hazten dituen paziente batean. OTA bidezko irudia: bronkiektasia bilateral arinak eta eskubiko birikaren goiko lobuluan abaraska patroia antzematen da. [1]

- Histopatologia: birika parenkiman ematen diren aldaketa fibrotikoak hiru patroia morfologikotan sailkatzen dira. Batetik, fibrosi periferiko eta partxeatua antzeman daiteke, ohiko pneumonia interstizialean ikusten den antzekoa, fibroblastoen guneekin batera. Bestetik, banaketa homogenea duen fibrosia egon daiteke, pneumonia interstizial ez-espezifikoan bezala. Azkenik, periferiara hedatzeko joera duen fibrosi peribronkiala ikusi daiteke (**7. Irudia**).



7. Irudia: nekazarien birika aldi kronikoan mikroskopio bidez. Bronkiolitisa eta birika fibrosia antzematen dira. Fibrosia dagoen eremuan kolesterolezko arraildurak ikusten dira. [1]

- Eboluzioa: gaixotasunaren aldi kronikoaren eboluzioa determinatzea zaila da, oso aldakorra baita paziente batetik bestera. Birika fibrosia

pairatzeak, gaixoaren bizi-itxaropena murriztea suposatzen du. Dena den, paziente hauen eboluzioa aurreikustean, birika parenkimako aldaketa histologikoez gain, kontuan hartzekoak dira norberaren joera genetikoa, tratamenduarekiko izandako erantzuna, birika froga funtzionalak eta larriagotzeak.

2.2. EPIDEMIOLOGIA: [2, 6, 7]

Kanpotiko albeolitis alergikoaren prebalentzia ezezaguna da. Uste da, gaixotasunaren intzidentzia eta prebalentzia baxua dela, baina kontuan hartu behar da populazioan oinarrituta egin diren ikerketa kopurua nahiko baxua dela. Egun, eskuragarri dagoen informazio epidemiologiko gehiena nekazari eta uso hazleetan egindako ikerketetatik lortu da.

Ikerketa epidemiologikoen arabera, gaixotasunaren prebalentzia eta intzidentzia aldakorra da definitutako kasuen, antigenoarekin izandako esposizioaren intentsitatearen, urtaroaren eta kokapen geografikoaren arabera. Gainera, kontuan izan behar da, gaixotasunaren forma subakutuaren diagnostikoa maiz asma edota prozesu infekzioso batekin nahasten dela.

Oso kasu gutxitan ikusten da klinikoki esanguratsua den kanpotiko albeolitis alergikoa. Gainera, uste da, norberaren ezaugarri genetikoak eragina dutela gaixotasunaren garapenean.

Prebalentzia: nekazariaren birika, kanpotiko albeolitis alergikoaren formarik ohikoena da eta nekazarien %0.4-7-ri eragiten dio. Prebalentzia, aldakorra da kokapen geografikoaren, klimaren eta nekazari jardueren arabera. Ikusi da, lurralde hezeetan nekazarien %9a gaixotasuna garatzeko arriskua dutela eta lurralde lehorretan aldiz, %2a. Aldakortasun horren adierazgarri da herrialde batetik bestera diagnostikatzen diren gaixo kopuruen artean dagoen desberdintasuna:

- AEB 420-3000 kasu
- Erresuma Batua 12-2300 kasu
- Frantzia 4370 kasu
- Finlandia 1400-1700 kasu

Usoak hazten dituzten langileetan diagnostikatutako kasu kopurua aldakorragoa da. Ikerketen arabera, 100.000 langileetatik 20-20.000 egongo lirateke gaixotuta. Nekazarien birikarekin alderatuta, prebalentzia altuagoa da gaixotasuna eragiten duen hegazti antigenoa ez dagoelako baldintzaturik faktore geografiko edota klimatikoengandik.

Intzidentzia: gaixotasunaren intzidentzia, prebalentziaren kasuan bezala, oso aldakorra da. Finlandian, esate baterako, intzidentziaren aldakortasuna handia dela ikusi da urtaroaren arabera. Bertan diagnostikatzen diren nekazari birikaren kasu gehienak apirilean izaten dira eta gutxienak aldiz, urrian.

Prebalentziaren kasuan bezala, usoak hazten dituzten langileetan intzidentzia altuagoa da nekazarien birikarekin alderatuta. Nekazarietan, intzidentzia 8-540kasu/100.000/urteko den bitartean, usoak hazten dituzten langileetan 6000-21.000/100.000/urteko da.

Erretzaileak: erretzeak, gaixotasunaren babesle moduan jokatzen duela kontsideratzen da, tabakoak, inhalatutako antigenoen aurkako erreakzio immunologikoa gutxitzen duelako. Hala ere, behin gaixotasuna ezarri denean, tabakoak ez du gaixotasunaren larritasuna murrizten. Ez hori bakarrik, sarritan, forma kroniko edota larriago batera bideratzen du gaixoa.

Epidemiologia Gipuzkoan:

Kanpotiko albeolitis alergikoaren garapenerako Gipuzkoako klima ezinhobea dela kontsideratzen da. Hori horrela, Gipuzkoako herrialde batean (Abaltzisketa) egin zen ikerketa batek (Marco Jordán et al.), kanpotiko albeolitis alergikoak duen prebalentzia ikertu zuen (**8. Irudia**).

Abaltzisketa izan zen aukeratutako herria, non jarduera nagusia ganaduen elikadurara bideratutako nekazaritza den. 1988ko urtarrila-otsaila bitartean 82 pertsona ikertu ziren, 40 gizonezko eta 42 emakumezko batezbesteko adina 49,6 urte izanik. Horietatik, 68k belarrarekin kontaktu estua zuten euren egunerokoan eta gainerako 14ak, ez zuten harremanik. Ikerketan kontuan hartu ziren antigenoak ondorengoak izan ziren: belarra, *Micropolyspora faeni* (MF), *Termoactinomyces vulgaris* (TV) eta *Aspergillus fumigatus* (AF), *Penicillium frequentans* (PF) eta *Aureobasidium pullulans* (AP). Aipatzekoa da, antigenoen aurrean seropositibotasuna aurkeztu zuen

portzentaia oso altua izan zela, batez ere gizonezkoetan. Kontuan hartutako antigenoen artean, MF izan zen seropositibotasun gehien aurkeztu zuena. Hala ere, TV eta AF-ren aurkako emaitza positiboak nahiko altuak izan ziren baita ere. Zenbaitetan, antigeno bat baino gehiagoren aurrean agertu zen positibotasuna.

Nekazarien birika garatzeko lurralde aproposa izanda ere, nekazarien birikaz diagnostikatutako kasu kopurua oso baxua izan zen. Parte hartu zuten pertsona guztietatik, kasu bakarrak bete zituen soilik nekazariaren birika diagnostikatzeko balditzak. Ikerketako 17 kasutan, arnas sintomatologia belarraren manipulazioarekin erlazionatuta zegoen eta klinikaren agerpena, belarra manipulatzean agertzen zen eta kontaktua etetean sintomak arindu edota desagertu egiten ziren. Horrek, nekazariaren birikaren diagnostikoa baztertzea eragin zuen. Sintomatologia horren agerpenak, prebentziorako maskaren erabilerara behartu zuen 5 nekazarietan. Gaixotasun honen inguruko informazio urria eta ezagutza falta, kasu batzuk ez diagnostikatzeko suposatzen dezakeela kontsideratzen da.



8. Irudia: Gipuzkoa nekazarien birika garatzeko leku aproposa kontsideratzen da bai klimagatik eta baita nekazaritzak lurralde honetan duen garrantziagatik. Argazkian, belar meta bat eta lanean ari diren bi nekazari ikusten dira.

Martínez de Salinas et al. burututako ikerketan, Gipuzkoan, nekazarien birika esangura medikoa duen patologia dela ziurtatzen dute. Gainera, nekazaritza

nagusitzen den eta antzeko lan eta klima baldintzak dituzten Espainiako beste herrietan ere kontuan hartu beharreko patologia bat dela ondorioztatzen dute.

2.3. AGENTE ETIOLOGIKOAK: [2]

Lanarekin erlazionatutako patologia da eta bere eragile diren 300 antigeno baino gehiago deskribatu dira dagoeneko. Antigenoen zerrenda oso luzea da, baina laburbiltzeko, esan daiteke ondorengo materialekin lan egiten duten langileek kanpotiko albeolitis alergikoa garatu dezaketeela: zirinak eta proteina serikoak, lasto eta zerealak, egurrak, elikagaiak eta larruak. Normalean, lanaren izena erabiltzen da gaixotasunaren azpialde bakoitza izendatzeko.

- **Nekazari, hazienda edota ganaduetako langileak:** esan bezala, nekazarien birika, kanpotiko albeolitis alergikoaren formarik ohikoena da. Esposizio mota asko eta antigeno eragile asko deskribatu izan dira. Antigeno eragile ohikoenak, *Micropolyspora faeni* eta *Thermoactinomyces vulgaris* dira.

Nekazarien birika, inhalatutako hauts organikoek eragindako erreakzio toxikoengandik bereiztea garrantzitsua da. Hauts organikoek eragindako erreakzio hau, erreakzio ez immunologiko bat da eta kanpotiko albeolitis alergikoarekin alderatuta, 30-50 aldiz gehiago diagnostikatzen da. Nekazarien birika, antigenoarekiko esposizio jarrai eta luze batekin erlazionatzen den bitartean, hauts organikoek eragindakoa, egun bakar batean emandako esposizio bizi batekin erlazionatzen da.

- **Aireztatze girotuaren bidezko kanpotiko albeolitis alergikoa:** kanpotiko albeolitis alergiko ohikoa izaten da mikroorganismo desberdinek, *Thermoactinomyces* adibidez, aireztatze sistemak eta hezetasun handiko ur gordailuak kolonizatzen dituztenean.
- **Hegazti hazlearen birika:** hegaztien gorozkien edota lurtean igarotako materia proteinikoaren (ondoren hauts moduan sakabanatuta) eraginez ematen da. *Thermoactinomyces vulgaris* ohiko mikroorganismoa izan ohi da patologiaren forma honetan.
- **Albaitarien birika:** animaliekin kontaktu estua duten lanbideak dira eta hortaz, antigeno organikoen esposizioarekin erlazionatzen dira.

- **Irina eta aleekin lan egiten dutenen birika:** aleak, mikroorganismo askorengandik kolonizatuak izan daitezke, hala nola, *Sporobolomyces*, *Aspergillus Fumigatus*, *Aspergillus clavatus* eta *Stilophilus granarius*.
- **Eraikuntzan, papera, egurra manipulatzeko duten langileen birika:** zuhaitzak eta landareak eta hauen produktuak kolonizatuak izan daitezke baita ere mikroorganismo desberdinengandik.

2.4. PATOGENIA: [1]

Antigenoak inhalatzean, immunokonplexuen bidezko III. motako erreakzio immunologikoa martxan jartzen da. Erantzun immunologiko horrek, birikaren interstizioaren hantura eragiten du, T linfuzitoen infiltrazioa eta kaseum gabeko granulomak sortuz. Antigenoarekiko esposizioa luzaroan matentzen bada (urteak), interstizioaren fibrosia garatzen da.

2.5. DIAGNOSTIKOA: [3, 5, 11]

Kanpotiko albeolitis alergikoaren diagnostiko goiztiarra egitea garrantzitsua da gaixotasunaren lehenengo aldietan arnas aparatuan ematen diren aldaketak itzulgarriak direlako. Diagnostikoaren oinarria, antígeno esposizioaren historian, klinikan, aurkikuntza erradiologiko eta aldaketa fisiologikoetan oinarritzen da. Antigeno eragilearekin esposizioa berrezartzea diagnostikoa ziurtatzen lagundu dezake. Bestelako froga diagnostikoak, hala nola, garbiketa bronkoalbeolarra (BAL) edota biriketako biopsia lagungarriak izan daitezke bestelako gaixotasunak baztertzeko edota diagnostikoa baieztatzeko (**10. Irudia**).

2.5.1. Irizpide diagnostikoak:

Kanpotiko albeolitis alergikoaren diagnostikoa egiteko irizpide desberdinak proposatu dira:

- **Esposizioaren historia eta antigenoaren identifikazioa:**
 - Esposizioaren historia.

- Gaixotasuna eragin dezakeen antigenoaren ikerketa aerobiologikoa edota mikrobiologikoa.
- Detektaturiko antigenoaren aurkako IgG antigorputz espezifikoaren presentzia plasman.
- **Bateragarritasun kliniko, erradiografikoa eta fisiologikoa:**
 - Arnas aparatuko zeinu eta sintomak, hala nola, krepitatzailak, pixu galera, eztula, sukaraldiak, silbilantziak edota astenia. Aurkikuntza hauek, antigenoarekin esposizioa izan eta ondorengo orduetan ikusten dira bereziki.
 - Toraxeko erradiografian edo OTAn: patroierretikularra, nodularra eta dizdirarik gabeko beira patroia.
 - Espirometria: patroimurriztaile eta gas trukearen asaldurak (DLCO-ren murrizketa eta desaturazioa esfortzuarekin).
- **Garbiketa bronkoalbeolarra (BAL):**
 - CA4/CD8 ratio baxua.
 - Erantzun immunologiko espezifikoaren emaitza positiboa linfuzitoen transformazioaren test-ean (LMIT, gure ospitalean ez dago eskuragarri).
- **Inhalazio test positiboa:**
 - Ingurugiro antigenoarekiko kontaktua berrezartzea.
 - Ustezko antigeno eragilearekin inhalazio froga egitea ospitalean.
- **Aldaketa histopatologikoak:**
 - Gaizki definitutako kaseum gabeko granulomak.
 - Zelula mononuklearren infiltratua.

2.5.2. Froga diagnostikoak:

2.5.2.1. Plasmako prezipitinak:

Antigeno ezagun baten kontrako IgGak dira eta organismoan antigeno horren aurkako erantzun immunologiko espezifikoa dagoela egiaztatzen dute. Hala ere, prezipitinen presentzia ez du erabateko diagnostikoa baieztatzen. Esate baterako, nekazarien %30-40ak sueroko prezipitinen emaitza positiboa dute kanpotiko albeolitis alergikoaren klinikarik izan gabe. Sueroko prezipitinen emaitza positiboa maiztasun handiagorekin ikusten da usoak hazten dituzten langileetan, ziurrenik, antigenoarekiko esposizioa intentsitate eta iraupen handiagokoa izaten delako. Frogaren emaitza negatibo batek, ez du gaixotasunaren diagnostikoa baztertzen. Diagnostiko frogaren emaitza negatiboak direla eta, ez da kanpotiko albeolitis alergikoaren diagnostikoa ezartzeko frogaren esanguratsua kontsideratzen.

Teknika honek bi muga nagusi aurkezten ditu. Alde batetik, metodo analitikoaren estandarizazio falta eta bestetik, eremu geografiko bakoitzean antigeno eragileen ikerketa sakona egiteko beharra. Izan ere, gaixotasunaren eragile diren antigenoak lurralde batetik bestera aldatu egiten dira eta honekin batera, prezipitina sorta.

Hori horrela izanik, komenigarria da onddo, *actinomiceto* edota pazientearen harremanetan dagoen mikroorganismoaren hazkuntza egitea.

2.5.2.2. Leukozitoen migrazioaren inhibizio testa (LMIT):

Zenbait kasutan, antigorputz espezifikoen detekzioa zaila suertatzen da eta beraz, sentsibilizazioa neurtzeko beste metodo batzuk proposatu dira. Moret et al. leukozitoen migrazioaren inhibizio testa (LMIT) egitearen eraginkortasuna ikertu zuten nekazari birika zuten 20 pazienteekin eta sintomarik ez zuten beste 24 nekazariekin. Lehenengo taldean, testa positiboa izan zen %95ean eta talde kontrollean aldiz, %44ean.

LMITren frogaren ikertua izan zen baita ere nekazarien birika zuten eta aurreko urtean antigeno eragilearekin kontakturik izan ez zuten 8 pazienteekin. Kasu honetan, frogaren positiboa izan zen %87an.

Hori horrela izanik, ikerlariak, kanpotiko albeolitis alergikoaren diagnostikoa egiteko LMIT frogaren antigeno espezifikoen detekzioa baino eraginkorragoa dela ondorioztatu zuten.

2.5.2.3. Inhalazio froga:

Inhalazio frogan, pazientea, ustezko antigenoa dagoen inguruarekin berriko kontaktuan jartzen da klinika eta ingurugiroko egoera zehatzen arteko erlazioa ezartzeko. Bi patroi antzematen dira normalean:

- Gehienetan, esposizioa izan eta ondorengo 8-12 orduetan pazienteak, sukarra, ondoeza, buruko mina, krepitatzailak, FVC gutxitua eta neutrofilia azaltzen ditu. Erreakzio bortitzetan, hipoxemia eta aldaketa erradiologikoak antzeman daitezke baita ere. Garrantzitsua da pazientea monitorizatzea (sintomak eta zeinuak behatuz, kontaketa linfotarioa, arnas froga funtzionalak eta toraxeko erradiografia eginez) edota berehalako arreta medikoa jasotzeko aukera izatea froga egin eta ondorengo 24 orduetan.
- Zenbait kasuetan, paziente atopikoetan bereziki, bat-bateko silbilantziak eta FEV1-ren murrizketa ematen da, difusioan aldaketarik eman gabe. Esposizioa errepikatu eta ondorengo 4-6 orduetan, FEV1 eta FVCren murrizketa, sukarra eta leukozitosisia ikusi daitezke.

Froga hau ez dago eskuragarri Donostiako Unibertsitate Ospitalean, Galdakaoko Ospitalean aldiz, bai. Orokorrean, ez da inhalazio froga egiten gaixotasunaren progresioa eragin dezakeelako eta ez daudelako antigenoen guztientzako prestakinak.

2.5.2.4. Froga kutaneoak:

Antigeno espezifiko baten aurkako sentikortasun atzeratuaren erreakzioa oso inespezifikoa kontsideratzen da. Hala ere, frogaren berehalako (10-15min) irakurketa eraginkorra dela ikusi da, batez ere, nekazari eta uso hazlearen birikan. Lehenengoan, frogak %83ko sentsibilitatea eta %72ko espezifikotasuna du eta bigarrenengoan aldiz, sentsibilitatea %90koa da eta espezifikotasuna %85koa.

2.5.2.5. Ordenagailu bidezko tomografia axiala (OTA):

Geroz eta gehiago erabiltzen da kanpotiko albeolitis alergikoaren diagnostikoa egiteko. Gaixotasunaren estadioaren arabera, OTAn ikusten diren patroiak desberdinak dira. Orokorrean, birikako goiko eta erdiko lobuluetan dizdirarik gabeko beira patroia nodularra antzematen da, gune zentrolobulillarrean bereziki.

Gaixotasunaren diagnostikoa egiteko, nahikoa da OTAn gaixotasunaren patroia klasikoa agertzea pazientearen ezaugarri klinikoekin batera, naiz eta esposizioaren iturria ezezaguna izan.

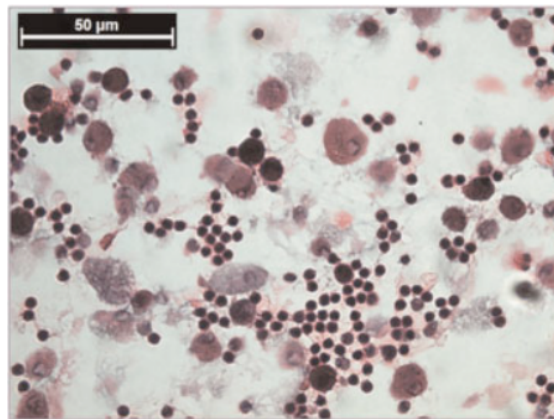
- **Akutua:** pneumonitisaren diagnostikoa egiteko sarritan OTA erabiltzen da. Gehienetan, dizdirarik gabeko beira patroia antzematen den arren, birika parenkima normala izan daiteke baita ere.
- **Subakutua:** mikronodulo barreiatuak, dizdirarik gabeko beira patroia, enfisema, aire atrapamenduak eta aldaketa fibrotikoak antzeman daitezke.
- **Kronikoa:** dizdirarik gabeko beira patroia, parenkimako mikronoduluak, enfisema edo abaraska patroia. Zailtasun handiena kanpotiko albeolitis alergikoaren, birikako fibrosi idiopatikoa eta pneumonia interstizial ez-espezifikoren arteko desberdinketa egitea da.

2.5.2.6. Garbiketa bronkoalbeolarra (BAL):

Sentsibilitate handiko froga izanik, lagungarria suertatu daiteke diagnostikoa bideratzeko. BAL-ean egindako aurkikuntzak, gaixotasunaren estadioa eta gaixoak izandako esposizioaren intentsitatearen inguruko informazioa ematen dute. Gogoan izan behar da, BAL-ean egindako aurkikuntza “anomaloak” esposizioa jasan duten pertsona asintomatikoetan ikusi daitezkeela baita ere.

- **Linfozitosia:** diagnostiko diferentzian kontuan hartzen diren gaixotasunetan nahiko ez-ohikoa da linfozitosia ikustea (>60%); hortaz, aurkikuntza ez-espezifikoa garrantzitsua da (**9. Irudia**).
- Linfozitosia aurkezten dutenek ondorengo fenotipoa izateko joera dute: **CD3+/CD8+/CD56+/CD57+/CD10-**. Markagailu hauen dentsitatea, sarkoidosian edo antolatutako pneumonia kriptogenikoan agertzen dena baino nabarmenagoa izan ohi da.
- **CD4/CD8 ratioa <1 izan ohi da normalean:** CD8 handitua duten pazienteek, biriketako fibrosia garatzeko aukera gutxiago dituztela kontsideratzen da.

- **Neutrofiloen gorakada** bat antzematen da antigenoarekiko esposizio berria eman denean.
- Aurreratutako kasuetan, **eosinofilia** antzeman izan ohi da, gehienetan, neutrofiliarekin batera.
- **Mastozitoen presentzia**: normalean linfositosi esanguratsu batekin batera ematen da eta kanpotiko albeolitis alergikoaren espezifikoa dela kontsideratzen da.
- Zenbait pazienteetan, BAL jariakinetan **IgG, IgA eta IgM-ren balioak handituak** ikusi izan ohi dira. Zelula plasmatikoen presentzia eta immunoglobulinen balio handituak, IgG eta albumina ratioarekin batera, albeolitis aktibo baten seinale izan daiteke.
- **Azido hialuronikoaren eta prokolagenoaren** balio handituak, nekazarien birika duten gaixo sintomatikoetan ikusi izan ohi da.



9. Irudia: Kanpotiko albeolitis alergikoa duen paziente batean garbiketa bronkoalbeolarra egitean, ohikoa da linfositosi (>60%) antzematea. Irudian BAL-ean eskuratutako lagin bat ikusten da linfzitoen nagusitasunarekin. [13]

2.5.2.7. Biopsia transbronkiala, kriobiopsia eta birika biopsia kirurgikoa:

Diagnostikoa ziurtatzeko, askotan, baieztapen histopatologikoa beharrezkoa izaten da. Orokorrean, lehenik eta behin, biopsia transbronkiala egiten da eta diagnostikoa

egiteko nahikoa ez bada, biopsia kirurgikora jotzen da. Gaixotasuna oso aurreratuta dagoen kasuetan, zenbaitetan, ezinezkoa suertatzen da lagin histologikoa eskuratzea. Orokorrean, OTAn egindako aurkikuntzak pneumonia interstizial gisa diagnostikatzeko baliagarriak ez direnean (patroi tipikoa ez dutelako) egiten da birika biopsia kirurgikoa.

Azken ikerketek, kanpotiko albeolitis alergikoaren diagnostikoan, kriobiopsiak aurkezten duen errendimendu altua azpimarratu dute (>70%). Teknika hau, biopsia transbronkiala endoskopia bidez egitean oinarritzen da eta birika biopsia kirurgikoa baino agresibotasun baxuagoa eta konplikazio gutxiago aurkezten ditu.

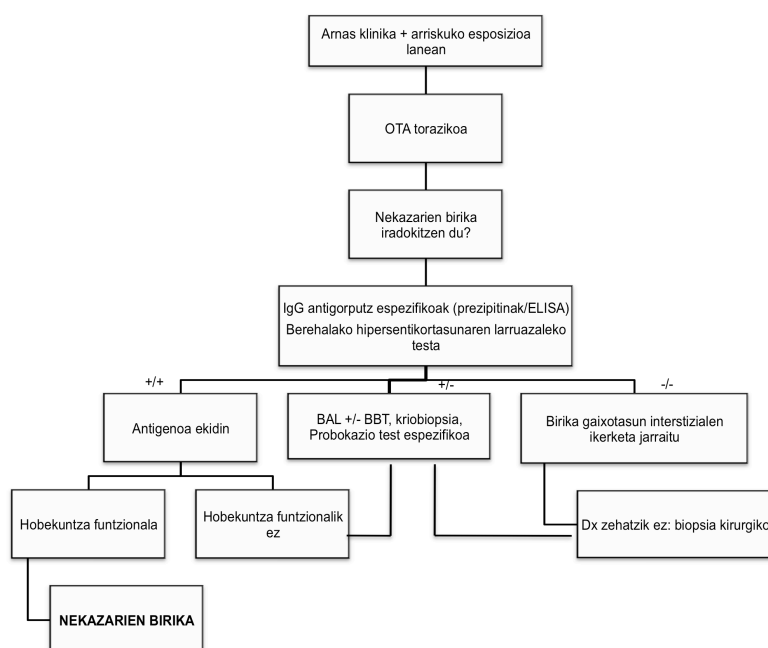
Birika biopsian ondorengo aurkikuntzak topatu daitezke:

- Gaizki definitutako kaseum gabeko granuloma txikiak bronkiolo terminaletik gertu daudenean.
- Mononuklearren infiltrazioa horma albeolarrean dagoenean distribuzio bronkozentrikoarekin.
- Interstizioan eta albeoloetan itxura esponjotsua duten histiozito handiak daudenean.
- Fibrosi peribronkiala, isolatutako zelula erraldoiekin, gaizki definitutako granulomekin edo Schaumann-en gorputzekin ageri direnean, kanpotiko albeolitis alergikoaren diagnostikoa indartzen dute.

Kanpotiko albeolitis alergikoaren diagnostikoa biopsia bidez egiteko funtsezkoak diren bi baldintza bete behar dira:

- Biopsiak, erradiologikoki esanguratsuak diren birika zonalde desberdinetatik hartu behar dira, hau da, lagin histologiko bat baino gehiago hartu behar da. Sarkoidosiaren kasuan bezala, irudi erradiologikoetan itxura normala duen birikaren azterketa histopatologikoak anormaltasunak agerian jarri ditzazke. Gainera, itxura esponjotsua ez da antzematen irudi erradiologikoetan.
- Birika ehunean mozketak jarraiak egin behar dira, aurkikuntza histopatologikoak maila desberdinetan egiteko.

Egun, pneumonia interstizial idiopatikoen diagnostikoa egiteko birika biopsiaren erabilera areagotu egin da. Hori horrela izanik, ikusi da, kanpotiko albeolitis alergikoaren forma kronikoak, antolatutako pneumonia kriptogenikoaren eta pneumonia interstizial ez-espezifikoen patroiak erakusten dituela. Kasu askotan, patroia hauek nabarmenak izaten dira eta granulomen ausentzia egoten da. Aldaketa fibrotikoak, area zentrolobulillarrean eta perilobulillarrean ikusten dira. Zelula erraldoi multinukleatuak kolesterol arraildurekin forma kronikoaren adierazle dira.



10. Irudia: Kanpoko albeolitis alergikoaren diagnostikoa egiteko jarraitu beharreko algoritmoa. Arnas klinika eta arriskuko esposizioaren arteko erlazioa ezartzen bada, OTA egin behar da. Honek, nekazarien birika iradokitzen badu palmako prezipitinak eta froga kutaneaok egingo dira. Ondorioz, hiru egoera planteatzen dira: bi frogak emaitza positiboak badute, antigenoarekiko kontaktua moztu eta gaixoak nola erantzuten duen behatu behar da. Hobekuntza funtzionala izanez gero, nekazarien birikaren diagnostikoa egiten da. Hobekuntza funtzionalik ez badago, BAL (garbiketa bronkoalbeolarra), BBT (birika biopsia transbronkiala) eta probokazio testa egin behar dira. Prezipitina emaitza positiboak eta froga kutanea negatiboak bada, BAL, BTB eta probokazio testa egin behar da baita ere. Bi frogak negatiboak baldin badira, gainerako birika gixotasun interstizialen diagnostikoaren ikerketan sakondu behar da eta ez bada diagnostiko zehatzik egiten, birika biopsia kirurgikora jo behar da. [5]

2.5.2. Diagnostikoa nahasteko arrazoiak:

Kanpotiko albeolitis alergikoaren diagnostikoa, sarritan, arnas aparatuko beste gaixotasun batzuekin nahasten da. Gaixotasunaren diagnostikoan egin daitezkeen hutsegiteak ondorengo arrazoiengatik izan daitezke:

- Ez delako gaixotasunaren eta esposizioaren arteko erlazioa ezartzen. Hau, sarritan, pazientea historiatzean galdera egokiak egiten ez direlako gertatzen da.
- Zenbait kasutan toraxeko erradiografia normala izan daiteke eta horrek, kanpotiko albeolitis alergikoa baztertzea eragin dezake.
- Plasmako prezipitinen emaitza negatiboak, hipersentsibilitate bidezko pneumonitisa baztertzea eragin dezake.
- Arnas froga funtzionaletan patroia buxatzailea ikustea, kanpotiko albeolitis alergikoa baztertzea egiten dute.
- Birika biopsiaren emaitza negatiboa izateagatik edota lagin okerra hartzeagatik diagnostikoa baztertzea. Askotan, birika laginean egindako aurkikuntzak ez-esanguratsu gisa kontsideratzen dira.
- BAL-ean linfuzitoen kuantifikazioan $<60\%$ izatea, diagnostikoa baztertzea eragin dezakete.
- Gaixotasunaren forma aurreratuan ikusten den fibrosia eta abaraska patroia zaila egiten dute kanpotiko albeolitis alergikoaren eta pneumonia interstizialaren arteko bereizketa egitea (Ohiko pneumonia interstiziala).

Sindrome ugari daude hauts organikoen inhalazioagatik ematen direnak eta ez direnak kanpotiko albeolitis alergikoa. Hari horrela izanik, garrantzitsua da sindrome hauek identifikatu eta maneiatzen jakitea. Horien arten, azpimarratzekoak dira:

- Inhalazioagatiko sukarra
- Hauts organikoen sindromea
- Bronkitis kronikoa
- Fibrosi interstiziala
- Su hartzailearen birika

2.6. PREBENTZIOA, TRATAMENDUA ETA PRONOSTIKOA: [4, 5]

2.6.1. Prebentzioa:

Kanpotiko albeolitis alergikoa, gaixotasuna eragiten duten antigenoekiko esposizioa murriztuz prebenitu daiteke:

- **Karga antigenikoaren murrizketa** kanpotiko albeolitis alergikoaren murrizketa eragiten du. Horretarako, mikroorganismoekiko esposizioa gutxitu edota babes egokia erabili behar da lanean (nekazarien kasuan, adibidez).
- Ingurune itxietan ematen den mikroorganismoen kutsadura askotan hezetasunarekin erlazionatzen da. Hortaz, instalazio hauen diseinua egokia izatea berebiziko garrantzia du uretan hazten diren mikroorganismo kopurua murrizteko. Gizakiak bizi diren eraikinen hezetasuna <60koa izatea gomendatzen da.
- Prebentziorako aire girotu, aireztatze sistema eta berogailuen **mantentze egokia egitea** garrantzitsua da.
- **Arnas aparatuaren babesa:** prebentzio neurri hau, gaixoak bere lanarekin jarraitzea ahalbidetzen duen aukera bakarra da. 1971an Gourley eta Braidwood-ek egindako ikerketan, kanpotiko albeolitis alergikoaren forma akutua zuten 21 pazienteei arnas aparatua babesteko tresnak ahalbidetu zitzaizkien 2 urtez (hauts kontrako maskarak). Denbora horretan, sintoma akutuen murrizketa nabarmena ikusi zuten gaixoek aurreko 4 urteetan izan zutenarekin alderatuta. Paziente bakarra izan zen ospitalizazio beharra izan zuena. Ez da ikertua izan prebentzio neurri honek gaixotasunaren aldi kronikoan duen eragina (**11. Irudia**).

Arnas aparatua babesteko tresna batzuen deserosotasunak, prebentzioa alde batera uztea suposatu dezake. Aipatutako ikerketan, pazienteen %80ak ez zuten arazorik izan maskarak erabiltzeko, baina gainerako %20ak alde batera utzi zituzten erosotasun falta eta lanean zeuden bitartean sintomarik nabaritzen ez zutelako. Prebentziorako tresna hauen tolerantzia, erlazio zuzena du antigenoaren esposizioan gaixo bakoitzak pairatzen dituen sintomekin eta baita, paziente bakoitzak bere lana mantendu ahal izateko

aukera bakarra izatearekin ere. Hori horrela, sistema hauen erabilera proposatzean kontuan izan behar da:

- Saihestu nahi den antigenoarentzat tresnarik erosoena eta eraginkorrena aukeratzea.
- Tresnaren zaintza eta mantentzearen inguruko gomendioak ematea.



11. Irudia: arnas aparatua babesteko hauts kontrako maskarak. Tresna hauek, gaixoari antigeno eragilearekin kontaktuan jarraitzea ahalbidetzen diote sintomak kontrolatuz eta gaixotasunaren progresioa ekidinez. [5]

2.6.2. Tratamendua:

Orokorrean, antigenoa ekiditean gaixotasunaren erremisioa ematen da. Hala ere, zenbaitetan glukokortikoide bidezko tratamenduak beharrezkoak izaten dira.

- **Antigenoa ekiditea:** gaixotasuna eragin duen antigenoa identifikatzea ezinbestekoa da gaixotasunaren maneia egiteko. Zenbaitetan, ezinezkoa suertatzen da antigenoarekiko esposizioa ezabatzea, horrek, ingurugiroa saihestea edota lanbidearen aldaketa suposatzen duelako. Hala ere, antigenoa ekiditeak ez du gaixotasunaren erremisioa ziurtatzen %100ean. Progresioan dagoen gaixotasunaren kasuan, esposizioa ahal den heinean murriztea gomendatzen da.

Kanpotiko albeolitis alergikoak lan munduarekin duen harreman estua dela eta, gogoan izan behar da, ondorio emozional eta ekonomiko handiak izan ditzazkeela. Izan ere, patologiaren forma oso larrietan, lanbidearen edota etxebizitzaren aldaketa suposatu dezake.

- **Glukokortikoideak:** glukokortikoeek, pazientearen hasierako sendatzea bizkortzen dute. Normalean, gaixotasunaren forma akutua eta kronikoa erakusten duten pazienteei errezetatzen zaizkie, hau da, sintoma jarraiak eta iraunkorrak dituzten gaixoei.
 - o Nekazariaren birika zuten 93 pazienteko ikerketa batean, glukokortikoideen bidez tratatuak izan ziren pazienteak (4-12 astez), soilik antigenoaren esposizioa moztu zutenekin alderatu zituzten. Sintomen desagertzea azkarragoa izan zen glukokortikoide bidez tratatuak izan zirenetan. Dena den, 6 hilabeteetara ez zen desberdintasunik antzematen eta 12 asteetara glukokortikoide bidezko tratamendua ez zuen abantailarik erakutsi.
 - o Nekazarien birikaren forma akutua zuten 36 pazienteko ikerketa batek, prednisolona eta plazebo bidezko tratamenduak alderatu zituen 8 astez. Hilabete baten ostean, gasen difusioan hobekuntza nabarmena antzeman zen prednisolonaz tratatutako pazienteetan. Hala ere, ez zen desberdintasunik ikusi espirometriako patroirantz.

Glukokortikoideak gaixotasun larria aurkezten duten pazienteetan gomendatzen dira. Normalean, Prednisonarekin hasten da 0.5-1mg/kg/eguneko goizeko dosi bakarrarekin. Pazienteak antigenoa dagoen inguruarekin kontaktua moztzen badu, ez dira mantentzeko dosiak behar izaten.

Glukokortikoide sistemikoei eragin desiragaitz ugari izaten dituzte eta ondorioz, paziente guztiek ez dituzte ondo toleratzen. Hori dela eta, praktika klinikoan arazo ugari sortzen dituzte.

- **Rituximab** (antigorputz monoklonala): kanpotiko albeolitis alergikoaren kasu errefraktarioetan erabiltzen da, hau da, gainerako tratamenduek huts egin dutenean. Pazienteen egonkortasuna eta hobekuntza eragiten du.

- **Birika transplantatea:** kanpotiko albeolitis alergikoaren ondorioz, birika gaixotasun aurreratua garatzen duten pazienteei zuzendua. Ikerketa batean, kanpotiko albeolitis alergikoa zuten 31 paziente transplantatu, birika fibrosi idiopatikoa zuten 91 paziente transplantatuekin alderatu ziren. Alergeno eragilea 12 pazienteetan identifikatu zen. Transplantea egin eta ondorengo lehenengo, hirugarren eta bostgarren urteko biziraupen tasa %86, %67 eta %49 zen hurrenez hurren. Bi paziente berirro gaixotu ziren antigeno eragilearekin kontaktuan jartzean.

2.6.3. Pronostikoa:

Kanpotiko albeolitis alergikoa duten paziente gehienek birika funtzio osoa berreskuratzen dute antigenoarekin kontaktua ezabatzean. Nekazarien birika pronostiko hobea du uso hazleen birika baino. Orokorrean, fibrosia garatu dutenek pronostiko okerragoa dute fibrosia ez dutenek baino.

Nekazarien birika: nekazari gehienek birika funtzio osoa berreskuratzen dute eta berreskuratzen ez duten kasuetan geratzen zaien anormaltasun hori minimoa izaten da. Nekazarien %50 birika gutxiegitasun kronikoa garatzen dute, baina alterazioak orokorrean oso arinak izaten dira. Gehienek, anormaltasun buxatzaileak izaten dituzte eta askotan, OTAn antzeman daitezkeen aldaketa enfisematosoekin asoziatzen dira.

Orokorrean, PO₂ lehenago berreskuratzen da FVC baino eta DLCO-ren berreskurapena denbora gehiago behar izaten du. Nekazarien birika duten paziente gehienek, birika funtzioa berreskuratzen dute lehenengo agerraldi akutua izan eta bi urteetara. Hobekuntza hau, antigeno eragilearekin kontaktua mantendu arren ikusten da.

3. LANAREN HELBURUAK:

Lan honen helburua, Donostiako Unibertsitate Ospitalean nekazarien birikaz diagnostikatutako kasuak aztertzea eta ondoren, errebisio bibliografikoarekin alderatzea izan da. Erregistratutako kasuak, patologiaren bereizigarri diren ikuspuntu desberdinetatik ikertuak izan dira, hala nola, etiologia, klinika, diagnostikoa eta

tratamenduaren aldetik. Hori horrela izanik, gaixotasunaren gakoak zeintzuk diren, gizartean duen garrantzia eta bere joera zein den determinatzea ahalegindu da.

4. MATERIAL ETA METODOAK:

Kasu-serie baten ikerketa erretrospektibo deskribatzailea da egindako ikerketa eta Donostiako Unibertsitate Ospitalean 2000-2016 urte bitartean nekazarien birika pairatzen zuten gaixoen historia kliniko elektronikoak errebisatuz egin zen (Osabide global® eta Clinic® programak eta pazientearen historia kliniko zaharrak eskaneatuta erabiliz). Informazio horren eskuratzea eta erabilera, Etika Komitearen baimenarekin egin zen datu pertsonalak babesten dituen 15/1999 legea errespetatuz. Datu guztiak era anonimoan erabili ziren paziente bakoitzaren pribatutasuna errespetatuz.

Donostiako Unibertsitate Ospitalak osasun zerbitzu komunitarioak eskaintzen dizkie 360.000 pertsonari (Donostialdeakoak eta Urola kostako alderdi batekoak) eta erreferentziako ospitalea da Gipuzkoako beste erakunde sanitario batzuentzat (Nafarroako Bortziriak barne).

Ikerketa hau egiteko, Microsoft Office Access programarekin datu base bat (NB.mbd) egin zen eta bildutako informazioa antolatzeko erabili ziren aldagaiak bost taldeetan sailkatu ziren: demografikoak, klinikoak, diagnostikoak, pairatutako konplikazioen ingurukoak eta jasotako tratamendua eta prebentzioarenak. Aldagai demografikoak, pazientearen oinarriko datuak biltzen zituzten batez ere, hala nola, sexua, adina, arraza, lanbidea, herria, diagnostikoa egin zeneko adina, gaixotasunen aurrekari famialarrak eta pertsonalak. Sintomak ikertzen zituzten parametroen artean, hauen presentzia, iraupena eta izaera behatu zen eta baita disnea, eztula edota ondoeza orokorra pairatu zuten ala ez. Diagnostiko baloratzeko, alde batetik, egin ziren diagnostiko frogak ikertu ziren eta bestetik, diagnostiko froga bakoitzean lorturiko emaitzak. Hori horrela, PO₂, espirometria, DLCO, toraxeko erradiografia, toraxeko OTA, plasmako prezipitinak, LMIT, onddo hazkuntza, inhalazio froga, BAL eta birika biopsia izan ziren kontuan hartu ziren prozedurak. Konplikazioetan, arnas gutxiegitasuna, birika hipertentsioa, birika fibrosia, enfisema, pneumotoraxa, birika minbizia, infezioak eta TEP pairatu zuten ala ez baloratu zen. Paziente

bakoitzak jaso zuen tratamendua aztertzeko kontuan hartu ziren aldagaiak aho bidezko kortikoideen hartzea, kortikoide inhalatuen eta bronkozabaltzaileen beharra, immunoezabatzaileen erabilera, etxeko O₂ beharra eta birika transplantea izan ziren. Hortaz gain, hartutako prebrentzio neurriak baloratu ziren baita ere.

Ondoren, Donostiako Unibertsitate Ospitalean kanpotiko albeolitis alergikoaz erregistratutako kasuak bilatu ziren Osakidetza Datuen Oinarrizko Gutxieneko Multzoa (DOGM) databasean ICD-9 495 kodigoa erabilia. Esan bezala, bildu ziren kasu guztiak 2000-2016 urte tartean diagnostikatutakoak izan ziren. Eskuratutako lehenengo zerrendan 36 paziente bazeuden ere, horietatik nekazarien birika zutenak 8 kasu izan ziren soilik. Zazpi kasu uso hazlearen birikaren diagnostikoa zuten. Azpimarratzekoa da, hasiera batean nekazarien birikaz diagnostikatutako 10 kasu aukeratu zirela eta ondoren, pazienteen historia klinikoa eta proba diagnostikoak behatzean, 2 baztertuak izan zirela antigenoarekiko esposizioaren historiaren ausentzia edota froga diagnostikoen eta patologiareneko bateraezintasunagatik (2. Anexoa). Datuak analizatzeko estatistika deskriptiboa erabili genuen (batezbestekoak eta proportzioak).

Nekazarien birikaren inguruko errebisio bibliografikoa osatzeko, informazioa, datu base desberdinetan egindako bilaketatik eskuratu zen eta guztira 19 artikulua erabili ziren (1. Anexoa). Kontsultatu ziren datu baseak, UpToDate, Ovid, Trip database, Fisterra, Dynamed eta Archivos de Bronconeumología izan ziren eta bilaketarako ondorengo terminoak erabili ziren: “Neumonitis por hipersensibilidad”, “Hypersensitivity pneumonitis” eta “Alveolitis extrinsic allergic”. Bildu ziren artikulua guztiak ingelesez eta gazteleraz idatziak zeuden eta 2006tik aurrera argitaratutakoak izan ziren.

5. EMAITZAK:

Ikerketarako bildu ziren 8 pazienteak arraza txuriko 2 emakumezko eta 6 gizonezko izan ziren, denak 50 urtetik gorako adinarekin eta bizirik jarraitzen dute bat izan ezik. Gure serieko kasuak, Donostialdean (2), Urola Kostan (2), Tolosaldean (2), Debagoienan (1) eta Debarrenan (1) kokatzen ziren. Hori horrela, Gipuzkoan nekazarien birikak duen prebalentzia (populazioa 709.607 biztanlekoa izanda),

1,12/100.000koa dela ikusi da. Paziente guztiak nekazaritzan jarduten zuten edota harreman estua zuten nekazal giroarekin. Familia aurrekariei dagokionez, bi kasutan birika gaixotasun interstizialen kasuak zeuden familian eta kasu bakarrean aurkitu zen arnas aparatuko gaixotasunen aurrekari pertsonala, polenari alergia hain zuzen ere. Pazienteek klinika nabaritzen hasi zireneko batazbesteko adina 43 urtekoa zen, hala ere, azpimarratzekoa da, datu honen banaketa ez dela oso homogeneoa eta paziente batetik bestera asko aldatzen dela lehenengo sintomen agerpeneko adina. Nekazarien birikaren diagnostikoa kasu erdietan (4) barne medikuntzaren esku egin zen eta gainerako erdia (4) pneumologiako zerbitzuaren esku. Jarraipena kasu guztietan penumologiaren esku egiten zen, 2 kasuetan izan ez ezik non barne medikuntzaren esku jarraitzen zuten. Diagnostikoa egin zeneko batazbesteko adina 48 urtekoa izan zen eta kasu gehienetan, sintomak hasi eta lehenengo urtean egin zen. Bi kasutan aldiz, 8 eta 9 urteko atzerapena egon zen.

Paziente guztiek aurkeztu zituzten sintomak. Hauek, izaera progresiboa zuten bi kasuetan izan ez ezik non okertze progresibo horrekin batera agerraldia akutuak pairatzen zituzten. Kasu bakarra izan zen sintomen bat-bateko agerraldia pairatzen zuena okertze progresiborik izan gabe. Sintoma nagusiak, disnea eta eztula izan ziren eta kasu guztietan ikusi ziren. Toraxeko mina 3 kasutan erregistratu zen eta akropakiak kasu bakarrean. Pazienteen 1/4ak izan zuen soilik klinika orokorra, astenia eta ondoeza orokorra nagusituz. Ez zen pixu galerarik sumatu.

Diagnostikoari dagokionez, kasu guztietan egin zen PO₂ren determinazioa eta espirometria. Lehenengo frogan, kasuen %62,5ak arnas gutxiegitasuna zuten eta gainerakoek hipoxemia. Bigarreanean, 5 kasutan patroia murriztatzailea antzeman zen, kasu batean buxatzailea eta beste batean mistoa. Kasu bakarrean izan zen normala espirometria, naiz eta patologiaren aldi kronikoan aurkitu pazienteak. Gasen difusioa bi kasutan izan zen normala (**1. Taula**).

1. Taula: Gure serieko pazienteen PO₂, espirometria eta DLCO frogretan izandako emaitzak.

Pazienteak	PO ₂ mmHg	% FVC	% FEV1	FEV1/FVC	Patroia	% DLCO
1	60 mmHg	% 55	% 63	85	Murriztatzailea	% 21

2	52 mmHg	% 65	% 51	61	Mistoa	% 27
3	86 mmHg	% 73	% 71	70	Murriztatzailea	% 90
4	43 mmHg	% 64	% 60	80	Murriztatzailea	% 53
5	67 mmHg	% 56	% 63	91	Murriztatzailea	% 70
6	96 mmHg	% 62	% 67	88	Murriztatzailea	% 49
7	55 mmHg	% 119	% 100	58	Buxatzailea	% 42
8	95 mmHg	% 89	% 90	75	Normala	% 80
Batezbestekoa	69,25 mmHg	% 72,8	% 70,6	76	-	% 54

1. Taula: Serieko kasu guztietan egin ziren hiru frogak (PO₂, espirometria eta DLCO). PO₂: oxigenoaren presio partziala; FVC: edukiera bital behartua; FEV₁: arnasbeherako bolumen bortxatua 1. segunduan; FEV₁/FVC: Tiffeneau-ren indizea; DLCO: gasen difusioa biriketan. Pazienteen %62,5ak arnas gutxiegitasuna zuten eta gainerakoek hipoxemia. Espirometria bakarra izan zen normala, gainerako kasu guztietan patroli patologia ikusi zen. Gasen difusioa bi kasutan izan zen normala.

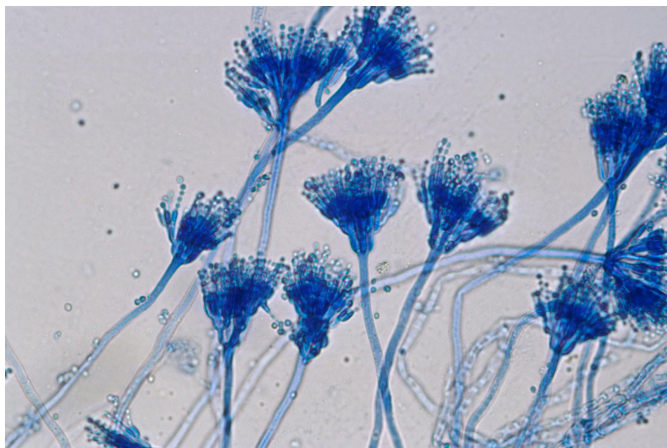
Plasmako prezipitinen determinazioa 7 kasutan egin zen (**2. Taula**): hiru kasutan negatiboak izan ziren eta gainontzekoetan positiboak antigeno bat baino gehiagoren aurka. Antigeno horien artean, ohikoena, *Aspergillus fumigatus* (**12. Irudia**) izan zen. Topatu ziren beste antigeno batzuk: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Pullularia pullulans*, *Penicillium notatum* eta *Penicillium frequentans* izan ziren.

2. Taula: Serieko pazienteek plasmako prezipitinen frogan izandako emaitzak.

Pazienteak	Prezipitinak	Zein Ag aurkako IgG?
1	Bai	<i>Aspergillus fumigatus</i>
2	Bai	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Pullularia pullulans</i>
3	Ez	-
4	Bai	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus clavus</i> , <i>Aspergillus terreus</i> , <i>Aspergillus nidulans</i> , <i>Aspergillus niger</i>
5	Bai	Negatiboak
6	Bai	Negatiboak
7	Bai	<i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Penicillium notatum</i> , <i>Penicillium frequentans</i>

8	Bai	Negatiboak
---	-----	------------

2. Taula: Kasu bakarrea izan ez ezik, serieko paziente guztiei egin zitzaien plasmako prezipitinen froga. *Aspergillus fumigatus* izan zen positibotasun gehien izan zuen mikroorganismoa eta hiru pazienteetan froga negatiboa izan zen.



12 Irudia: Gure serieko pazienteetan *Aspergillus fumigatus* izan zen plasmako prezipitinen frogan positibotasun gehien izan zuen antigenoa. Irudian *Aspergillus fumigatus* mikroorganismoa ikusten da mikroskopia elektroniko bidez.

Toraxeko erradiografia kasu guztietan egin zen, 5 kasutan patroia interstiziala nagusitzen zen, 2 kasutan infiltratu albeolarra eta kasu batean normala izan zen. Toraxeko OTA baita paziente guztiei egin zitzaien eta kasuen 3/4ak dizdirarik gabeko beira patroia zuten. Birika parenkimaren fibrosia, pazienteen 1/2an ageri zen eta noduluak 1/4tan. Enfisema kasuen %25ean ikusi zen. Onddoen hazkuntza, paziente bakarrea egin zen eta inhalazio froga, beste batean. Ez zen LMIT egin. Garbiketa bronkoalbeolarra, pazienteen erditan zegoen erregistratuta eta guztietan linfositosis ageri zen. Biopsia, pazienteen 1/2ei egin zitzaien, 2 kasutan kirurgia irekiaren bidez, kasu batean biopsia transbronkiala izan zen eta beste batean torakoskopia bidezkoa. Nekazarien birikaren diagnostiko ziurtatutzat 3 kasutan hartu zen, gainerakoak, probableak bezala kontsideratu ziren. Kasu gehienetan, gaixotasunaren diagnostikoa antigenoaren esposizioaren historia, espirometria, OTA eta biopsia bidezkoa izan zen (3. Taula).

3. Taula: Serieko paziente bakoitzean egindako OTAn izandako emaitzak.

Pazienteak	OTA	Dizdira gabeko beira patroia	Noduluak	Fibrosia	Enfisema
1	Bai	Ez	Ez	Bai	Ez
2	Bai	Bai	Ez	Ez	Bai
3	Bai	Bai	Ez	Bai	Ez
4	Bai	Bai	Bai	Bai	Ez
5	Bai	Bai	Ez	Bai	Bai
6	Bai	Bai	Bai	Ez	Ez
7	Bai	Bai	Ez	Ez	Ez
8	Bai	Ez	Ez	Ez	Ez

3. Taula: toraxeko OTA: Ordenagailu bidezko tomografia axiala. OTA paziente guztiei egin zitzaizen eta 6 kasutan dizdirarik gabeko beira patroia antzematen zen. Noduluak bi kasutan ikusi ziren eta pazienteen 1/2ak birika fibrosia garatu zuen. Enfisema bi kasutan ikusi zen.

Gaixotasunaren kurtsoan pazienteek izandako konplikazioei dagokionez, azpimarratzekoa da, kasuen 1/2ak arnas gutxiegitasuna garatu zutela. Esan bezala, enfisema paziente bakarrean ikusi zen eta birikako fibrosia 5 kasutan. Inorrek ez zuen birikako minbizirik garatu ezta birika tronboenbolismorik ere. Pneumoniagatik ingreso errepikariak 3 pazienteetan eman ziren. Ikerketako paziente guztietatik bakarra hil zen.

Pazienteek jasotako tratamenduari dagokionez, aho bidezko kortikoideetan oinarritutako tratamendua 6 kasutan egin zen eta paziente horietatik 4k, kortikoide inhalatuen eta bronkozabailtzaileen beharra zuten eguneroko klinika kontrolpean izateko. Aho bidezko kortikoideak hartzen ez zituztenen artean, batek hartzen zituen kortikoide inhalatuak eta bronkozabailtzaileak. Immunosupresore bidezko tratamedua ez zuen inorrek jaso. Etxeko O₂ren beharra 5 kasutan egon zen eta birika fibrosia garatu zuten bost pazienteetatik bitan transplantea egin zen. Prebentzio neurriak 3 kasutan aplikatu ziren: kasu batean hauts kontrako maskaren bidez, beste batean lan aldaketa eginez eta bestean ez da zehaztu zein prebentzio neurri hartu zen.

6. EZTABAIDA:

Kasu-serie ikerketa erretrospektiboa izanik, nekazarien birikaren inguruko hipotesi berriak planteatzeko baliagarria izan da. Dena den, azpimarratu beharreko bi muga nagusi izan ditu: batetik, ikerketarako talde kontrol bat ez izatea eta bestetik, asoziazio estatistikoak ezartzeko ezintasuna talde kontrolaren ausentziagatik. Izan ere, planteatu daitezkeen asoziazioak ausazkoak izateko arriskua dago eta gaixotasunaren arrisku faktoretzat hartu daiteke errealitatean ez dena, adibidez.

Gainera, jarraipen denbora oso luzea izanik (16 urte), diagnostikorako erabili diren teknikak eta tratamenduak aldatu izan ahal dira eta muga honek emaitzak baldintza ditzake.

Ikerketa honetan, ikusi da, patologia honetaz diagnostikatutako paziente gutxi dagoela Donostiako Unibertsitate Ospitalean. Kasu kopuruen urritasuna deigarria izan da, jakinda, Gipuzkoa, nekazarien birika pairatzeko leku aproposa kontsideratzen dela bai klimatik eta baita nekazaritzak eremu honetan duen garrantziagatik. Izan ere, Gipuzkoan, 5843 nekazari daude (EUSTAT 2009) eta nekazarien birikaren prebalentzia %0,4-7koa da. Hori horrela izanik, Gipuzkoari, nekazarien birikaz diagnostikatutako 23-409 kasu legozkioke, eta beraz, gure inguruan azpidiagnostikatuta dagoela ondorioztatzen da. Ikerketan, nekazarien birikak duen prebalentzia (populazioa 709.607 biztanlekoa izanda), 1,12 /100.000koa dela ikusi da.

Nekazarien birika azpidiagnostikatuta egotearen arrazoiak anitzak dira. Batetik, kanpotiko albeolitis alergikoaren eta ohikoagoak diren arnas aparatuko beste patologia batzuen klinika antza handia dute elkarren artean eta beraz, ohikoa da asma edota BGBK-rekin nahastea, adibidez. Bestetik, birika gaixotasun interstizial zedagarrigabe (BGIZ) moduan erregistratutako kasuak zein motatakoak diren zehaztu gabe egoteak, gaixotasunaren prebalentzia murriztea eragiten du. Kodifikazioa egiten duen teknikoak altako historia gaizki kodifikatzen badu, eragina izan dezake azpidiagnostikoan. Horrekin batera, kontuan hartzekoa da, lehen mailako arretako medikuntzan nekazarien birikaz diagnostikatutako kasuak egon daitezkeela DGOM datu basean erregistraturik gabe daudenak.

Errebisio bibliografikoan, nekazarien birikaren formarik ohikoena aldi akutua dela ikusi den arren, gure serieko paziente guztietan batean izan ez ezik diagnostikoa,

gaixotasunaren aldi kronikokoan egin zen. Azken datu hau, gaixotasuna azpidiagnostikatuta egotearekin zerikusia du. Izan ere, forma akutuaren garaian ez bada kanpotiko albeolitis alergikoaren susmoa planteatzen eta asmarekin nahasten bada, adibidez, pazientea antigeno eragilearekin kontaktuan jarraituko du eta gaixotasuna aldi kronikora eboluzionatzea ahalbidetuko du.

Gure serieko paziente guztiak 50 urte baino gehiagokoak ziren eta nekazaritzan jardutearen historio luzea zuten aurretik. Azpimarratzekoa da, paziente guztietatik gaixo bakarrak erretzen zuela, eta hori, tabakoak gaixotasunaren garapenean hartzen duen funtzio babeslearen islada kontsideratzen da.

Sintomak, kasu guztietan erregistratu ziren eta bibliografian ikusi den moduan, disnea eta eztula izan ziren ohikoenak. Hala ere, errebisioan eta tauletan erregistratutako gainerako parametroak paziente batetik bestera oso aldakorrak zirela ikusi da. Esate baterako, sintomatologia orokorra gaixotasunaren fase guztietan agertzen den arren, ikerketako pazienteetatik %25ak bakarrik antzeman zuen egoera orokorraren galera.

Diagnostikoaren inguruan, datu deigarria izan da gure serieko kasuetan ez zela algoritmo diagnostiko zehatz bat jarraitu eta emandako urratsak oso aldakorrak izan zirela kasu batetik bestera, baita patologiaren diagnostikoa ziurtatzeko kontuan hartu ziren irizpideak ere. Gure serieko pazienteetan nekazarien birikaren diagnostikoa egiteko jarraitu zen prozedura errebisioan ezarritakoarekin alderatuz gero, lehenengo bi urratsak (OTA eta plasmako prezipitinak) ia paziente guztietan jarraitu zirela ikusten da: toraxeko OTA paziente guztietan egin zen eta plasmako prezipitinak kasuen %87,5ean. Ondoren burututako pausoak ez dira batere homogeneoak gaixoen artean, esate baterako, BAL eta birika biopsia kasuen 1/2an egin zen soilik.

Kasu bakarrean izan ez ezik, espirometria guztiak patologikoak izatea, gaixotasunak arnas aparatuarengan duen eraginaren adierazle gisa kontsideratzen da, DLCOren eta PO2ren emaitza asaldatuekin batera.

Ikerketa honen bidez, plasmako prezipitinek aurkezten dituzten mugak praktika klinikoan isladatzen direla antzeman da. Azken urteotan, nekazariak, belarra biltzeko metodoetan aldaketak egin dituzte eta metetan biltzetik plastikoan bildutako belar

boletan pilatzera pasa dira (**13. Irudia**). Teknika berri honekin, belarraren hezetasuna areagotu egiten da eta ondorioz, onddo eta anaerobioen hazkuntza errazten da. Hortaz, ez da harritzekoa patologia eragin dezaketen mikroorganismoetan aldaketak ematea eta ospitaleko prezipitina sortetan bilduta dauden antigenoengandik desberdinak izatea, frogaren emaitza negatiboa izatea eraginez.



13. Irudia: Garai batean belarra metetan biltzen zen, baina gaur egun plastikozko belar boletan biltzen da. Ondorioz, belarraren hezetasuna areagotu egiten da eta onddo eta anaerobioen hazkuntza errazten da. Horrek, gaixotasuna eragin dezaketeen antigeno posibleak aldatzea eragin du.

Errebisioan aipatu den Marco Jordán et al. egindako ikerketaren arabera, Gipuzkoako nekazariak kontaktu estua mantentzen dute ondorengo antigenoekin: belarra, *Micropolyspora faeni* (MF), *Termoactinomyces vulgaris* (TV), *Aspergillus fumigatus* (AF), *Penicillium frequentans* (PF) eta *Aureobasidium pullulans* (AP). Donostiako Unibertsitate Ospitalean aldiz, *Aspergillus fumigatus* (AF), *Aspergillus niger*, *Micropolyspora faeni* eta uso hazlearen birikaren diagnostikoa egiteko loro, uso eta perikitoaren antigenoen aurkako IgG-ak dira eskuragarri daudenak. Hau da, gure ospitalean ez dira biltzen Gipuzkoan nekazarien birika eragiteko aukera gehien dituzten prezipitina sortak, eta horrek, frogaren emaitza negatiboa izateko aukerak areagotzen ditu. Hau guztia, osasun zentroetako prezipitina sortak eguneratzearen garrantziaren adierazle da eta paziente batean patologia honen susmoa izanez gero, manipulatzeko duen belarraren lagin bat hartu eta hazkuntzak egitea komenigarria

dela kontsideratzen da gaixotasunaren diagnostikoa behar baino lehenago baztertua izan ez dadin.

Ikerketa berriek, gaixotasunaren diagnostikoa bideratzeko prozedurak definitzen joan dira eta LMIT edota onddoen hazkuntza egitearen garrantzia azpimarratzen dute. Hori horrela izanik eta kotuan izanda gure serieko kasu gehienak diagnostiko ziurtatugabea zutela, deigarria da froga diagnostiko horiek eginak ez izatea. Gauza bera gertatzen da birika biopsiarekin. Egun, lagin histologikoak eskuratzeko kriobiopsia aukerako teknika kontsideratzen den arren, gure serieko pazienteetan ez zen egin eta lagin histologikoa eskuratzeko teknika inbaditzaileagoak (kirurgia irekia, torakoskopia, biopsia transbronkiala) erabili zituzten. Gainera, kontuan hartzekoa da, gure inguruan probokazio testa soilik Galdakaoko Ospitalean egiteko aukera dagoela. Guzti hori, nekazarien birikaren diagnostikoa bideratzeko oztupoak kontsideratzen dira.

Tratamenduari dagokionez eta errebisio bibliografikoarekin alderatuta, azpimarratzekoa da gure serieko paziente erdiak eguneroko sintomak arintzeko kortikoide inhalatuen eta bronkozabaltzaileen beharra zutela. Ez hori bakarrik, gainera, inorrek ez zuen immunosupresore bidezko tratamendua jaso eta 2 kasutan zuzenean birika transplantea egin zen, bitarteko pausu hori eman gabe jada arnas gutxiegitasuna eta birika fibrosia oso garatua zutelako.

Gaixotasunaren progresioa mozteko, azken ikerketek, antigenoarekiko esposizioa etetea edota prebentzio neurrien erabilera (hauts kontrako maskarak) azpimarratzen dute. Neurri hauen garrantzia kontuan hartuta, deigarria izan da 8 kasutatik 3 kasutan soilik aplikatu zirela. Aurkikuntza hau, patologia honek dituen eragin sozio-ekonomikoen islada da. Izan ere, kasu askotan burutzen duten nekazal jarduera pazienteen bizimodua da eta ezinezkoa suertatzen zaie lana albo batera uztea edota beste gune batera bizitzera joatea. Maskarak bezalako prebentzio neurriak arazo hau gainditzeko irtenbide arrakastatsua izan daitezkeela kontsideratzen da eta beraz, hauen erabilera eremu geografiko hauetara hedatzearen garrantzia azpimarratzen da. Modu honetan, eguneroko sintomatologia arinduko zen eta honekin batera, gaixotasunaren progresioa murriztu.

7. KONKLUSIOAK:

Orain arte ezezaguna bazen ere, nekazarien birikaren prebalentzia Gipuzkoan (populazioa 709.607 biztanlekoa izanda), 1,12 /100.000koa dela ikusi da ikerketa honetan. Gure inguruan azpidiagnostikatuta dagoen gaixotasuna da arnas aparatuko beste gaixotasun batzuekin nahasten delako, ez delako birika gixotasun interstizialen diagnostikoan sakontzen edota gaizki kodifikatzen delako. Diagnostiko atzerapen horrek, gaixotasuna aldi kronikoan detektatzea eragiten du, pazienteak jada arnas gutxiegitasuna edota birika fibrosia ezarrita duenean eta beraz, gaixoaren pronostikoa okerragoa denean.

Arnas aparatuko klinika nahiko inespezifikoa denez (disnea, eztula, ondoeza orokorra), gaixotasunaren diagnostikoa bideratzeko, garrantzitsua da aurkezpen klinikoaren eta esposizioaren arteko erlazioa ezartzea. Gainera, ezinbestekoa da osasun zentroetako prezipitina sortak eguneratzea. Izan ere, Donostiako Unibertsitate Ospitalean eskuragarri dauden prezipitina sortak eta gure eskualdean nekazarien birika eragin dezaketen antigenoak berdinak ez izateak, frogaren faltsu negatiboak areagotzen dituzte, gaixotasunaren diagnostikoa behar baino lehen baztertzea eraginez. Espirometria, toraxeko erradiografia eta OTA kasu guztietan egin ziren arren, LMIT, onddoen hazkuntza eta probokazio testak ez egiteak, gaixotasunaren diagnostikoa oztopatzen dute. Zalantzazko kasuetan, birika biopsia egitea ezinbestekoa da eta gaur egun kriobiopsia da aukerako teknika, naiz eta gure ospitalean ikertutako kasuetan ez den egin. Birika biopsia egiteko gainerako teknikak baino eragin desiragaitz gutxiago izanda, egoera kliniko ahulagoetan egiteko aukera ahalbidetzen du ziurtatu gabeko kasu kopuruak murriztuz.

Behin diagnostikoa eginda, funtsezkoa da prebentzio neurrien aplikazioa eguneroko sintomatologia murrizteko, gaixotasunaren progresioa ekiditeko eta patologiak gaixoarengan izan ditzazkeen eragin sozio-ekonomikoak ahalik eta arinenak izateko. Tratamenduaren oinarria, aho bidezko kortikoideak dira eta arnas sintomak kontrolpean izateko, errebisioan ez bezala, praktika klinikoan kortikoide inhalatuak eta bronkozabaltzaileak beharrezkoak izaten dira. Gure ospitalean, ez dago immunosupresoreak erabiltzeko joera eta gure serieko kasuen $\frac{1}{4}$ transplantatua izan zen. Azken datu hori, gaixotasunaren diagnostikoa aldi kronikoan egitearen ondorio da.

8. BIBLIOGRAFIA:

1. King TE. Classification and clinical manifestations of hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). UpToDate. 9/09/2016.
2. King TE. Epidemiology and causes of hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). UpToDate. 9/09/2016.
3. King TE. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). UpToDate. 9/09/2016.
4. King TE. Treatment, prevention, and prognosis of hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). UpToDate. 9/09/2016.
5. Cano-Jiménez E, Acuña A, Botana MI, *et al.* Revisión de la enfermedad del pulmón de granjero. Arch Bronconeumol. 2016; 52(6):321-328.
6. Marco L, Tapiz V, García A, *et al.* Pulmón de granjero. Estudio piloto en un pueblo de Guipúzcoa. Arch Bronconeumol. 1989; 25:101-105.
7. Martínez de Salinas JL, Suquia A, Etura J, *et al.* Pulmón de granjero en Guipúzcoa. Arch Bronconeumol. 1972; 9:197-204.
8. Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. Clin Chest Med. 2012; 33(1):151-63.
9. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in Hypersensitivity Pneumonitis. Recent Advances in Chest Medicine. 2012; 142(1):208-17.
10. Zacharisen MC, Fink JN. Hypersensitivity Pneumonitis and Related Conditions in the Work Environment. Immunol Allergy Clin North Am 2011; 31(4):769-86.
11. Cebollero P, Echechipía S, Echegoyen A, Lorente MP, Fanlo P. Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca). Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2005; 28(Supl.1): 91-99.
12. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2008; 14:440-454.

13. Selman M, Buendía-Roldán I. Immunopathology, Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012; 33:543-554.
14. Ohshimo S, Bonella F, Guzman J, Costabel U. Hypersensitivity Pneumonitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012; 32: 537-556.
15. Fishwick D. New Occupational and Environmental Causes of Asthma and Extrinsic Allergic Alveolitis. *Clin Chest Med*. 2012; 33: 605-616.
16. Grunes D, Beasley MB. Hypersensitivity pneumonitis: a review and update of histologic findings. *Clin Pathol*. 2013; 66: 888-895.
17. Fernández ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, *et al*. Identifying an inciting antigen is Associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013; 144(5): 1644-1651.
18. Joo Y, Soo K, Pyo M, Han J, Johkoh T, Ichikado K. Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary sarcoidosis: differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography. *Semin Ultrasound CT*. 2014; 35: 47-58.
19. Dinis MJ, Teles A, Carvalho I. Neumonitis por hipersensibilidad en el niño. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 151-152.

ANEXOAK:

1. ANEXO A: ARTIKULUEN BILAKETA ETA AUKERAKETA

Errebisio bibliografikoa osatu ahal izateko erabilitako artikulua ondorengo datu baseetatik eskuratu ziren.

Up to date izan zen kontsultatutako lehenengo datu basea. Bertako bilatzailean, “Neumonitis por hipersensibilidad” jarri eta **4 artikulua hautatu ziren**. Hauek, gaixotasunaren klinika, epidemiologia, diagnostikoa eta tratamenduaren ingurukoak ziren.

Kontsultatu zen bigarren datu basea, **Ovid** izan zen eta bertako bilatzailean saiakera desberdinak egin ziren:

- Batetik, “Hypersensitivity pneumonitis” ipini eta bilatzaileak aukeraketa bat egitera behartzen zuen. Hori horrela, “Alveolitis, extrinsic allergic” aukeratu eta 4004 artikulua agertu ziren. Bilaketa mugatzeko, 2006 urtetik aurrera argitaratutakoak bilatu ziren eta bilaketa 717 artikuluetara mugatu zen. Hortaz gain, gazteleraz idatzitakoak eta “full text” eskuratzeko aukera ematen zutenak markatu ziren eta ondorioz, 21 artikulua agertu ziren. Horietatik, **artikulu bat aukeratu** zen.
- Bestetik, beste saiakera bat egin zen beste muga batzuk erabiliz. Alde batetik, 2006 urtetik aurrera argitaratutakoak eta “full text” aukera zutenak markatu ziren, bilaketa 319 artikuluetara mugatuz. Jarraian, errebisioak “review” ziren artikulua bilatu genituen eta 248 agertu ziren. Azkenik, “best balance of sensitivity and specificity” markatu eta bilaketa 52 artikuluetara mugatu zen. Horietatik, **11 artikulua aukeratu ziren**.

Trip database izan zen kontsultatu zen hurrengo datu basea. Bilatzailean bi saiakera egin ziren. Batetik, “Hypersensitivity pneumonitis” ipini zen eta 2 artikulua agertu ziren. Bestetik, “Extrinsic alveolitis” jarri 242 artikulua agertu ziren. Datu base honetatik ez zen artikulurik aukeratu.

Fisterra datu basean ez zen artikulurik agertu ez “Alveolitis alérgica” ipinita ezta “Neumonitis por hipersensibilidad” ipinita ere.

Dynamed datu basearen bilatzailean “Hypersensitivity pneumonitis” ipini zen eta dokumentu bakarra agertu zen, baina ez zen aukeratu errebisio bibliografikoa osatzeko.

Archivos de bronconeumología, bi bilaketa egin ziren. Batetik, “Pneumonitis por hipersensibilidad” sartu zen bilatzailean eta 53 artikulua agertu ziren. Horietatik, **2 aukeratu ziren**. Bestetik, “Pulmón del Granjero” jarri zen eta ageri ziren 7 artikuluetatik **beste 2 aukeratu ziren**.

2. ANEXO: PAZIENTEN BILAKETA ETA SELEKZIOA

Donostiako Unibertsitate Ospitalean 2000-2016 urte bitartean kanpotiko albeolitis alergikoaz erregistratutako kasuak bilatu ziren Osakidetzako Datuen Oinarrizko Gutxieneko Multzoa (DOGM) databasean. Datu base honetan, profesionalak egiten duen diagnostiko bakoitza kodetu egiten da eta gaixotasun bakoitzari kode bat esleitzen zaio. Patologia bakoitzaren kodea CIE-10-ean erregistratuta agertzen da. Gure kasuan, kanpotiko albeolitis alergikoaren kodea ICD-9 495 izan zen. Kode horrekin eskuratutako zerrendan 36 paziente zeuden eta horietatik nekazarien birika zutenak 8 kasu izan ziren soilik. Hasiera batean nekazarien birikaz diagnostikatutako 10 kasu aukeratu ziren, baina ondoren pazienteen historia klinikoa eta proba diagnostikoak behatzean, 2 baztertuak izan ziren antigenoarekiko esposizioaren historiaren ausentzia edota froga diagnostikoen eta patologiaren arteko bateraezintasunagatik. Zazpi kasu uso hazlearen birikaren zuten. Patologiak erregistratzeko prozesu hau gaizki egiten bada, bilaketa egitean topatzen diren kasu kopurua ez da zuzena izango.