CHEST

过敏性肺炎的诊断和评估

CHEST 指南和专家小组报告

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

背景:本分析的目的是为临床医生提供基于证据和共识的指导，以改进超敏性肺炎 (HP) 的个体诊断决策并减少诊断实践的变异性。

研究设计和方法:批准的小组成员使用 PICO(人群、干预、比较、结果)格式制定了有关 HP 诊断的关键问题。系统地检索了 MEDLINE(通过 PubMed)和 Cochrane 图书馆的相关文献，并通过手动检索进行了补充。筛选参考文献的纳入，并使用经过审查的评估工具来评估纳入研究的质量、提取数据并对支持每项建议或陈述的证据水平进行分级。使用 GRADE(建议分级、评估、制定和评估)方法评估证据的质量。使用改进的德尔菲技术起草分级建议和基于共识的非分级声明并进行投票以达成共识。在可能的情况下，使用建议中的支持数据以及专家共识来提供诊断算法，以帮助医生评估 HP 的概率。

结果:基于 14 个 PICO 问题的文献系统回顾产生了 14 项关键行动陈述:12 项基于证据的分级建议和 2 项基于非分级共识的陈述。所有证据的质量都很低。

解释:HP 的诊断应采用以患者为中心的方法，并包括综合环境和职业暴露史以及 CT 模式的多学科评估，以在考虑 BAL 和/或肺活检之前建立诊断信心。提出了标准以促进 HP 的诊断。需要对暴露评估工具以及传统和新的诊断测试在改变 HP 临床决策中的性能特征和普遍性进行更多研究，特别是在临时诊断的患者中。 2021 年胸部检查;160(2):e97-e156

关键词:循证医学;指导方针;过敏性肺炎;间质性肺疾病

缩写:ALT = 拉丁美洲论坛协会;APC = 抗原呈递细胞;BHP = 鸟类相关过敏性肺炎;CHEST = 美国胸科医师学会;COI = 利益冲突;CTD-ILD = 结缔组织病相关间质性肺疾病;DLCO = 肺对一氧化碳的扩散能力;GGO = 毛玻璃不透明;GRADE = 建议、评估、制定和评估的分级;HP = 过敏性肺炎;HR = 风险比;HRCT = 高分辨率 CT;IA = 诱导抗原;ILD = 间质性肺病;IPF = 特发性肺纤维化;JRS = 日本呼吸学会;K = 科恩的 kappa 统计量;LPT = 淋巴细胞增殖试验;MDD = 多学科讨论;MDTM = 多学科团队会议;MHC = 主要组织相容性复合体;NPV = 阴性预测值;NSIP = 非特异性间质性肺炎;P(A-a) O2 = 肺泡-动脉氧压差异;PBMC = 外周血单核细胞;PICO = 人口、干预、比较、结果;PPV = 阳性预测值;ROC = 接收变性特征;SIC = 特定吸入挑战;SLB = 外科肺活检;TBB = 经支气管活检;TBC = 经支气管冷冻活检;UIP = 普通间质性肺炎;VATS = 电视胸腔镜手术

隶属关系:来自医学系(ER Fernández Pérez 和 K K. Brown)、肺科、重症监护科和

建议摘要

1. 对于疑似过敏性肺炎 (HP) 患者，我们建议收集全面的暴露临床病史，重点建立
暴露于症状的类型、范围和时间关系(基于无分级共识的声明)。

备注:准确、及时的 HP 诊断依赖于收集并整合详细、全面的暴露史。尽管减少诊断不确定性的一个重要因素是识别令人信服的暴露情况，但不明显的暴露史并不排除 HP。如果暴露历史不清楚，则应继续收集、整合和解释可能的暴露数据的暴露历史流程，直到 HP 诊断或排除更加确定。所有患者都应填写适合特定地理区域的综合环境和职业调查问卷。

备注:在疑似 HP 患者的诊断检查期间，诊断测试阳性或阴性的解释取决于是否存在可识别的暴露和疾病患病率(预测试概率)。

睡眠医学，国家犹太健康中心，丹佛，加拿大人;病理学系(W.D. Travis)，纪念斯隆凯特琳癌症中心，纽约州纽约市;放射科 (D.A. Lynch)，国家犹太健康中心，丹佛，北卡罗来纳州;卡尔加里大学医学和社区卫生科学系(K.A. Johannson)，加拿大阿伯利亚州卡尔加里;国家呼吸系统医院研究所 Ismael Cosío Villegas (M. Selman)，墨西哥墨西哥城;肺科和重症监护医学部 (J. H. Ryu)，梅奥诊所，明尼苏达州罗彻斯特;英国伦敦帝国理工学院皇家布朗普顿医院医学系(美国威尔斯);医学系(Y.-C.T. Huang)，杜克大学医学中心，北卡罗来纳州达勒姆;圣保罗联邦大学医学系(CAC Pereira)，巴西圣保罗;医学系(MBScholand)，犹他大学，盐湖城，UT;西班牙巴塞罗那希伯伦山谷医院呼吸科(A. Villar);东京医牙大学医学系(N. Inase)，日本东京;医学系 (RB Evans)，草原湖医疗保健中心，沃特敦， SD;医学系 (SA Mette)，阿肯色州医学科学大学，阿肯色州利特洛克;和美国胸科医师学会 (L. Frazer-Green)，伊利诺伊州格伦维尤。

索赔者:CHEST 指南仅用于一般信息，不是医疗建议，不会取代专业的医疗护理和医生建议，任何医疗状况都应寻求医疗建议。本指南的完整免责声明可在 http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources 上获取。

资金/支持:这项研究由美国胸科医师学会的内部资金资助。

责任人:Evans Fernández Pérez，医学博士，FCCP;电子邮件:Fernandezevans@njhealth.org

版权所有 2021 美国胸科医师学会。由 Elsevier Inc. 出版版权所有。

DOI:https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.066

2. 对于疑似HP患者，如果认为诱导抗原(IA)与职业暴露有关，我们建议在多学科诊断检查中考虑聘请职业医学专家和环境卫生专家，特别是当暴露来源不明或未经证实时(未分级共识声明)。

3. 对于疑似 HP 的患者，我们建议根据职业或环境引发抗原暴露的可能性对患者进行分类(弱推荐，质量极低的证据)。

备注:IA 的正确识别以及随后消除该暴露有助于管理并有助于确定 HP 的预后。除非进行彻底的暴露史，否则 IA 可能会被忽视，导致的持续暴露可能会对疾病进展和生存产生不利影响。在某些情况下，尽管对可疑暴露物进行了明显补救，但疾病可能会发作或继续进展。这表明其他因素可能与疾病进展有关，并且/或其他暴露可能有影响。

备注:鉴于抗原识别和避免的预后重要性，每次就诊时重点关注暴露情况的监测和患者教育是最重要的。这对于那些尽管有负面临床后果但不愿去除抗原源的患者、尽管有药物或环境管理但疾病进展的患者、在初始适当反应后症状复发的患者、在疾病聚集的情况下(例如，在一个地理区域发现的多个病例)以及当症状归因于职业或可疑但未经证实的暴露时尤其重要。

虽然可疑但未经证实的暴露对预后的影响仍不清楚，但识别潜在暴露的额外调查策略(例如，工作场所检查)可能会支持诊断并有助于指导管理决策。

4. 对于新诊断或确诊为HP的患者，我们建议根据胸部高分辨率CT(HRCT)上是否存在纤维化来将疾病分类为纤维化或非纤维化(弱推荐，质量极低证据)。

备注:表明肺纤维化的 HRCT 结果包括以下一种或多种:网状

与牵拉性支气管扩张或细支气管扩张相关的异常或毛玻璃样混浊;蜂窝;和肺叶体积的损失。

备注:多项研究表明，肺纤维化的存在或不存在提供了重要的预后信息。此外，由于慢性肺纤维化并不总是伴随着急性疾病，只有慢性肺纤维化的亚组患者才会发生肺纤维化，因此基于时间的分类方案(例如，急性、亚急性、慢性)不如确定是否存在纤维化作为预后标志物。此外，除了预后之外，纤维化和抗原表征还具有重要的诊断和治疗意义。

5. 在疑似HP患者中，如果发现IA暴露并完全避免，我们建议使用抗原回避的临床改善来支持HP的诊断，但不能仅仅依靠抗原回避缺乏临床改善来排除HP的诊断(弱推荐，非常低质量的证据)。

备注:仅在非纤维化 HP 患者中才能观察到临床上明显的症状、生理和放射学特征改善。如果治疗后的抗原不是致病因素，如果多次暴露会引起疾病，如果无法完全避免，或者患有严重或进行性肺纤维化的受试者，则可能不会发生可测量的临床改善。此外，在相当大比例的纤维化 HP 患者中，不会发现抗原。因此，抗原回避的临床改善可能支持 HP 的诊断，但缺乏临床改善并不排除这种情况。

6. 对于疑似HP患者，我们建议不要仅仅依靠内科治疗的临床改善来确诊HP，也不能仅仅依靠内科治疗的临床改善不足来排除HP的诊断(弱推荐，质量极低的证据)。

备注:临床改善是指生理和放射学特征的改善。单独对药物治疗(例如全身性皮质类固醇)无反应并不一定排除 HP 的诊断，因为内科治疗的反应率可能变化很大。例如，药物治疗后的临床改善似乎在非纤维化 HP 中经常发生，而无论治疗如何，缺乏临床改善在纤维化 HP 中都很常见。内科治疗的支持但不能证实临床改善

将 HP 诊断为具有相似表现的其他间质性肺疾病(例如特发性 NSIP)也可以通过免疫抑制治疗得到改善。

7. 对于疑似 HP 患者，我们建议不要仅仅依靠血清抗原特异性免疫球蛋白 G (IgG) 或免疫球蛋白 A (IgA) 检测来确认或排除 HP 的诊断(弱推荐，质量极低的证据)。

备注:HP 中血清抗原特异性 IgG/IgA 检测的诊断效用的主要限制是缺乏大多数 IAs 的标准化抗原制剂、缺乏标准化免疫测定技术、定量 IgG 检测的可变诊断截止阈值以及在有限人群环境中验证血清抗原特异性 IgG 检测性能。

备注:当根据病史存在可疑暴露时(例如，室内霉味但无可见霉菌或偶尔接触霉菌但暴露意义不确定)，检测血清抗原特异性IgG/IgA可能会提示假定的暴露，并且在其他支持性诊断测试(例如，典型的HRCT)或环境评估数据(例如，室内目视检查、表面取样和培养)的情况下，可能会增加HP的可能性。然而，缺乏持续支持该测试作为可重复且准确的诊断工具的数据。

8. 对于疑似 HP 的患者，我们建议不要进行抗原特异性吸入激发试验来支持 HP 的诊断(弱推荐，质量极低的证据)。

备注:HP 中抗原特异性吸入激发试验诊断效用的主要限制是缺乏针对大多数 IA 的标准化和经过验证的抗原制剂，缺乏标准化激发技术(例如激发室、疑似 IA 的雾化)，以及缺乏定义阳性反应的经过验证的标准。此外，在多学科诊断过程中，全球范围内用于进行检测的适当设施的可用性有限，并且缺乏评估抗原特异性吸入挑战在改变疑似HP(如不明型 IA)可能性方面的额外价值的研究。

9. 对于疑似 HP 的患者，我们建议不要进行抗原特异性淋巴细胞增殖检测来支持 HP 的诊断(弱推荐，质量极低的证据)。

备注:抗原特异性淋巴细胞增殖检测在HP诊断中的主要局限性包括:缺乏对大多数IA的标准化和验证的抗原制剂，缺乏标准化的淋巴细胞增殖技术，缺乏验证的定义阳性反应的标准，以及缺乏评估抗原特异性淋巴细胞增殖检测在诊断过程中改变HP可能性的额外价值的研究。

10. 对于疑似HP患者，我们建议将HP特征的HRCT结果与临床结果相结合，以支持HP的诊断，但不要单独使用CT结果来做出明确的诊断(弱推荐，非常低质量证据)。

备注:HP的高分辨率CT表现特征包括毛玻璃衰减的大量小叶中心结节、吸气马赛克衰减和吸气，以及三密度征。

备注:评估 HP 的总体概率应考虑特定环境(例如转诊中心或初级保健诊所、农业地区)中该疾病的患病率、临床背景、暴露史以及 HRCT 贡献的信息。

11. 对于疑似 HP 的患者，我们建议使用多学科讨论(MDD) 进行诊断决策(弱推荐、极低质量证据)。

备注:如果无法通过结合病史和临床背景来做出高置信度诊断，请考虑在 MDD 的情况下进行病例讨论。

备注:对于典型 HP 病例(呼吸道症状、已知与特定 IA 暴露的时间关系、特征性 CT 胸部和组织病理学结果)的 MDD 和个体临床医生之间 HP 诊断的观察者间一致性尚不清楚。然而，在不确定的情况下，MDD 可能会增加诊断信心和/或指导适当使用后续测试，例如支气管镜检查或外科肺活检 (SLB)。

12. 对于在适当的临床背景下具有令人信服的暴露史和 HP 典型的胸部 HRCT 模式的疑似 HP 患者，我们建议不要常规使用 BAL 液体分析确认 HP 的诊断(弱推荐，质量极低的证据)。

备注:BAL 液体分析可以通过排除竞争原因来缩小鉴别诊断范围，特别是在非纤维化 HP 中(例如感染)。然而，在 HP 预检概率较高的患者中，BAL 细胞差异通常不会显着改变测试后概率，因此几乎不会添加额外的诊断信息。在适当的临床背景下，具有典型高分辨率 CT 模式的临床相关 IA 暴露史可以可靠地诊断 HP。

备注:纤维化 HP 患者中淋巴细胞性肺泡炎并不一致，并且 BAL 液淋巴细胞增多性不够敏感或特异，无法排除或排除纤维化 HP 的诊断。然而，当 IA 被识别并且 HRCT 结果与 HP 兼容时，BAL 液淋巴细胞增多可能会增加诊断信心。它还可能增加诊断信心，当暴露史和影像数据不一致时应考虑(例如，HP诊断的未识别暴露和典型CT)，并且当淋巴细胞分类计数高时可能排除常见的替代诊断，例如IPF(例如40%)。

13. 对于疑似HP患者，当所有可用数据(如临床、实验室和放射学结果以及支气管镜结果)不能得出可靠的诊断结果时，我们建议考虑组织学肺活检进行额外的诊断评估，并且结果可能有助于指导治疗(弱推荐，极低质量证据)。

备注:在可能的情况下，应在 SLB 或 TBC 之前考虑共识 MDD。SLB、TBC 和经支气管活检 (TBB) 具有不同的诊断率和获益风险状况。必须权衡手术的危害与可获得的潜在有用信息，特别是在疑似非纤维化或晚期纤维化 HP 病例中。

备注:一些纤维化 HP 患者可能表现出非特异性间质性肺炎或常见间质性肺炎 (UIP) 模式的组织病理学表现。应仔细检查样本的 HP 结果(例如，形成不良的非坏死性肉芽肿和/或多核巨细胞和纤维化细支气管中心加重)。因此，当进行肺活检时，组织病理学

信息需要与临床和放射学信息进行多学科协调。

14. 对于疑似 HP 的患者，我们建议将活检结果与临床和放射学结果相结合，以支持 MDD 背景下 HP 的诊断(弱推荐，质量证据非常低)。

备注:HP 的病理特征通常包括细胞性和/或纤维化间质性肺炎伴细支气管中心加重、形成不良的非坏死性肉芽肿伴或不伴巨细胞、伴或不伴细支气管周围化生和/或组织性肺炎小病灶的组合。在其他 ILD 中偶尔可见孤立的组织病理学结果，例如非坏死性肉芽肿或不明显的机化性肺炎病灶，并且不够特异性，不足以诊断 HP。肺活检的潜在局限性包括病理解释的观察者间差异、影响活检诊断率的活检大小和标本数量、采样误差以及偶尔存在的非典型发现，如NSIP或UIP样模式。HP 的活检结果或 HP 产生的偶尔孤立的非典型模式需要 MDD 来确认诊断。

背景

过敏性肺炎 (HP) 的定义和提出诊断标准自 18 世纪首次发表的描述以来已经有了很大发展。HP 现在被理解为一种免疫介导的肺部疾病，由吸入暴露于多种环境和/或职业有机物(通常是真菌、细菌和禽类)引起[1-3]

较少见的是非有机诱发抗原(IA)。HP 是一种复杂的肺部疾病，发生在先前对吸入 IA 敏感的遗传易感个体中。

HP 可以发生在任何年龄，大多数患者在四十岁以后就诊。保守地，HP 的患病率估计在北美和欧洲每年每 10 万人中为 1 至 2 例。发病率和患病率均随着年龄的增长而增加，并且在全球范围内变化很大，反映了宿主危险因素、IA 和环境因素之间复杂的相互作用。不止一个-[4 4-6 4 , 7-9]

一半的受试者出现慢性呼吸道症状并导致肺纤维化。[4 , 8 , 10 , 11]

虽然早期诊断标准要求存在可识别的 IA，但现在人们普遍认为 IA 常常未被识别或在诊断前已停止。在这种情况下，IA 及其在表现、影像和病理模式、结果以及治疗反应方面的一系列临床异质性 HP 表型的难以捉摸常常导致误诊。[12-14 15 16-19]

传统上，根据临床特征和病程将HP分为急性、亚急性或慢性。对这一分类框架的依赖导致对这三个大类诊断测试性能的估计存在偏差，阻碍了相关 HP 亚组对诊断测试准确性的影响。当来自符合这些分类标准的精心挑选的个体时，医学文献中关于特定 HP 诊断测试的预测价值的陈述通常会产生误导。多年来，这种 HP 诊断分类加上严格的传统标准的要求，与概率诊断推理方法和多学科共识分开，即使准确，也无益。[12]

HP 的诊断变异性归因于多种因素。然而，跨多学科团队和临床医生之间实践差异和诊断分歧的一个主要来源是缺乏全面的临床实践指南来优化 HP 的诊断一致性和决策。最近发布的指南提供了这方面的临床实践指南。这些指南的出版强调了 HP 诊断中全面指导的必要性，并且该手稿中提供的指南与本指南之间的重要区别将得到进一步讨论。制定这一国际循证指南和专家小组报告的基本原理是为临床医生提供严格制定的 HP 诊断流程当代指南，以提高疾病识别、诊断准确性以及 HP 患者的个人护理和结果。提供了临时的 HP 诊断方法和标准，并强调了以患者为中心和以团队合作为导向的方法。[20]

方法

专家小组组成

小组主席 (ERF P.) 因潜在利益冲突 (COI) 进行了审查，并获得 CHEST 专业标准委员会的批准。主席根据其相对于潜在指导问题的专业知识提名了一个国际小组。该小组由指南主席和 13 名小组成员(AV、AUW、
AACP、DL、JHR、KAJ、KKB、MBS、MS、NI、
R. B. E.、WD T. 和 Y. C. TH)，代表七个国家，一名方法学家(L. F. G)和一名额外的小组成员(SAM.)担任 CHEST 指南监督委员会的联络人。该多学科小组包括间质性肺疾病 (ILD)、职业和环境医学、胸部放射学和肺病理学专家。对患者对 HP 诊断手术是否可接受的看法进行了定性研究，以纳入患者的前瞻性。

利益冲突

所有小组提名者均由专业标准委员会审查潜在的 COI。被发现没有实质性COI的提名人被批准，而具有可管理的潜在智力和财务COI的提名人被“经管理批准”。经管理批准的小组成员被禁止对他们有实质性COI的建议进行投票。每个关键临床问题均创建用于跟踪 COI 的网格，并在投票期间使用以确保遵守管理条款(电子附录 1)。

关键问题开发和系统文献检索

专家小组使用人口、干预、比较、结果 (PICO) 格式起草了 14 个关键临床问题。在方法学家的帮助下，专家组审查了 PICO 问题，以确定和敲定搜索词语、纳入和排除标准以及要搜索的数据库。

该方法学家于 2018 年 3 月使用 MEDLINE(通过 PubMed)和 Cochrane 图书馆对所有 PICO 问题进行了初步的系统文献检索。结合国家医学图书馆的医学主题标题和关键问题 PICO 要素特有的关键词用于识别研究。可以使用 MEDLINE(通过 PubMed)搜索策略(电子附录 2)。2020 年 5 月，使用 MEDLINE(通过 PubMed)进行了务实的检索更新，以识别原始文献检索后发表的相关研究。所有确定的相关研究均纳入证据基础。

还回顾了检索到的研究的参考列表，并将其他研究手动添加到搜索结果中。检索仅限于英语和西班牙语结果，但不受研究设计或发表日期的限制。然而，纳入标准仅将研究设计限制为系统评价、随机对照试验、前瞻性和回顾性队列研究以及病例对照研究。病例报告、样本 < 10 的病例系列和会议摘要被排除在外。研究选择详见电子图 1
(PRISMA 图)。

研究选择和数据提取

对已完成的文献检索结果进行了审查，以确定其与两轮研究选择的相关性。小组成员根据关键问题的 PICO 部分，使用预定义的纳入和排除标准对已确定的研究进行筛选。在第一轮中，小组成员审查了确定的研究的标题和摘要。被认为具有潜在相关性的参考文献随后进行了第二轮全文筛选，在此期间做出了最终纳入决定。对于两轮筛选，纳入决策均由两名小组成员独立并同时做出。分歧通过最初的一对审稿人的讨论得到解决，以达成共识。

结构化数据表用于从第二轮筛选后纳入的所有研究中提取相关数据。成对工作，一名小组成员独立执行数据提取，另一名小组成员独立审查提取的数据。分歧通过最初的一对小组成员的讨论得到解决。

偏倚风险评估 方法学家根据研究设计，酌情使用以下评估工具评估所有纳入研究的偏倚风险:

用于随机对照试验的 Cochrane 偏倚风险工具
用于评估队列研究中偏倚风险的 Cochrane 偏倚方法组工具以及用于系统评价的记录和评估审查工具。[21,22]

元分析

质量评估和数据提取完成后，当数据均匀且可汇总时，使用计算机程序 OpenMeta[analyst] 进行荟萃分析。使用随机效应模型以及DerSimonian和Laird的方法来汇总个体估计值。风险比用于报告二分结果的结果以及伴随 95% CI 的连续结果的平均差。使用 Higgins I 值和 c 评估统计异质性[23,24,22]

表 1] 对效果估计的置信度

证据的质量	对效果估计的信心程度
高的	我们非常有信心真实效果与估计效果相近
中等的	我们对效果估计有一定的信心:真实效果很可能接近效果估计，但有可能有很大不同
低的	我们对效果估计的信心有限:真实效果可能与效果估计有很大不同
很低	我们对效果估计的信心很小:真实效果可能与效果估计有很大不同

Balshem 等人定义的措辞。[26]

表 2] CHEST 分级系统

推荐等级	收益与风险和负担	支持证据的方法强度	含义
强烈推荐，高质量证据	收益明显大于风险和负担，反之亦然	我们非常有信心真实效果与估计效果相近	在大多数情况下，建议可以适用于大多数患者。进一步的研究不太可能改变我们对效果估计的信心
强烈推荐，中等质量证据	收益明显大于风险和负担，反之亦然	我们对效果估计有一定的信心:真实效果很可能接近效果估计，但有可能有很大不同	在大多数情况下，建议可以适用于大多数患者。更高质量的研究很可能对我们对效果估计的信心产生重要影响，并可能改变估计
强烈推荐，低质量证据	收益明显大于风险和负担，反之亦然	我们对效果估计的信心有限:真实效果可能与效果估计有很大不同	在许多情况下，建议可以适用于大多数患者。更高质量的研究可能会对我们对效果估计的信心产生重要影响，并且很可能改变估计
强烈推荐，证据质量极低	收益明显大于风险和负担，反之亦然	我们对效果估计的信心很小:真实效果可能与效果估计有很大不同	在许多情况下，建议可以适用于大多数患者。更高质量的研究可能会对我们对效果估计的信心产生重要影响，并且很可能改变估计
弱(条件性)推荐，高质量证据	收益与风险和负担紧密平衡	我们非常有信心真实效果与估计效果相近	最佳行动可能会根据情况、患者或社会价值观而有所不同。进一步的研究不太可能改变我们对效果估计的信心
弱(条件性)推荐，中等质量证据	收益与风险和负担紧密平衡	我们对效果估计有一定的信心:真实效果很可能接近效果估计，但有可能有很大不同	最佳行动可能会根据情况、患者或社会价值观而有所不同。更高质量的研究很可能对我们对效果估计的信心产生重要影响，并可能改变估计
弱(条件性)推荐，低质量证据	收益、风险和负担估计的不确定性;收益、风险和负担可能紧密平衡	我们对效果估计的信心有限:真实效果可能与效果估计有很大不同	其他选择可能同样合理。更高质量的研究可能会对我们对效果估计的信心产生重要影响，并且很可能改变估计
弱(条件性)推荐，非常低质量的证据	收益、风险和负担估计的不确定性;收益、风险和负担可能紧密平衡	我们对效果估计的信心很小:真实效果可能与效果估计有很大不同	其他选择可能同样合理。更高质量的研究可能会对我们对效果估计的信心产生重要影响，并且很可能改变估计
基于共识的未分级建议			
基于未分级共识的声明	由于缺乏证据而存在不确定性，但专家意见认为收益大于风险和负担，反之亦然	评级建议的证据不足	未来的研究很可能对我们对效果估计的信心产生重要影响，并可能改变估计

测试。Higgins' I 值 $ 50% 和 P 值 < .05 被认为代表显着的异质性。[25 2]

评估证据实体的整体质量

使用建议、评估、制定和评估分级 (GRADE) 方法评估证据的总体确定性(质量)。使用 GRADEPro 指南开发工具创建证据资料，该工具将每个结果的证据总体质量分为高、中、低或极低。每个质量评级代表对结果估计效果的置信度(表 1)。[26]

建议起草

该小组根据解决关键临床问题的证据起草了建议。使用基于 GRADE 方法的 CHEST 分级系统对建议进行分级(表 2)。在证据不足但仍需要指导的情况下，会制定弱建议，并以“基于无分级共识的声明”取代分级。[27 28]

重要的是要强调，一些建议的强度，例如数字 10、11 和 14，可能似乎与临床知识不一致，因为支持可能被视为最佳实践的陈述的证据是间接的

质量低或极低，无法制定强有力的建议。

共识发展

所有起草的建议和建议均通过匿名在线投票调查向小组提交，以便通过修改的德尔菲技术达成共识。要求小组成员使用源自 GRADE 网格的五点李克特量表来表明他们对每项陈述的同意程度。此外，小组成员还可以对每个陈述提供开放式反馈。COI 网格被纳入投票调查，具有与个别建议相关的 COI 的小组成员不得根据其管理条款对这些声明进行投票。根据 CHEST 政策，每项声明都需要 75% 的投票参与率和至少 80% 的共识才能获得批准。小组根据提供的反馈对任何不符合这些标准的建议或建议进行了修订，并传播并完成了纳入建议修改的新投票调查。[29]

同行评审流程

来自指南监督委员会、CHEST 董事会和 CHEST 期刊的审稿人审查了手稿所使用的方法和内容的一致性、准确性和完整性。根据审稿人的反馈对手稿进行了修改。

附加指导

在本 CHEST 指南和专家小组报告发表之前，美国胸科学会 (ATS)、日本呼吸学会 (JRS) 和拉丁美洲毛发协会 (ALAT) 发布了成人 HP 诊断的临床实践指南。该 CHEST 和 ATS/JRS/ALAT 指南解决了几个类似的诊断问题，旨在为 HP 的诊断提供指导。尽管这些指南文件中的高分辨率 CT (HRCT) 图像和组织病理学模式描述存在概念和组织差异，但这两个指南的诊断方法都有一些相似之处。[20]

虽然这些指南文件具有相似的目标，但本 CHEST 指南解决了 ATS/JRS/ALAT 指南中未涵盖的许多关键诊断问题，并因此审查和分析了额外的综合证据。

也许根据审查的证据范围和专家共识，最显着的区别是该分析的指导强调逐步诊断过程中的概率推理。因此，该分析与 ATS/JRS/ALAT 提供的 IA 特征指导(例如，确定 IA 可能性)之间存在重要差异与将暴露分为“是”或“否”)，使用结构化问卷来优化暴露识别和预测试可能性，何时进行血清抗原特异性抗体测试，特异性

吸入激发试验，测定 HP 诊断信心。另一个重要的区别是何时进行 BAL 液分析。指南委员会不建议对所有受试者进行 BAL 和淋巴细胞分析，特别是在适当的临床背景下具有令人信服的暴露史和 HP(例如 BHP)典型的胸部 HRCT 模式的受试者。在高患病率环境中，例如非纤维化 HP，这种组合可能足以预测组织病理学 HP 放弃 BAL(或肺活检)。根据测定前估计和/或HP的测定前概率处于中间、高于测试阈值和低于治疗阈值时，应考虑根据其他原因进行 BAL液体分析评估(参见建议12和概率诊断类别)。

结果

临床病史采集

问题 1:对于疑似 HP 的患者，是否应该记录临床病史来支持(或排除) HP 的诊断?

建议1。对于疑似过敏性肺炎(HP)患者，我们建议收集全面的临床暴露史，重点是确定暴露于症状的类型、程度和时间关系(未分级共识声明)。

投票结果:肯定同意，14;可能同意，1;中性(无赞成或反对建议)，0;可能不同意，0;绝对不同意，0;弃权票0票。

备注:准确、及时的 HP 诊断依赖于收集并整合详细、全面的暴露史。尽管减少诊断不确定性的一个重要因素是识别令人信服的暴露情况，但不明显的暴露史并不排除 HP。如果暴露历史不清楚，则应继续收集、整合和解释可能的暴露数据的暴露历史流程，直到 HP 诊断或排除更加确定。所有患者都应填写适合特定地理区域的综合环境和职业调查问卷。

备注:在疑似 HP 患者的诊断检查期间，诊断测试阳性或阴性的解释取决于是否存在可识别的暴露和疾病患病率(预测试概率)。

证据总结:系统评价确定了两项前瞻性研究和一项回顾性研究，提供了解决 PICO 问题的间接证据(e 表 1)。HP病例是根据预先指定的标准诊断的。第一项前瞻性、多中心研究根据 400 名患者(116 名 HP 受试者，284 名对照受试者)的推导队列制定了 HP 的临床预测规则。暴露于已确定的 IA 是 HP 确定的六个重要预测因子中最强的(OR，38.8;95% CI，11.6-129.6)。来自六个因素的预测规则的敏感性为 86%(95% CI，79-92)，特异性为 86%(95% CI，81-90)，HP 患病率为 45%。接收者评分特征 (ROC) 曲线为 0.93(95% CI，0.90-0.95)。当在 261 名患者组成的单独队列中进行验证时，该规则保留了其准确性(ROC 曲线下面积为 0.90;CI，0.87-0.94)。[3,8,303]

第二项研究是为描述新诊断的 ILD 特征而创建的前瞻性登记册 (n = 1，084)。采用多学科讨论(MDD)进行验证[8]
所有诊断。从所有患者那里获得了详细的病史，包括有关出现症状、既往和共存的医疗状况、职业、暴露、家族史和药物的信息。共有 513 名患者被诊断患有 HP，其中 75% 的患者通过环境和职业病例报告表获得了可识别的暴露情况。

第三项研究利用回顾性数据开发了慢性 HP 的诊断模型。当包括羽毛和/或鸟类暴露史、年龄和特定 HRCT 特征时，诊断预测模型对慢性 HP 的诊断具有 91% 的特异性和 48% 的敏感性。这项研究强调了临床病史记录对于确定HP诊断检查期间相关暴露的重要性，这受到当地疾病流行率和临床实践环境(即预检概率)的影响，并将暴露信息与其他变量相结合来诊断HP。[304,8,31-36]

小组讨论:本分析中包含的观察性研究提供的临床病史诊断效用的证据质量非常低，并且间接解决了PICO问题，因为临床病史没有直接作为诊断标准进行评估。此外，纳入的研究没有提供有关环境和职业访谈结构的相关数据，也没有提供有或没有肺纤维化受试者中暴露与HP诊断之间的关系如何确定的相关数据。

为了确保病史采集流程内的一致性和优化患者回忆，指南小组建议使用临床相关的环境和职业调查问卷来指导访谈并提高检测IA暴露的敏感性。考虑使用适合地区和当地地理和习俗的调查问卷(表 3)。[37-40]

尽管收集、整合和解释彻底的环境和职业暴露史很复杂，但该建议非常重视根据环境和职业史确定疾病预检可能性的理想后果，并尽量减少误诊HP为特发性间质性肺炎的风险。

专家咨询

问题 2:对于疑似 HP 患者，是否应咨询职业医学专家和/或环境卫生专家来支持(或排除)HP 的诊断?

建议 2.对于疑似 HP 患者，如果认为诱发抗原 (IA) 与职业暴露有关，我们建议考虑聘请职业医学专家

表 3] 对患有或疑似患有 HPa 的受试者进行评估期间的建议环境评估步骤

步骤	特点	评论
• IA 暴露评估	• *流行病学背景——疾病频率、地理区域、气候、季节* • *结构化调查问卷——具有区域和文化成分* • *全面的临床病史——评估关联特征和缺乏可反驳性的特征*	- 作为暴露评估的一部分，历史和结构化调查问卷最好包括适合流行病学背景的开放式问题:地区和地方地理、习俗、气候或季节，所有这些都与 IA 类型和 HP 患病率的变化相关[38] - 在可能的情况下，临床医生应考虑将家庭成员或护理人员纳入暴露史记录流程中。基于网络的地理地图、可能的抗原来源的图片和图纸等视觉重建可以帮助减少回忆偏差。专门进行单独的门诊检查以进一步了解环境和工作史可能是有益的 - 考虑一份暴露调查问卷，其中至少包括三个组成部分:暴露调查、工作史和环境史。根据职业和/或环境环境列出特定类型抗原的调查问卷可能会发现患者常规接触的抗原，尽管临床医生对此并不熟悉
• IA 类型和来源的表征	• *工作场所 – 了解当前/以前的工作以及暴露的类型和程度* • *房屋——详细的室内和周围空间调查* • *职业活动、旅行/迁徙、所有动物接触*	对于与工作相关的病例，请患者携带材料/化学品清单或材料安全数据表进行记录和审查
• 确定 IA 的可能性	• *可识别的——因果关系以及不存在针对疑似 IA 原因的可反驳性或证据。紧急预防和补救* • *不确定——证据表明存在关联。考虑远离可能含有 IA 的环境和血清学检测进行试验* • *未识别 – 考虑连续暴露评估。需要高度怀疑，特别是对于分枝杆菌相关的HP。分枝杆菌痰培养呈阳性可能是先前认为不确定或未确定的 IA 暴露(例如受污染的家用井水)的第一个线索*	- 在 www.nlm.nih 等基于网络的搜索引擎上搜索无机或有机抗原类型、来源和地理位置。gov/toxnet/index.html、www.epa.gov/iris、www.hplung.com - 当室内霉菌被怀疑时，临床医生和患者网络资源:www.cdc.gov/mold/default.htm
• 基于团队的评估	• 考虑转诊至专科中心 • 职业医学咨询 – 与工作场所有关、疾病进展以及持续不确定的 IA 暴露或多种 IA 来源的怀疑 • 确定是否需要现场环境评估	- 职业医学专家可以帮助识别在转诊医疗机构内外或为患者雇主工作的经过认证的室内环境质量顾问，作为合规或安全官员b - 提供认证专业人士地理搜索的网站:www.ioha.net、www.aiha.org

(继续)

环境卫生学家在多学科诊断检查期间，特别是当暴露来源不明或未经证实时(未经评级的共识声明)。

投票结果:肯定同意，9;可能同意，5;中性(无赞成或反对建议)，0;可能不同意，0;绝对不同意，0;投了弃权票， 1.

证据总结:系统审查确定了一项纵向研究，该研究评估了干预措施对解决金属加工设施中 HP 暴发的有效性(根据预先指定的标准，35/120 名工人在 2 年内被诊断出患有 HP)。研究人员完成了工作环境的定性和定量环境卫生评估，并根据他们的调查结果和患者的返回工作经历提出了干预建议。惠普的员工定期接受重新评估。49% (17/35) 被诊断患有 HP 的工人在疾病复发时被从工厂清除。环境卫生学家、职业医生、雇主和患者之间的积极合作允许采取迭代方法进行暴露评估和实施控制策略，导致51%的HP工人重返工作岗位，并且在实施干预措施后没有额外的HP病例(表2)。[41]

专家组讨论:根据上述间接证据和共识的产生，指南专家组认为，在疑似职业性HP病例的多学科诊断检查中，纳入职业医学专家(例如，转诊医疗中心或雇主的职业医学专家)和环境卫生专家是有益的(表3):

- 专家可以帮助确定职业暴露可能是HP引起的原因，并协助工人远离进一步接触该物质，建议改变以改善工作条件和清除污染物，教育工人使用安全工作场所做法，为工作限制的选择提供临床专业知识，在适用时协助患者索赔工人赔偿，并在未来的工作地点监视患者以确保安全安置。
- 在特定职业环境中诊断出哨兵 HP 病例可能表明其他类似位置的工人存在风险。咨询

表 3](续)

步	特	评
	•	-
	•	

a 参见建议#1、#2、#3、#8 和 #10。HP 1/4 过敏性肺炎;IA 1/4 诱导抗原。
b 本指南中广泛使用环境卫生学家一词。然而，根据顾问的专业化，还使用其他术语，例如"工业卫生师"或"职业卫生师"，室内环境和世界地理。

职业医学专家和经过认证的环境卫生专家可以帮助确定职业暴露评估的目的、范围、细节水平和方法，以及如何将其结果用于风险评估。专家还可以推荐或帮助制定针对高危工人的医疗监测计划。

对于非职业性HP患者，如果怀疑有霉菌(如霉味但无可见霉菌生长)或其他有关暴露的情况，咨询经过认证的环境卫生师对室内环境(如家庭)进行目视检查可能有助于识别抗原来源。[39]

该建议对确定职业暴露的可能性给予很高的价值，对环境评估成本给予相对较低的价值，缺乏经过验证的定量环境采样方法和空气中霉菌或霉菌孢子浓度的数值标准，以及解释环境采样的局限性。然而，指南小组认识到该建议可行性的局限性，因为在许多医疗保健环境中获得环境卫生专家或职业和环境咨询的机会有限。虽然雇主可以支付职业暴露评估费用，但保险公司通常不会报销早期识别和消除 IA 的环境房屋检查费用，这限制了常规实施。该领域非常需要进行成本效益研究，以帮助制定和指导报销率，并提高系统室内环境评估和抽样的质量和效率。

诱发抗原的鉴定

问题 3:在疑似 HP 患者中，诱导抗原的识别是否可以改善临床结果?

建议3。对于疑似 HP 的患者，我们建议根据职业或环境引发抗原暴露的可能性对患者进行分类(弱推荐，质量极低的证据)。

投票结果:肯定同意，11;可能同意，3;中立(无赞成或反对的建议)，1;可能不同意，0;绝对不同意，0;弃权票0票。

备注:IA 的正确识别和随后消除该暴露可促进管理和有助于确定 HP 的预后。除非进行彻底的暴露史，否则 IA 可能会被忽视，导致的持续暴露可能会对疾病进展和生存产生不利影响。在某些情况下，尽管对可疑暴露物进行了明显补救，但疾病可能会发作或继续进展。这表明其他因素可能与疾病进展有关，并且/或其他暴露可能有影响。

备注:鉴于抗原识别和避免的预后重要性，每次就诊时重点关注暴露情况的监测和患者教育是最重要的。这对于那些尽管有负面临床后果但不愿去除抗原源的患者、尽管有药物或环境管理但疾病进展的患者、在初始适当反应后症状复发的患者、在疾病聚集的情况下(例如，在一个地理区域发现的多个病例)以及当症状归因于职业或可疑但未经证实的暴露时尤其重要。虽然可疑但未经证实的暴露对预后的影响仍不清楚，但识别潜在暴露的额外调查策略(例如，工作场所检查)可能会支持诊断并有助于指导管理决策。

证据总结:系统评价确定了五项观察性研究，比较了患有和不患有可识别的 IA 的 HP 受试者之间的预后结果(例如生存、疾病进展)(e-表 3)。HP病例是根据预先指定的标准诊断的。

Fernández Pérez 等人对 142 名慢性 HP 患者进行了一项单中心观察性队列研究，其中 75 名 (53%) 尽管进行了广泛评估，但仍患有不明 IA。调整年龄、纤维化、平均 FVC%、平均一氧化碳肺弥散能力 (DLCO%) 和吸烟史后，不明的 IA 与生存期缩短相关(风险比 [HR]，1.76;95% CI，1.01-3.07)。同样，在一项针对 202 名 HP 受试者的观察性队列研究中，其中 41 名 (20%) 患有不明 IA，De Sadeleer[15] 等人证明，与可识别的 IA 受试者相比，不明 IA 受试者的生存期有较短的趋势(HR，1.8;95% CI，0.99-3.29)。[42]
对年龄、性别和基线 FVC% 进行多变量调整后，不明 IA 与生存期缩短相关(HR，2.08;95% CI，1.02-4.24)。一项较小的研究

描述了 27 名经开放肺活检证实的 HP 受试者的结果。与暴露不可识别的受试者(17 例 [62%])相比，在 2.7 年的随访期间，更多暴露可识别的受试者存活(10/10 vs 13/17)且没有疾病进展证据(0/10 vs 3/17)。[43]

在一项针对 101 名 HP 受试者(72 名患有急性 HP，29 名患有慢性 HP)的研究中，急性 HP 组中有 11 名受试者(15%)患上了慢性 HP，未明确的暴露是疾病进展的独立危险因素(OR，0.08;95% CI，0.007-0.86; *P 1/4 .04)。调整胸部肺纤维化后*[44]
CT 成像、吸烟史和总肺活量、不明暴露与生存率独立相关(HR，0.12;95% CI，0.02-0.68;P 1/4 .02)。

De Sadeleer 等人的研究中，FVC%(平均每月下降 0.24%，平均每月增加 0.92%;P 1/4[42]
避免暴露后，非纤维化 HP 患者的 DLCO% 增加(平均每月下降 0.23%，每月增加 0.37%，P 1/4 .04)。A
纤维化 HP 患者避免暴露后，FVC% 有改善的趋势(平均每月下降 0.06%，每月增加 0.28%;第 1/4 .15 页)。一个
Tsutsui 等人进行的观察性研究招募了 196 名参与者[45]

患有慢性 HP 的受试者和 43 名患有非 HP 肺部疾病的对照者将接受为期 2 周的入院作为抗原回避测试。他们发现，所有临床参数均在入院后HP队列中显著改善(生命能力、肺泡-动脉氧压差、Krebs von den lungen-6、表面活性蛋白D、白细胞计数、C反应蛋白和体温)，而对照组则无明显变化(e表3)。

来自同一机构的两项被排除在分析之外的研究(由于与我们分析中的研究重叠的间接性和患者群体的纳入)描述了 IA 暴露对疾病进展的影响。在这些研究中，诊断鸟类相关超敏性肺炎 (BHP) 时和之后家庭灰尘中较高水平的禽类抗原与较快的年度 FVC 下降相关。[46,47]

小组讨论:本次分析中纳入的研究的结果数据被评估为质量非常低的证据。由于各研究之间缺乏可比较的暴露评估信息，因此很难综合现有研究的信息。例如，现有数据不足以建立对当今临床实践中不明 IA 发生率的汇总估计。这种限制不仅影响诊断，还影响根据职业和/或环境暴露的可能性对纤维化和非纤维化 HP 受试者进行分类的预后影响。在诊断过程中如何确定 IA 以及在多大程度上调查潜在的 IA 需要进行额外的研究。

尽管根据IA状态对患者进行分类的预后价值在晚期纤维化疾病中可能不太明显，但指南小组权衡了建立IA暴露可能性(即已确定的、不确定的或未确定的IA)(图1，表3)与未尝试表征IA的不良后果(即在认识到疾病进展之前与未确定的暴露相关的潜在早期发病率)的理想后果(即在相对早期消除IA可能会降低HP疾病进展的风险)。专家组确定这种平衡有利于根据 IA 暴露的可能性对患者进行分类。[48,49]

HP的分类

问题4:诊断为HP的患者，是否应根据是否存在纤维化以及所表征的诱发抗原对疾病进行分类?

建议 4.对于新诊断或确诊为 HP 的患者，我们建议根据胸部高分辨率 CT 上是否存在纤维化，将疾病分为纤维化或非纤维化(弱推荐，质量极低证据)。

投票结果:肯定同意，11;可能同意，3;中性(无赞成或反对建议)，0;可能不同意，0;绝对不同意，0;投了弃权票， 1.

备注:表明肺纤维化的 HRCT 结果包括以下一种或多种情况:与牵拉性支气管扩张或细支气管扩张相关的网状异常或毛玻璃样混浊;蜂窝;和肺叶体积的损失。

备注:多项研究表明，肺纤维化的存在或不存在提供了重要的预后信息。此外，由于慢性 HP 并不总是伴随着急性疾病，并且只有一部分患有慢性疾病的 HP 患者会出现肺纤维化，因此基于时间的分类方案(例如急性、亚急性、

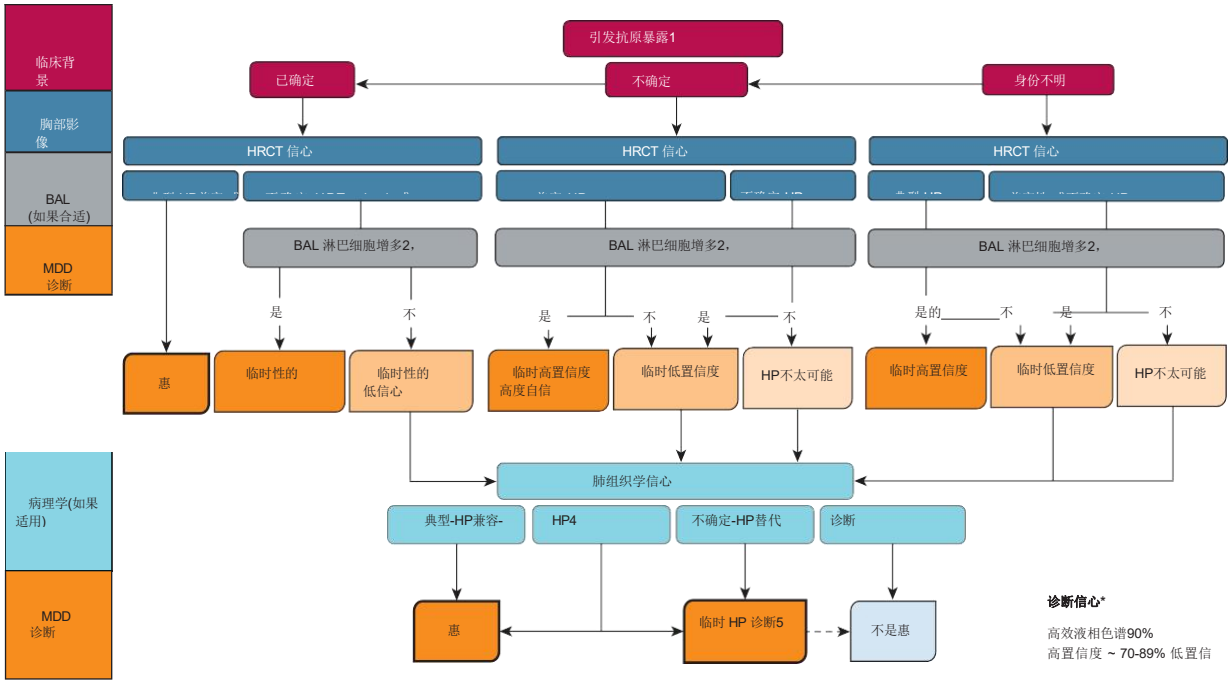

图 1 – 纤维化和非纤维化超敏性肺炎的诊断算法。*诊断置信度并不是为了代表检测前后HP诊断概率的任意估计，而是为了提供一个概念模型来评估不一致的信息，并在评估疑似HP患者时帮助优化诊断临床推理。HRCT 1/4 高分辨率 CT;

MDD 1/4 多学科讨论。

请参阅表 3 和暴露评估部分。在重新评估额外暴露后，IA 原因和来源的确定性可能会随着时间的推移而改变

和临床数据。当诱发抗原暴露不确定或不明时，通常病史未发现的其他非纤维化原因包括原发性细支气管疾病。详细病史可能有助于识别感染、反复误吸、尘肺、其他肉芽肿性肺部疾病、吸烟或与免疫缺陷相关的间质性肺病、药物/灰尘吸入和结缔组织疾病。

该算法中的 BAL 并不意味着每个疑似过敏性肺炎 (HP) 病例都必须进行此测试。相反，当 BAL 液体分析结果与临床背景和胸部成像置信水平相结合时，目标是显示诊断置信度的估计水平(参见建议 12)。BAL 淋巴细胞增多(例如，20%)本身并不适用于 HP，应根据整个细胞计数差异、采样位点和方案以及年龄、吸烟史和治疗等临床情况进行解释。BAL 淋巴细胞百分比的显着增加对于区分 HP 和某些其他形式的间质性肺病 (ILD) 具有附加价值。虽然在纤维化HP中，缺乏BAL液淋巴细胞增多并不能排除疾病，并且不确定性水平一般保持不变，但在非纤维化HP中，信心水平大大降低，特别是当IA暴露不确定或不明时。定义 BAL 淋巴细胞计数异常增加以准确区分 HP 和其他 ILD 的截止值仍有待确定(参见建议 14)。在获得进一步证据之前，可以考虑进行经支气管活检(参见建议 #12)。[2,3]

根据临床情况，MDD 诊断信心，在系列评估期间，诊断可以是暂时的或最终的 HP。例如，当活检与纤维化 HP 相符时，如果未识别暴露情况并且在没有 BAL 淋巴细胞增多的情况下胸部 CT 无法确定纤维化 HP，则 HP 的总体概率可能会较低。MDD 共识 HP 诊断可能会导致临时 HP 诊断。相比之下，当活检与可识别暴露的受试者的纤维化 HP 相符且 CT 胸部与 HP 相符时，MDD 共识 HP 诊断的信心可能会增加。如果 HP 不太可能获得 VATS 或 TBC 诊断信心，则显示 HP 典型组织病理学的活检可能会导致 MDD 临时诊断。在这种情况下，有时会做出可靠的诊断，特别是当 MDD 促使对最初的临床背景进行审查和修订时。[4]

这种情况在纤维化 HP 的情况下比在非纤维化 HP 的情况下更有可能发生。在系列多学科讨论评估中，诊断

随着更多信息的出现，可能会更改为“非 HP”(粉饰箭头)。

慢性)不如纤维化是否存在作为预后标志物的识别。此外，除了预后之外，纤维化和抗原表征还具有重要的诊断和治疗意义。

证据总结:系统评价没有发现任何直接解决 PICO 问题的研究，重点关注肺纤维化和 IA 暴露状态对 HP 相关死亡率、不良事件和疾病进展的综合影响。然而，系统评价确实发现了六项观察性研究

HP 受试者(通过预定义的诊断标准确定)之间随时间推移的估计生存率或死亡率，胸部 CT 成像显示有或没有肺纤维化，以及有或没有已识别的 IA(e-Table 4)。这些研究包含在本次分析中，因为它们为解决 PICO 问题提供了间接证据。

在一项研究中，142 名慢性 HP 患者(入组)中，由于没有明确的 IA，肺纤维化对随时间推移生存概率的影响进行了调整

患者出现呼吸道症状和/或体征超过 1 年)。53 例被归类为纤维化和[15]

根据 HRCT 胸部影像和纤维化的组织病理学结果，89 为非纤维化。IA 在 24/53 (45%) 纤维化病例和 43/89 (48%) 非纤维化病例中被发现。非纤维化和不明 IA 病例的中位生存时间为 11.8 年 (95% CI， 7.1-15.7)，非纤维化和不明 IA 病例的中位生存时间为 14.5 年 (95% CI， 12.3 不可用)， 4.88 年 (95% CI，2.82-12.3) 纤维化和不明 IA 病例，以及
纤维化和已确诊 IA 病例的年龄为 8.75 岁(95% CI，5.83-15.7)。调整年龄、不明 IA、平均 FVC%、平均 DLCO% 和吸烟史后，肺纤维化与死亡风险增加相关(HR、
2.43;95% CI，1.36-4.35)。由于患者群体重叠，同一机构的回顾性研究(n = 110)被排除在外，但分析了效果
肺纤维化对不同预后结果的影响。IA 在 27/72 (38%)纤维化病例和 22/58 (38%) 非纤维化病例中被发现。CT 成像显示肺纤维化与生存期缩短相关(HR，6.99;调整年龄、不明 IA、平均 FVC%、吸烟史、毛玻璃不透明 (GGO)、马赛克灌注/吸气和轴向弥漫性疾病分布后，95% CI，1.34-61.92)。[50]

三项研究评估了肺纤维化对 HRCT 成像、就诊前症状持续时间或症状类型的影响，作为 HP 生存的预测因素。一项对 117 名 HP 患者(根据预定义标准诊断，其中 79 名患有已确定的 IA 暴露)进行分组的研究
根据 HRCT 模式显示蜂窝状(n = 12)、非蜂窝状纤维化(n = 45)或非纤维化 HP(n = 60)的受试者。综合效果[51]
未检查肺纤维化和 IA 暴露状态。非纤维化 HP 患者比非肾小球纤维化患者存活时间更长(HR，0.22;95% CI，0.10-0.51)或蜂窝(HR，0.06;95% CI，0.02-0.15)。患有非蜂窝状纤维化的 HP 患者比患有蜂窝状纤维化的患者存活时间更长(HR，0.26;95% CI，0.12-0.54)。症状持续时间与未调整的生存时间无关(每增加一个月症状的 HR 为 1.0;95% CI，0.99-1.01)。
此外，放射科各组的症状持续时间相似。

同样，在一个由 202 名慢性 HP 患者组成的队列中，根据 HRCT 成像显示是否存在广泛的网状结构和/或牵引性支气管扩张和/或蜂窝状，93 例被归类为非纤维化 HP，109 例被归类为纤维化 HP。83/93 (89%) 的非纤维化 HP 病例和 78/109 (72%) 的纤维化 HP 病例中发现了 IA。整个队列(非纤维化和纤维化 HP 患者)都在那里[42]
不明 IA 患者的生存率呈较差的趋势(HR，2.07;95% CI，1.02-4.24)。与纤维化 HP 患者相比，纤维化 HP 患者的死亡风险更高
非纤维化 HP 患者(HR，4.35;95% CI，2.228.33)。既不是症状慢性(即慢性 HP ≥ 6 个月)也不是症状类型(即全身症状
或症状与暴露的时间关系，或急性 HP 的两者)与非纤维化 HP 受试者的生存率、FVC% 或 DLCO% 降低相关。

一项对 112 名 BHP 患者的研究评估了 17 名急性 HP 患者(例如，诊断标准包括当前接触禽类抗原以及呼吸困难、咳嗽和发烧等一致体征和症状)和 95 名慢性 HP 患者(例如，诊断标准包括症状持续时间超过 6 个月)的连续 HRCT 结果的预后价值。[52]
慢性病例被分类为复发性(n = 33，
复发性急性发作(轻度劳力性呼吸困难、咳嗽和低烧)或隐匿性(n = 62，无急性发作史，慢性，进展缓慢呼吸系统疾病)。21 名患者死亡:0/17 例急性死亡，2/33 (6%) 例复发，19/62 (31%) 例隐匿性死亡。与复发病例相比，胸部 CT 成像的蜂窝状肿胀程度从诊断到随访(平均 49.9 3.5 个月)期间的隐匿性增加得更多。

由于纳入的患者群体与纳入我们的研究重叠，或由于缺乏相应的对照组而被排除在该分析之外的两项研究显示死亡率和症状持续时间之间没有关联。[53,54]

两项研究探讨了 HRCT 成像上肺纤维化的总体程度与死亡率之间的关系。在这两项研究中，单变量分析中确定的 IA 与死亡率或生存率无关。[49,55]

在一项纳入 177 名 HP 患者(通过预定义标准诊断)的研究中，132/177 (74%) 名患者
根据 6 例网状结构和蜂窝状结构的平均程度，对患者进行纤维化评分(从 0 1⁄4 无受累到 4 1⁄4 76%-100% 受累)
两名胸部放射科医生在 HRCT 扫描中观察肺部区域。纤维化评分是死亡或肺移植时间的重要单变量预测因子(HR，1.54;95% CI，1.25-1.88)。在调整检查、氧疗和 FEV1/FVC 中听诊爆裂声的存在后，纤维化评分与死亡或肺移植独立相关(HR，1.35;[55]

95% CI，1.08-1.70)。此外，根据纤维化评分将患者分为四分位数。纤维化评分最高四分位的患者的无移植生存率低于纤维化评分两个最低四分位的患者。

同样，在一项针对 69 名 HP 患者(CT 影像显示肺纤维化 26 名)的研究中，纤维化患者的年龄调整死亡率 HR 为 4.6 (95% CI，2.020.1)。26 名 (77%) 纤维化患者中有 20 名和 32/43 (74%) 非纤维化患者有明确的 IA。[49]

肺部死亡率 > 40% 的患者死亡率最高
受累(5/6 名患者死亡 [83%])，随后有 10% 至 40% 受累(3/6 名患者死亡 [50%])，随后有 < 10% 受累(3/14)
患者死亡[21%])，无肺者死亡率最低
纤维化(1/43 名患者死亡 [2%])。研究随访期后存活(中位 11 [3-44] 个月)和死亡(中位 24 [11-42] 个月)受试者的症状持续时间相似。

小组讨论:本次分析中纳入的研究证据质量非常低。总体而言，这一证据表明 HP 的 HRCT 纤维化变化程度具有预后价值。考虑到胸部的 HRCT 成像是非侵入性的，指南小组高度重视根据是否存在纤维化对 HP 病例进行分类的预后益处。

事实上，与非纤维化 HP 相比，纤维化 HP 是 HP 发病和死亡的主要原因。目前的分析表明，HP 病例的分类还应包括 IA 可能性的指定(图 1)，因为证据表明 IA 状态对管理和预后具有影响。[7,15,51,55]

尽管基于时间的分类(即急性、亚急性、慢性)已在医学界和患者界广泛使用，但指南小组在这一实践实用性的确定性因观察性研究中可用的数据而减弱。值得注意的是，本分析中纳入的研究中 HP 分类类别的定义并不统一。此外，数据表明，仅基于时间的分类并不能提供有关个体患者的预后或纵向疾病行为的信息(例如，急性疾病是自限性的还是慢性疾病是不可避免地进行性的或纤维化的)，并且不能帮助制定适当的治疗计划(例如，避免IA)或帮助提高诊断准确性(例如，IA暴露状态)。对症状类型和持续时间的暗示性解释以及表型相似的包含据报道，广泛类别的疾病(例如，将不同的 HP 受试者组指定为“慢性”症状 > 6 个月或“急性”症状 < 6 个月)会导致临床不确定性和诊断混乱。因此，指南小组建议，为了临床目的和未来研究的设计，应根据以下情况对患者进行分类[56]
公认的预后指标，例如是否存在肺纤维化。

抗原避免的临床改善

问题 5:对于疑似 HP 患者，抗原回避的临床改善是否支持(或排除)HP 的诊断?

建议 5.在疑似HP患者中，如果发现IA暴露并完全避免，我们建议使用抗原回避的临床改善来支持HP的诊断，但不能仅仅依靠抗原回避缺乏临床改善来排除HP的诊断(弱推荐，非常低质量的证据)。

投票结果:肯定同意，9;可能同意，6;中性(无赞成或反对建议)，0;可能不同意，0;绝对不同意，0;弃权票0票。

备注:仅在非纤维化 HP 患者中才能观察到临床上明显的症状、生理和放射学特征改善。如果治疗后的抗原不是致病因素，如果多次暴露会引起疾病，如果无法完全避免，或者患有严重或进行性肺纤维化的受试者，则可能不会发生可测量的临床改善。此外，在相当大比例的纤维化 HP 患者中，不会发现抗原。因此，抗原回避的临床改善可能支持 HP 的诊断，但缺乏临床改善并不排除这种情况。

证据总结:系统评价没有发现任何研究评估患者对抗原回避反应的诊断率，以促进 HP 诊断。或者，根据预先指定的标准，确定了七项回顾性研究，评估了已根据 HP 诊断的受试者对抗原回避的临床反应，并提供了抗原回避诊断效用的间接证据(e-表 5)。

四项研究分析了抗原回避响应的肺功能轨迹。如前所述[42,45,57,58]

所述，De Sadeleer 等人观察性队列研究中的非纤维化 HP 受试者和 Tsutsui 等人研究中的 HP 病例与对照相比，据报道在避免抗原后，FVC%(或 VC%)和 DLCO% 有所增加。Tsutsui 等人还报告称，在慢性 HP 患者中，抗原回避 2 周后临床改善的敏感性为 51%，特异性为 81%。[42 45 45]

同样，一项针对 41 名非纤维化 HP 患者的研究比较了这些患者之间的肺功能变化
避免 IA 至少 2 年 (n = 15) 和持续暴露 (n = 26)。首次急性发作和随访之间的平均年数[57]
两组的肺功能测试相似(7 年)。抗原回避队列显示所有肺功能参数(肺活量总分 %、FVC% 和 DLCO%，P < .01)均显着改善，而持续暴露队列则不显着改善肺功能。在 Gimenez 等人的一项队列研究中，纳入了 112 名纤维化 HP 患者，其中 61 名 (54%) 患者报告抗原回避，45 名患者仍暴露，而 6 名患者的抗原回避情况不确定。作者[58]
报告称这三组之间的 FVC% 下降没有差异 (P
1⁄4 .12)。

在一项未纳入该分析的所有纳入标准的另一项研究中，对 18 名患有急性 BHP 和基线肺功能异常的患者的肺活量测定值进行了连续评估。禽类接触停止后平均 3.4 个月后，FVC 改善(5/18 [28%])或正常化(9/18 [50%])。研究结束时，接受皮质类固醇治疗的患者与 FVC 没有显着差异的患者相比。同样，在另一项针对 14 名慢性 HP 患者的研究中，通过重新安置或对家庭环境进行补救来避免抗原，10/14 名患者保持稳定，12 个月时 VC% 没有下降 (0.8 3.6%)。然而，四名持续暴露的患者中有三名(内肺活量的平均变化[59 60]
12个月，-17.6% 11.0%)死于呼吸衰竭
由于疾病进展。

该分析中纳入的四项研究报告了抗原回避对症状改善的影响，共纳入 149 名 HP 患者。在一项对 61 名报告抗原回避的纤维化 HP 患者进行的队列研究中，25 名 (41%) 患者在抗原清除后连续两次就诊后呼吸困难和咳嗽持续减少[58，61-63]
回避。在一项针对 50 名工厂员工的研究中，26 名工厂员工有提示急性 HP 的流感样症状病史。在从工作场所去除可疑抗原源后的 1 年内，这些症状并未复发。一项对 21 名热管肺患者进行的研究中，随访时间中位数为 5 个月，报告称所有患者均有所改善，11 名患者 (52%) 避免热管治疗后，呼吸道症状和放射学异常完全消失(16/21 人额外接受了类固醇和/或抗生素治疗)。同样，一项纳入 17 名 BHP 受试者的研究报告，根据临床、生理和放射学数据，在抗原回避后 2 年内，9/17 (53%) 受试者完全康复(一名受试者接受了皮质类固醇治疗)。[58 61 62 63]

在一项针对 161 名已发现 IA 的 HP 患者的研究中，116 名 (72%) 患者终止了暴露。在对年龄、性别和基线 FVC% 进行多变量校正后，避免暴露没有观察到生存获益(HR，1.29;.[42]
95% CI，0.57-2.93)。然而，在 Gimenez 等人的一项研究中，抗原回避后的临床改善与死亡率降低相关(HR，0.14;95% CI，0.03-0.60)。在多变量分析中，在调整随访和基线 FVC 期间 FVC 下降 10% 后，抗原回避的临床改善仍然与死亡率降低相关(HR，0.18;95% CI，0.04-0.77)。[58]

小组讨论:尽管尚无诊断流程研究来评估患者对抗原回避的反应，但将其用作调查工具是有用的，因为该反应可能具有诊断和预后意义。例如，支持诊断和“治疗”非纤维化 HP 病例并避免抗原的益处可以大大超过对持续暴露的患者进行免疫抑制治疗的潜在危害。尽管需要进行前瞻性研究来直接确定抗原回避的诊断效用(该分析中观察性研究提供的证据是间接的且质量非常低)，但指南小组得出的结论是，将患者对立即抗原回避的反应作为诊断测试的阈值较低，因为通过及时消除IA暴露，可以观察到早期检测到的非纤维化HP的完全消退。当无法补救或完全避免或暴露来源不明时，应考虑将患者从可疑的环境中移出。然而，抗原回避没有临床改善并不能排除 HP 的诊断，因为许多纤维化 HP 患者无法通过抗原回避改善。[40]

内科治疗的临床改善

问题 6:对于疑似 HP 患者，内科治疗的临床改善是否支持 HP 的诊断?

建议 6.对于疑似HP患者，我们建议不要仅仅依靠内科治疗的临床改善来确诊HP，也不能仅仅依靠内科治疗缺乏临床改善来排除HP的诊断(弱推荐，质量极低的证据)。

投票结果:肯定同意，11;可能同意，4;中性(无赞成或反对建议)，0;可能不同意，0;绝对不同意，0;弃权票0票。

备注:临床改善是指生理和放射学特征的改善。单独对药物治疗(例如全身性皮质类固醇)无反应并不一定排除 HP 的诊断，因为内科治疗的反应率可能变化很大。例如，药物治疗的临床改善似乎在非纤维化 HP 中更频繁地发生，而无论治疗如何，缺乏临床改善在纤维化 HP 中都很常见。内科治疗的临床改善支持但不能证实 HP 的诊断，因为具有类似表现的其他 ILD，例如特发性非特异性间质性肺炎(NSIP)，也可能通过免疫抑制治疗得到改善。

证据总结:系统评价确定了一项随机试验和九项观察性研究，这些研究评估了HP患者对内科治疗的反应，但不直接评估内科治疗临床改善的诊断效用(e-表6a、6b)。[64 42 , 62 , 65-71]

一项对 35 名患有急性非纤维化 HP 的患者进行的双盲、安慰剂对照研究(按方案分析)将 19 名患者随机分配至泼尼松组(起始剂量为 40 毫克/天)和 16 名患者分配至安慰剂组，为期 8 周。该研究报告了治疗 1 个月后治疗组之间平均 DLCO 的差异 (P 1⁄4 .03)。5岁时[64]
治疗后，任何研究的肺功能指标均无显着的组间差异(e表 6a)。

一项针对 19 名患有非纤维化 HP 的儿童(平均年龄 9 岁)进行的研究，这些儿童每月接受高剂量脉冲甲基强的松龙作为单一疗法或与其他免疫抑制剂联合治疗(中位数 15 个月)

课程)报告称，在 3 次和 3 次之后测试的所有肺功能指标均较基线显着增加
治疗 6 个月 (P < .05)。随访HRCT[68]
影像学检查显示，80%的患者扫描结果正常。在一项对 23 名 HP 患儿(平均年龄 10 岁)、 20 名接受全身性皮质类固醇治疗(平均治疗持续时间 34 周至 22 周)的研究中，平均随访时间为 1.1 至 1.0 年，17/23 名儿童健康，5/23 名儿童改善，1/23 名儿童临床状况较差。没有报告患有肺纤维化的儿童人数。[65]

三项回顾性研究描述了非纤维化或纤维化 HP 受试者对免疫抑制治疗反应的肺功能纵向趋势。在一项针对 202 名 HP 患者的研究中，149 名 (74%) 接受皮质类固醇治疗，中位时间为 6.5 个月。在非纤维化 HP 受试者中，皮质类固醇治疗(67/93 [79%])的结果[42 , 66 , 67 42]
从每月 FVC% 下降 0.35% 逆转至 FVC% 增加 0.84% (P < .01)。皮质类固醇开始使用后未观察到 DLCO% 的差异(P 1⁄4
.43)。相比之下，纤维化 HP 没有观察到显着变化 (82/1009 [80%];FVC%， P 1⁄4 .96;DLCO%，
P 1⁄4 .59)。在一项针对 131 名纤维化 HP 患者的研究中，93.
(71%) 接受免疫抑制治疗(41 人仅接受泼尼松治疗，24 人还接受硫唑嘌呤治疗，28 人接受吗替麦考酚酯治疗)。与未接受泼尼松治疗的患者相比，接受泼尼松治疗的患者的 FVC% 下降更严重[66]
36 个月(10.0% vs 1.3%;P 1⁄4 .04)。在患者中之前接受泼尼松、吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤(保留泼尼松的治疗)显着改变了每月 FVC 下降的斜率(0.7% vs 0.2%;P 1⁄4 0.001)，即总体 FVC
% 泼尼松保存期下降超过 36 个月
治疗亚组与泼尼松亚组保持相似(9.4 4.3% vs 11.5 3.6%;P 1⁄4 .58)。

一项针对 70 名慢性 HP 受试者的研究(其中 51 名接受吗替麦考酚酯治疗;19用硫唑嘌呤治疗;84% 也服用皮质类固醇)报告称，与 FVC% 没有变化相比，DLCO% 在 1 年后有所增加
治疗(平均增加 4.2%;95% CI，2.6-5.9;P <
.01)。同样，一项针对 30 名慢性 HP 受试者(22 名接受吗替麦考酚酯治疗;八个用硫唑嘌呤治疗;100% 也使用皮质类固醇)报告称，与开始保留泼尼松治疗 12 个月后 FVC% 下降率的非显着降低相比，使用泼尼松治疗剂治疗显着改善了 DLCO[67]
%(从 0.55 0.96 到 þ0.31 0.58)。然而，在[71]

在这两项研究中，数据均未针对肺纤维化的存在进行调整，并且尚不清楚对 DLCO% 的可能治疗效果是否是由非纤维化 HP 受试者驱动的。

一项对 21 名热管肺患者进行的研究显示，在中位随访 5 个月后，11 名 (52%) 患者的症状和放射学异常完全消失。所有患者均接受抗原回避治疗，16/21 患者额外接受类固醇和/或抗生素治疗。一项针对 86 名 HP 患者(其中 57 名接受泼尼松治疗 4 至 12 周)的研究报告称，在 60 个月以上的随访期间，6/86 名患者(7%)出现新的放射性纤维化(5/6 来自泼尼松组)。一项针对 18 名 HP 患者的研究(1 名接受抗原回避治疗;14 例接受抗原回避和泼尼松治疗，3 例接受泼尼松治疗[1/3 接受环磷酰胺治疗]]，报告 16 例胸部影像学数据患者中，8/16 (50%) 显示 HRCT 正常化，8/16 (50%) 显示改善(没有指定随访时间)。[62 69 70]

小组讨论:本次分析中纳入的研究证据质量非常低。结果数据与感兴趣的临床问题不同，因为没有直接评估 HP 药物治疗的诊断效用。

总的来说，数据表明内科治疗的临床改善在非纤维化 HP 中比纤维化 HP 中更常见。然而，在调查潜在的 HP(即使是非纤维化疾病患者)时，指南小组将患者对治疗的反应作为信息丰富的步骤的信心因多种原因减弱。首先，没有一项研究招募了具有真正诊断不确定性的患者。其次，不同患者的临床病程和治疗反应差异很大。第三，即使治疗无效，也可以观察到改善(例如，回归
由于偶然或患者选择偏差而导致的平均治疗反应)。最后，治疗的开始可能与患者的临床改善同时发生，但可能不是因果关系。由于这些原因，指南小组选择建议不要根据单独内科治疗的临床改善来进行 HP 的临床诊断。

抗原特异性抗体检测

问题 7:对于疑似 HP 的患者，是否应该进行抗原特异性 IgA 和/或 IgG 检测?

建议 7.对于疑似 HP 的患者，我们建议不要仅仅依赖血清抗原特异性免疫球蛋白 G (IgG) 或免疫球蛋白 A (IgA) 检测以确认或排除 HP 的诊断(弱推荐，质量极低的证据)。

投票结果:肯定同意，11;可能同意，4;中性(无赞成或反对建议)，0;可能不同意，0;绝对不同意，0;弃权票0票。

备注:HP 中血清抗原特异性 IgG/IgA 检测的诊断效用的主要限制是缺乏大多数 IAs 的标准化抗原制剂、缺乏标准化免疫测定技术、定量 IgG 检测的可变诊断截止阈值以及在有限人群环境中验证血清抗原特异性 IgG 检测性能。

备注:当根据病史存在可疑暴露时(例如，室内霉味但无可见霉菌或偶尔接触霉菌但暴露意义不确定)，检测血清抗原特异性IgG/IgA可能会提示假定的暴露，并且在其他支持性诊断测试(例如，典型的HRCT)或环境评估数据(例如，室内目视检查、表面取样和培养)的情况下，可能会增加HP的可能性。然而，缺乏持续支持该测试作为可重复且准确的诊断工具的数据。

证据总结:确定了三项观察性研究评估 HP 中抗原特异性抗体检测的诊断价值(e 表 7a)，以及九项提供血清抗原特异性 IgG/IgA 检测诊断率数据的观察性研究(e 表 7b)。其中三项观察性研究纳入了不同原因的 HP 受试者，而九项研究选择了 BHP 病例。[3, 72, 73 73-82]

一项针对 108 名疑似 ILD 患者的研究使用 HRCT 成像加上暴露史或 MDD 作为参考标准评估了血清抗原特异性 IgG 检测(血清沉淀素)的准确性。无论沉淀素如何，HRCT 成像和暴露史均导致 16/18 (89%) 患者诊断为慢性 HP 的 MDD。血清沉淀素的敏感性和特异性范围为 39% 至[72]
当使用 MDD、高置信度 HRCT HP 结果和阳性暴露史时，72% 和 61% 至 68%，或者以确定的 HP HRCT 结果和阳性暴露史作为参考标准。这三个参考标准中，阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV)在以下范围内

分别为 31% 至 66% 和 33% 至 92%。60% 的沉淀蛋白阳性受试者报告没有接触过，而 32% 的沉淀蛋白阴性受试者有可识别的接触。

在另一项单中心、观察性研究中，纳入了 31 例 HP(已确定暴露和/或符合临床、放射学和组织病理学结果)和 91 例非 HP ILD 病例(HP 患病率 25%)，血清沉淀蛋白的敏感性为 76%，特异性为 82%，PPV 为 69%，NPV 为 86%。20% 的沉淀蛋白阳性受试者没有可识别的暴露，而 25% 的沉淀蛋白阴性受试者有可识别的暴露。[73]

第三项研究以 400 名患者(116 名 HP 患者和 284 名对照者)组成，评估了血清沉淀抗体或酶联免疫吸附测定对一组最有可能在患者环境中遇到的抗原的诊断率，基于中心特异性预定义阈值(在七个国家七个中心进行的测试)。HP 的诊断基于临床、放射学和组织病理学结果，并由评审委员会审查。血清沉淀素的敏感性为 78%，特异性为 69%。HP 中血清抗原特异性 IgG 检测呈阳性的几率比非 HP 对照高 2.7 至 10.4 倍。然而，114/116 (98%) HP 患者存在明确的暴露情况。[3]

九项观察性研究评估了 BHP 患者(范围 n 1⁄4 14-90，HP 病例)血清抗原特异性抗体检测的诊断率根据预定义的标准诊断)。[73-82]
这些研究中血清抗原特异性抗体检测的敏感性为 25% 至 96%，特异性为 60% 至 100%。报告的诊断效用的异质性可能是由于患者群体、血清学方法、测试的抗原类型和使用的测试截止值的研究间差异造成的(e-表 7b)。这种异质性排除了 HP 血清抗原特异性检测诊断率的汇总估计。

小组讨论:这些研究的诊断率数据被评估为质量非常低的证据。在已确定的研究中，由于研究设计(例如，病例对照研究)、受试者招募的偏倚(例如，测试疾病预测试概率较高的受试者)、样本量小(例如，测试结果随机变异的风险增加)、有关临床环境的有限信息(例如，不明确的活动暴露状态和严重程度)存在诊断适用性问题

疾病)，不适当的参考标准(例如，诊断由转诊医生自行决定)，缺乏关于阴性检测的信息(例如，真阴性与假阴性)，缺乏诊断检查期间何时进行检测的信息，以及缺乏测试独立性(例如，纳入偏倚[测试结果是确定HP诊断的部分信息])。结果也可能无法推广到许多机构，这些机构不进行血清学评估或利用当地流行的抗原，并且只能访问外部实验室提供的特定抗原组。[73,83]

由于这些限制，专家组认为目前没有足够的证据支持血清抗原特异性抗体检测结果在没有可识别的IA的情况下可靠地证实或排除HP的诊断，或者一致地确定疾病过程中涉及的特定类型的抗原(如霉菌)。

除了证据基础的局限性外，血清抗原特异性检测的使用也存在明显局限性，包括普遍存在的真菌种类和禽类抗原之间的交叉反应性(增加了假阳性的风险)，以及标准化较差的技术和抗原制备(增加了假阴性的风险)。关于使用免疫反应蛋白来规避标准抗原提取物制备的限制的研究正在出现。目前，此类制剂尚未上市或代表个别 HP 病例(例如农民肺)的所有潜在致病抗原。[80,84-89,77,90,91]

由于血清抗原特异性抗体检测的性能特征和解释通常是位点特异性的，并且受所检测人群中HP患病率的影响(即预测值)，临床医生订购血清抗原特异性抗体检测应了解检测的有效性和可靠性以及用于确定其诊断性能特征的人群样本类型和大小。

血清抗原特异性抗体检测作为暴露评估工具的实用性是进一步研究的一个可行课题。精心设计的诊断研究旨在证明是否使用标准商业或中心特异性专家组进行血清抗原特异性抗体检测可以常规识别出不需要彻底的环境和职业暴露史以及调查问卷(如羽绒被或枕头)的IA。值得注意的是，中心特异性面板并不总是与抗原相关[92]

准备从患者环境中收集的样本。诊断研究的设计中也应考虑这一点。此类研究可能支持测试的实用性，以促进对 IA 来源的进一步研究。[93]

抗原特异性吸入挑战测试

问题 8:对于疑似 HP 患者，是否应进行抗原特异性吸入激发试验?

建议 8.对于疑似 HP 的患者，我们建议不要进行抗原特异性吸入激发试验来支持 HP 的诊断(弱推荐，质量极低的证据)。

投票结果:肯定同意，10;可能同意，2;中性(无赞成或反对建议)，0;可能不同意，0;绝对不同意，0;投了弃权票，3.

备注:HP 中抗原特异性吸入激发试验诊断效用的主要限制是缺乏针对大多数 IA 的标准化和经过验证的抗原制剂，缺乏标准化激发技术(例如激发室、疑似 IA 的雾化)，以及缺乏定义阳性反应的经过验证的标准。此外，在多学科诊断过程中，缺乏评估抗原特异性吸入挑战在改变疑似HP(如不明型IA)可能性方面的附加价值的研究，因此，全球范围内进行检测的适当设施的可用性有限。

证据总结:在实验室评估抗原特异性吸入挑战(SIC)诊断率的六项观察性研究符合纳入标准(e-表 8)，其中一项纳入了患有不同原因的HP受试者，五项研究选择了BHP病例(根据预定义的研究标准诊断出BHP病例)。该分析的研究在三个国家进行:日本、西班牙和墨西哥。[94 79, 80, 95-97]

最大的回顾性研究 (n = 113) 评估了 SIC 诊断多种病因导致的 HP 的性能。根据诊断标准[94]
使用的(通过图表审查建立;纳入的HP受试者(88例诊断为HP，25例患有其他肺部疾病，包括4例患有特发性肺纤维化[IPF])具有较高的疾病可能性(例如，根据病史暴露于IA的证据，特定暴露与时间之间的关联)
症状、特征性影像学和/或组织病理学结果)。在胸部 CT 成像中，只有不到 1/3 的 HP 受试者有纤维化的证据(18% [16/88] 有常见的间质性肺炎 [UIP] 模式)。在 32 名患者中，所使用的抗原不溶解，因此 SIC 是通过将患者直接暴露于激发室中可疑的因果 IA 来进行的。九名患者 (8%) 出现与 SIC 检测相关的短暂严重反应。三名患者需要口服皮质类固醇。27% (24/88) 的检测结果呈假阴性，58% [14/24] 有非鸟类或真菌原因，并且[13, 79]
32% 的胸部 CT 成像有 UIP 模式。SIC的敏感性、特异性、PPV 和 NPV 分别为 73%、84%、94% 和 47%。

西班牙同一机构的第二项回顾性研究分析了 86 名 BHP 受试者中的 59 名 (69%)、20 名无临床症状的鸽子饲养员和 20 名非 HP ILD 病例中 SIC(禽血清和鸽子花提取物)的诊断率。所有 HP 受试者都有当前或以前接触过鸟类的历史。SIC的敏感性、特异性、PPV和NPV分别为92%，100%，100%和80%。然而，血清抗原特异性抗体和立即超敏皮肤测试均呈阴性的患者被排除在外。此外，如果检测结果为阴性(或阳性，且缺乏抗原回避的临床或生理改善)，则 SIC 检测结果(和/或 BAL、经支气管活检 [TBB] 和/或胸部 CT 结果)是用于确认 HP 诊断的标准的一部分。没有患者对测试出现严重反应。然而，没有描述不良反应。[79]

日本同一机构的三项回顾性研究(包括重叠的患者群体)也分析了 BHP 中 SIC(禽类滴入提取物)的诊断率，但评估了不同的诊断结果。在第一项研究中，对 11 名纤维化 BHP 患者和 6 名对照受试者(四只无临床症状的鸟类主人和两名 IPF 患者)评估了 SIC 与预先指定的 HP 诊断标准的相关程度。SIC 是 HP 诊断标准的一部分。11 名 BHP 患者中有 8 名 (73%) 表现出积极反应(包括发烧、咳嗽、呼吸困难)，而其余 3 名 (27%) 则可能对 SIC 表现出反应。对照受试者均未表现出积极或可能的反应。[95 98]

第二项研究试图确定最准确的 SIC 变量(WBC% 和 PA-aO2 mm Hg 的变化)

28 名 BHP 受试者(通过外科肺活检 [SLB] 诊断)和 19 名对照受试者的诊断，其中包括 6 例与其他 IA 相关的 HP 病例、12 例结缔组织病病例和 1 例药物引起的病例
间质性病例。在这项研究中，使用 SIC 预测评分 (DWBC [%] + 2 DP [A – a] O2 [mm Hg])的敏感性和特异性分别为 93% 和 95%。[96]
SIC 后，BHP 组 28 名患者中有 12 名 (43%) 出现呼吸道症状(咳嗽和呼吸困难)，对照组 19 名患者中有 3 名 (16%) 出现呼吸道症状。这项研究来自 130 名 SIC 受试者组成的队列。两次 (1.5%) 需要氧气和类固醇脉冲疗法，无需插管或入住 ICU。

第三项研究的队列规模更大，旨在确定与纤维化 BHP 受试者阳性 SIC 结果相关的临床变量。在 962 名住院 ILD 患者中，根据禽类抗原暴露史、胸部 CT 成像结果、肺活检结果或免疫学检查结果，分析了 107 名 (11%) 患者的 SIC 检测结果和疑似 BHP。执行时，SIC[80]
BAL 先于 BAL，并且在大多数患者中先于 SLB (n = 8) 或 TBB (n = 68)。饲养鸟类的历史(OR，3.1;95% CI，1.2-8.0;P 1/4 .02)和周围环境中鸟类的暴露 (OR，7.3;95% CI，
2.6-20.9;P 1⁄4 .0001)是慢性 BHP 患者 SIC 阳性结果最强的阳性预测因子。没有描述不良反应。

一项对17例慢性BHP患者(肺纤维化人数不明确)、17例其他ILD患者(包括13例IPF患者)和5例接受鸽血清SIC的健康双重对照受试者进行研究报告的 ROC曲线显示，对于FVC，最佳截止点是下降 16% 的敏感性为 76%，特异性为 81%。对于 PaO2 下降 3 mm Hg 或 SaO2 下降 3%，敏感性为 88%，而这些结果的特异性分别为 82% 和 86%。增加[97]
体温 > 0.5°C 的敏感性为 100%
特异性为82%。BHP 和其他 ILD 的诊断与 SIC 的结果无关。所有表现出阳性反应的患者(17 名 BHP 受试者和 3 名对照受试者)均出现发烧和至少一种全身症状，如头痛、颤抖、关节痛或不适。两名患者呕吐。

在一项对 46 名最初诊断为 IPF 的患者进行的研究中(由于纳入的患者群体与我们分析中的研究人群重叠而被排除)，43% (20/46) 随后被诊断为 HP 临床重新评估。十名 IA 无法识别的受试者的 SLB 组织病理学特征与 HP 一致(5 名 SIC 呈阳性)。其余 10 名患者(4 名 SIC 呈阳性，其中 1 名具有指示性 SLB 结果)中，所有患者均具有可识别的 IA，6 名患者的 SLB 组织病理学特征与 HP 一致。没有描述 SIC 的不良反应。[19]

小组讨论:本分析中包含的观察性研究提供的 SIC 诊断率的证据质量非常低。一些纳入的研究中诊断纳入偏倚的可能性进一步降低了证据的确定性。根据目前可用的证据和记录的 SIC 对 HP 诊断效用的局限性，指南小组建议不要仅根据 SIC 结果对 HP 进行临床诊断。这一建议反映了缺乏可靠证据证明 SIC 结果可以证实 HP 的诊断。具体而言，缺乏证据表明 SIC 结果对于在环境和职业暴露史以及调查问卷之外提供诊断改进的工作诊断的实用性，以及在临床背景不确定或 CT 模式不表明典型 HP 时预防肺活检的必要性。关于 SIC 结果在无法获得组织病理学数据或已进行活检但在多学科评估中不诊断时建立 HP 工作诊断的效用，也缺乏证据。在这种情况下，缺乏证据来探讨 SIC 对 HP 的诊断效用，这可能代表了特定实践和特定地理限制的研究机会。目前还不清楚 SIC 除了正暴露历史之外还提供什么附加歧视价值。

除了缺乏标准化技术、方案和测试解释、关于临时多学科共识诊断、成本(如训练有素的人员和实验室资源)和安全要求的受试者测试精确度和准确性的验证数据外，SIC 后还可能出现不良反应。所有这些因素都可能限制广泛的实施。最后，有必要努力评估 SIC 对患者重要结果的影响(例如，避免进一步侵入性诊断手术的需要)。

特异性淋巴细胞增殖测试

问题9:对于疑似HP患者，是否应进行抗原特异性淋巴细胞增殖检测?

建议 9.对于疑似 HP 的患者，我们建议不要进行抗原特异性淋巴细胞增殖检测来支持 HP 的诊断(弱推荐，质量证据极低)。

投票结果:肯定同意，9;可能同意，2;中立(无赞成或反对的建议)，1;可能不同意，1;绝对不同意，0;投弃权票，2票。

备注:抗原特异性淋巴细胞增殖检测在HP诊断中的主要局限性包括:缺乏对大多数IA的标准化和验证的抗原制剂，缺乏标准化的淋巴细胞增殖技术，缺乏验证的定义阳性反应的标准，以及缺乏评估抗原特异性淋巴细胞增殖检测在诊断过程中改变HP可能性的额外价值的研究。

证据总结:通过系统评价确定了4项观察性研究，评估抗原特异性淋巴细胞增殖试验(LPT)在BHP受试者(根据预先确定的诊断标准诊断的BHP病例)中的效用，并满足纳入标准(e表9.75，80，95，99)

在不同分子量的几种蛋白质中识别正确的鸽子血清抗原的挑战有助于区分多克隆

一项 LPT 研究显示，11 名 BHP 患者和 10 名非鸽子暴露的健康志愿者的外周血单核细胞 (PBMC) 中从鸽子血清中获得的 15 个抗原级分对 LPT 产生 T 细胞反应。研究发现研究组之间的反应多种多样，而两组之间都没有独特的反应模式。通过刺激指数评估反应，该指数计算为对抗原刺激的平均反应除以在相同条件下生长的未刺激细胞的平均反应。10 名健康对照中有 9 名对某些部分有反应，其中 50% 的对照对至少一个抗原部分表现出显着的刺激指数反应。大多数 BHP 患者比对照受试者对更多分数有反应，并且刺激指数评分更高。尽管反应存在异质性，但 73% 的 BHP 患者但只有 20% 的对照受试者认识到高分子量抗原部分 (220 kd)。[99]

一项研究评估了 107 名纤维化受试者 SIC 检测结果阳性相关的临床因素

必和必拓。LPT 并未被发现是 SIC 阳性反应的预测因子。通过 SIC 诊断为 BHP 的 49 名受试者中有 16 名 (33%) LPT 呈阳性，SIC 阴性受试者中有 14/43 (33%) LPT 呈阳性。[80]

同一医疗中心的另外两项研究评估了 LPT 对 BHP 病例对鸽子或布吉利加血清的诊断价值。第一项研究评估了 10 名急性 BHP 患者、14 名急性夏季型 HP 患者、35 名慢性 BHP 患者和 76 名非 HP ILD 患者(未定义)。LPT 在 PBMC 的急性 BHP 和急性夏季型 HP 中的敏感性和特异性分别为 50% 和 100%，在 BAL 中的敏感性和特异性在两种情况下均为 100%。在慢性 BHP 和其他慢性非 HP ILD 中，PBMC 中 LPT 的敏感性和特异性分别为 46% 和 91%(BAL 结果未报告)。在第二项研究中，11/11 名 BHP 患者的 LPT 呈阳性，6/6 名对照受试者(四只无临床症状的鸟类主人，两例 IPF 病例)的 LPT 呈阴性。LPT 是 HP 诊断标准的一部分。所有慢性 BHP 患者的 PBMC 和/或 BAL 淋巴细胞 LPT 反应均呈阳性，而四只无临床症状的鸟类主人的 LPT 结果呈阴性。[75,95 75]

小组讨论:本次分析中提供的观察性研究提供的 LPT 诊断率证据质量非常低。除了推荐注中概述的LPT的诊断局限性外，专家组的信心进一步降低，因为LPT作为潜在HP诊断工具的效用取决于暴露史的准确性和可疑IA的知识。例如，在所有潜在的非鸟类相关原因中，在有不确定的 IA 暴露史的受试者中选择可疑抗原可能会增加测试的假阴性率。此外，专家组担心，在已确定的证据中，LPT 的性能特征具有误导性很高，因为它们来自非常有选择的人群，并且仅限于对禽类抗原的反应。

LPT 需要新鲜收集的淋巴细胞

体外培养使进行测试的工人面临辐射，结果至少需要一周的时间，并且存在限制可靠推论的技术变异性。此外，作为一种暴露评估工具，缺乏高质量的证据来证明 LPT 在确定 IA 是否是暴露标志物或表明抗原参与疾病过程方面的价值。

高分辨率 CT 图案

问题10:如果患者有毛玻璃样混浊和/或镶嵌性衰减，和/或呼气气阻滞，和/或小叶中心结节，和/或支气管血管周围疾病分布，和/或上叶占主导地位，是否应该仅根据HRCT结果来临床诊断HP?

建议10。对于疑似HP患者，我们建议将HP特征的HRCT结果与临床结果相结合，以支持HP的诊断，但不要单独使用CT结果来做出明确的诊断(弱推荐，非常低质量证据)。

投票结果:肯定同意，15;可能同意，0;中性(无赞成或反对建议)，0;可能不同意，0;绝对不同意，0;弃权票0票。

备注:HP的高分辨率CT表现特征包括毛玻璃衰减的大量小叶中心结节、吸气马赛克衰减和吸气，以及三密度征。

备注:评估 HP 的总体概率应考虑特定环境(例如转诊中心或初级保健诊所、农业地区)中该疾病的患病率、临床背景、暴露史以及 HRCT 贡献的信息。

证据总结:系统评价确定了 9 项研究，评估了胸部 HRCT 成像的性能特征，以确定符合纳入标准的 ILD 患者的 HP 诊断(e-Table 10)。[30, 100-107]

在非纤维化 HP 病程早期，少数胸部 HRCT 扫描可能是正常的，这表明正常的胸部 CT 扫描并不能完全排除 HP 的诊断。在一项针对 31 名症状池员工的研究中，11 名员工被临床诊断为非纤维化 HP，5/11 名员工 (45%) 的 HRCT 结果异常(敏感性为 45%)。在 20 名没有 HP 的受试者中，所有受试者的 HRCT 结果均为阴性(特异性为 100%)。在每个 HP 病例中，异常包括细小的(2 至 3 毫米)、非等分离的小叶中心结节，范围从细小到中等多。没有看到大叶优势。[104]

HP 特异性 CT 特征的评估对于确定放射学置信水平至关重要。一项回顾性研究评估了广泛传播的原因 GGO 以及相关研究结果在胸部 CT 成像上对 234 名连续患有弥漫性肺病的住院和门诊受试者区分弥漫性 GGO 的原因的效用。CT 扫描方案各不相同。三位对诊断不知情的放射科医生独立审查了 CT 检查。12 名 (5.1%) 研究对象根据预先指定的诊断标准进行了 HP，胸部 CT 成像显示均为弥漫性 GGO。10/12 (83%) 病例出现空气滞留，导致 PPV 和 NPV 分别为 83% 和 99%。观察到小叶中心结节为 8/12 (67%)，PPV 和 NPV 分别为 53% 和 98%。小叶中心结节和吸气相结合的 PPV 和 NPV 分别为 100% 和 98%。[100]

一项回顾性研究评估了HRCT成像单独的性能，并与临床数据相结合，在162名受试者中区分了以磨玻璃模式为主的慢性ILD(11%的人根据预先指定的标准患有HP，所有患者均患有已识别的IA)。两名对诊断不知情的放射科医生独立审查了 CT 检查。基于 HRCT 数据的 HP 模型，包括小叶中心 GGO、朗讯小叶的存在、GGO 的程度[101]
> 70%，没有下区优势则有
PPV 和 NPV 分别为 66% 和 97%。在分析中将临床数据(接触鸟类和缺乏结缔组织病或吸烟的临床特征)与HRCT成像相结合，PPV和NPV分别为84%和100%。

同样，在一项纳入了66例患者(18例诊断为纤维化HP，23例为IPF，25例为根据预先指定的标准进行NSIP)的跨国研究中，最能将纤维化HP与IPF和NSIP区分开来的CT特征是小叶区域，其衰减和血管分布减少，小叶中心结节，并且没有异常的下区优势。两名独立放射科医生对诊断不知情，对 CT 图像进行了评估。观察者间协议[102]
自信的首选诊断(132 次读数中的 70 次 [53%])从好到好(k 1⁄4 0.77-0.96)。

同一组的第二项研究包括 63 名不重叠患者(27 名患者诊断为纤维化 HP 或非纤维化 HP，36 名患者根据预先指定的标准诊断为 IPF)，研究了 CT 扫描是否可以区分 IPF 和 HP。63 名患者中有 39 名 (62%) 的高置信度做出了 CT 诊断。在这些患者中，35 例 (90%) 的 CT 诊断是正确的:26 例 CT 诊断患者中有 23 例 (88%)[103]

IPF 和 13 名 CT 诊断为 HP 的患者中有 12 名(92%)。与 IPF 患者相比，HP 患者出现蜂窝状结节、牵拉性支气管扩张以及疾病以外周或下区为主的可能性较小，并且出现微结节的可能性更大。

三项研究根据一组 CT 图像和患者特征开发了诊断预测模型。在一项包含 124 名受试者(根据预先指定的标准，44 名受试者 (35%) 患有 HP)和包含 66 名受试者(其中 22 名受试者 (33%) 患有 HP)的验证队列的研究中，HRCT 诊断预测模型包括患者年龄、羽毛和/或鸟类暴露史、弥漫性颅尾 GGO 的存在和镶嵌灌注，诊断慢性 HP 的特异性为 91%，敏感性为 48%。[30]

在肺纤维化患者中，与 IPF 相比，嵌合和空气阻滞的程度越大，纤维化 HP 的可能性就越高。在一项分析了 356 名受试者(121 名 [34%] 患有 HP)的衍生队列的研究中，当 CT 镶嵌衰减或气压比网状结构更广泛，并且疾病具有弥漫性和轴向分布时，诊断 HP 的特异性和敏感性是
分别为 90% 和 55%。相同的诊断模型的特异性为 96%，敏感性为 96%[105]
424 名 ILD 患者(66 名 [16%] 患有 HP)的验证队列中为 18%。

在一项针对111名ILD受试者的研究中，根据预先指定的标准，38名(34%)的HP主要是非纤维化的受试者，根据其回归系数确定了5个独立的CT预测因子:磨玻璃样衰减结节(4分)、均质GGO(3分)、斑片状GGO(2分)、无腺病(2分)和无线状/网状图案(2分)。总分 5 分提供了敏感性、特异性和可能性比之间的最佳权衡:74%、90% 和 7.7%。[106]

在HP中，HRCT成像中回气、正常肺和毛玻璃肺混浊区域的减弱衰减小叶区域的组合和尖锐划分形成三密度征(以前称为“头奶酪”征)，这对于区分纤维化HP和IPF具有高度特异性。Barnett 等人进行的一项研究102[20,108 107]
MDD 诊断为 IPF (n = 57) 和纤维化 HP (n = 45) 的患者进行了吸气和呼气 CT
由两位读者评价。研究结果在二级转诊机构的外部队列中得到验证(34.

与 IPF;28 与纤维化 HP)。当存在于三个或多个肺叶时，发现三密度征对于纤维化 HP 的高置信度诊断具有 93% 的特异性和 49% 的敏感性。当三密度征出现在五个或多个小叶以及双侧三个或多个小叶中时，其特异性为 96%，敏感性为 42%。同一项研究表明，三个或多个肺叶中三个或多个小叶气阻的存在对于 HP 也具有较高的特异性，但这一发现的特异性在验证队列中下降。因此，将三密度征视为纤维化 HP 的最典型是合理的。马赛克衰减和小叶气滞的特异性可能会根据观察者和 HP 相关体征的存在而有所不同。

小组讨论:本分析中观察性研究提供的 CT 特征模式和分布的诊断效用的证据质量非常低。尽管高概率扫描实际上可以诊断具有令人信服的暴露史的受试者的 HP，但在环境暴露不确定或不明的患者中，区分纤维化 HP 和 IPF 可能具有挑战性。在这种情况下，指南小组对 CT 成像估计性能特征的置信度较低，原因有以下三个。首先，几项研究既没有纳入具有真正的诊断不确定性的受试者，也没有采用一致的 CT 技术，这对疾病模式和分布的视觉确定的主观性产生了负面影响。其次，结果可能无法推广到无法使用专业胸部放射科医生来解释 HRCT 结果的机构。第三，几个队列中患有纤维化和非纤维化 HP 的受试者的混合可能提高了 CT 特征区分纤维化 HP 和 IPF 的准确性。此外，尽管HRCT特征(如临时诊断的三密度征)具有很高的特异性，但专家组建议不要仅根据HRCT结果对纤维化性HP进行临床诊断，咨询专家ILD中心可能有助于增加对纤维化性HP诊断的信心。综合结果的诊断性能特征，例如 HRCT 特征加上职业或环境 IA 暴露的可能性，代表了一项研究机会。

多学科讨论

问题 11:对于疑似 HP 患者，与单纯临床判断相比，MDD 是否应该用于诊断决策?

建议 11.对于疑似 HP 的患者，我们建议使用多学科讨论 (MDD) 进行诊断决策(弱建议、极低质量证据)。

投票结果:肯定同意，12;可能同意，0;中性(无赞成或反对建议)，2;可能不同意，0;绝对不同意，0;投了弃权票，1.

备注:如果无法通过结合病史和临床背景来做出高置信度诊断，请考虑在 MDD 的情况下进行病例讨论。

备注:对于典型 HP 病例(呼吸道症状、已知与特定抗原暴露的时间关系、特征性 CT 胸部和组织病理学结果)，MDD 和个体临床医生之间 HP 诊断的观察者间一致性尚不清楚。然而，在不确定的情况下，MDD 可能会增加诊断信心和/或指导适当使用后续测试，例如支气管镜检查或外科肺活检。

证据总结:系统评价确定了六项观察性研究，描述了 MDD 在 HP 诊断中的应用(电子表 11)。其中五项纳入的研究将基于临床信息和/或组织学的转诊 ILD 诊断与随后的 MDD 诊断进行了比较，一项研究比较了七个 MDD 小组对个体诊断的一致性。在由 938 名疑似 ILD 患者转诊至三级护理中心进行评估的最大回顾性队列中，34/938 (4%) 的转诊诊断为 HP。对于 MDD(包括肺科医生、放射科医生、病理学家以及根据需要额外咨询专家)，只有 16/34 (47%) 的人确诊为 HP。另外 61 名转诊时诊断为非 HP ILD 的患者在 MDD 后被诊断为 HP。同样，在一项针对 90 名因疑似 ILD 转诊至两个三级护理中心的患者的研究中，3/90 (3%) 的转诊诊断为 HP。另外 11 名转诊时诊断为非 HP ILD 的患者在 MDD 后被诊断为 HP (14/90 [16%])。[109-114] [110] [111]

在一项多学科团队会议 (MDTM) 期间讨论的 150 例病例的观察性单中心研究中，MDD 导致 HP 诊断数量从 11 例显着增加到 20 例。另外 9 例 HP 病例的 MDD 前诊断为无法分类的 ILD。[114]

两项研究将病理学家根据肺活检材料对 ILD 进行诊断与跨学科病例评估进行了比较。在一项对 88 名疑似 ILD 接受 SLB 的患者进行的研究中，仅根据组织病理学并不怀疑 HP。然而，根据临床信息和组织学特征相结合，随后在 3/88 (3%) 名患者中诊断出 HP，在跨学科病例评估后，在另外 10/88 (11%) 名患者中诊断出 HP。在另一项针对 71 名疑似 ILD 并接受 SLB 的患者的研究中，8/71 (11%) 的 MDD 诊断为 HP。相应病理学家的诊断是非特异性的 3/8 (38%)，其中 4/8 (50%) 将 HP 纳入鉴别诊断。MDD 对一名患者进行了特异性诊断，据报道其活检为非特异性纤维化，而两名患者则根据原始报告诊断为肺炎。[112] [109]

一项病例对照研究注意到，缺乏标准化、广泛使用的 HP 诊断标准的不利影响，该研究评估了 7 个国际机构的多学科团队对 70 例疑似 ILD 病例的 MDD 协议。研究报告[113]
MDTM 间就 HP 的可靠诊断达成一致(K = 0.24)，并就诊断可能性达成一致(加权 K = 0.29;95% CI，0.24-0.40)是公平的。HP的MDD诊断受成分的影响随着时间的推移，多学科团队的临床数据(例如，全面的或有限的环境和职业史)、团队的治理和流程、护理环境以及对 ILD 的诊断理解的进展。1992 年至 2010 年间，一项回顾性研究对来自 8 个医疗中心的 93 名 MDD 诊断为 IPF 的 IPF 患者进行了回顾性研究，这些患者经 SLB 病理诊断为 UIP。经过逐步临床放射学重新评估后，40/93 (43%) 例被认为患有 HP (11/40，27% 概率较高)。[115]

随着纵向评估期间新信息的出现(例如，以前未被识别的 IA 暴露)，个别临床医生或 MDD 的 HP 共识工作诊断可能会演变。在一项回顾性单中心研究中，56 名 ILD 患者在平均 7 个月内进行初始评估，在获得额外的临床数据和第二次 HRCT 扫描后重新评估，7/22 (32%) 改变了原始 HP 诊断，并增加了肺科医生和放射科医生之间的一致性(k 从 0.17 到 0.44)。其他人也强调了随访重新评估在改变初始 HP MDD 诊断方面的相关性。[116] [117]

小组讨论:ILD MDD 是由具有 ILD 经验的肺科医生、胸部放射科医生和病理学家正式组织的团队会议，有时还包括其他专家(例如风湿病专家、职业医学专家)。MDD 旨在通过共识提高诊断的准确性和信心，并可能为每位患者提供有关额外检测和/或管理计划的建议。

本分析中提供的观察性研究提供的支持 MDD 诊断 HP 的证据质量较低至极低。证据表明，MDD 为很大一部分患者提供了新的 HP 诊断或改变了先前存在的 HP 诊断，并且它可能与提高临床医生诊断的准确性有关。然而，准确性的提高可能归因于 MDD 背景下定期重新评估。此外，纳入的研究设计没有提供 HP MDD 诊断准确性的确凿支持证据，例如根据临床背景对一致和不一致的 MDD 和 MDD 前期 HP 病例进行预后结果测量。

根据这些数据，并考虑到解决 HP 误诊的少数经过验证的策略，特别是对于那些 IA 不明的患者，指南小组得出的结论是，MDD 应用于 HP 的诊断决策。该建议低估了运行 MDTM 的潜在挑战，而高估了预防误诊以及 MDD 对一致或不一致的 MDD 前期 HP 诊断的适当管理变革的潜在影响。

BAL 细胞分析

问题 12:对于疑似 HP 患者，是否应进行 BAL 细胞分析?

建议12。对于在适当的临床环境中具有令人信服的暴露史和具有典型HP的胸部HRCT模式的疑似HP患者，我们建议不要常规使用BAL液体分析来确认HP的诊断(弱推荐，质量极低的证据)。

投票结果:肯定同意，10;可能同意，3;中立(无赞成或反对的建议)，1;可能不同意，0;绝对不同意，1;弃权票0票。

备注:BAL 液体分析可以通过排除竞争原因来缩小鉴别诊断范围，特别是在非纤维化 HP 中(例如感染)。然而，在 HP 预检概率较高的患者中，BAL 细胞差异通常不会显着改变测试后概率，因此几乎不会添加额外的诊断信息。在适当的临床背景下，具有典型高分辨率 CT 模式的临床相关 IA 暴露史可以可靠地诊断 HP。

备注:纤维化 HP 患者中淋巴细胞性肺泡炎并不一致，并且 BAL 液淋巴细胞增多性不够敏感或特异，无法排除或排除纤维化 HP 的诊断。然而，当 IA 被识别并且 HRCT 结果与 HP 兼容时，BAL 液淋巴细胞增多可能会增加诊断信心。它还可能增加诊断信心，当暴露史和影像数据不一致时应考虑(例如，HP诊断的未识别暴露和典型CT)，并且当淋巴细胞分类计数高时可能排除常见的替代诊断，例如 IPF(例如40%)。

证据总结:对 566 项研究进行审查后，通过系统评价确定了三项描述 HP 中 BAL 细胞分析诊断率的单中心回顾性研究，并符合纳入标准(e-Table 12)。[118-120]

一项对 710 名临床和/或组织病理学诊断为 ILD 的患者(其中 66 名临床诊断为 HP)进行的队列研究评估了随着对 BAL 细胞差异的了解，给定 ILD 诊断的可能性如何变化。所有受试者均未接受免疫调节治疗，BAL 液中恢复量为 25 mL，活力为 75%，上皮细胞为 15%。当BAL显示高粒细胞时细胞计数(> 4% 中性粒细胞)和淋巴细胞计数< HP 的可能性为 30%、30% 至 50% 或 > 50% 从 9.3% 分别变化至 3.2%、35.7% 或 43%。然而，该研究没有提供有关所应用的 HP 诊断标准、验证诊断信心或根据肺纤维化是否存在而进行的 BAL 细胞分析的诊断准确性的数据。[118]

在 77 名诊断为 HP 的 MDD 患者的队列中，53 名 (69%) 患者接受了 BAL(14 名患者患有非纤维化 HP，39 名患者患有纤维化 HP)。非纤维化 HP 的中位 BAL 淋巴细胞计数较高(46%;范围，20%-80%)与纤维化 HP (19%;范围，11%-41%)。没有观察到差异[119]

BAL 淋巴细胞百分比截止值 > 20%、> 30% 或 > 40% 的非纤维化 HP 和纤维化 HP 受试者的比例。

在 HP 具有 MDD 共识诊断的受试者中，BAL 细胞分析的诊断性能特征尚不清楚，这值得进一步研究。

然而，对于临床怀疑患有 IPF 且具有 UIP 样 HRCT 结果的不明原因纤维化 ILD 患者，BAL 液的细胞分析可能有助于将 IPF 与其他 ILD(例如纤维化 HP)分开。一项回顾性研究评估了 95 名未确诊的纤维化 ILD 受试者以及 HRCT 成像中不确定的 UIP 模式中 BAL 的临床效用。与 IPF 相比，最终诊断为纤维化 HP 的受试者的平均 BAL 淋巴细胞百分比更高(24.1 15.4 vs 11.4 6.2)。根据 BAL 液体结果对患者进行重新评估，结果导致 14 名患者 (15%) 的诊断发生变化。然而，本研究未能充分解决纳入偏倚问题。在大多数病例中 (11/14 [79%])，初始诊断已从 IPF 转为纤维化 HP。[120, 121 120]

最近的一项荟萃分析评估了不同淋巴细胞 BAL 的性能特征

使用个体患者数据区分慢性 HP 和非慢性 HP ILD 或 IPF/特发性间质性肺炎的阈值百分比。如果 BAL 淋巴细胞百分比的截止水平设定为 20%，则建议慢性 HP 与非慢性 HP ILD 和 IPF/特发性间质性肺炎的权衡值分别为 41%(95% CI，37-44)和 57%(95% CI，52-62)。另一方面，如果将截止水平设定为 50%，则将捕获更多患有慢性 HP 的受试者，从而最大限度地减少假阳性率(PPV 增加至 60% [95% CI，51-68] 和 78% [95% CI，68-[122]
85]，分别)。

小组讨论:本分析中包含的观察性研究表明 BAL 液体分析在 HP 中的诊断效用质量非常低。BAL 液体分析根据肺部纤维化的负担而有所不同。总的来说，排除在该分析之外和纳入该分析的研究一致报告非纤维化HP病例中平均或中位淋巴细胞计数较高，或者可能由于选择偏差，将纤维化HP和非纤维化HP受试者与纤维化HP或IPF的研究受试者相比，高估了淋巴细胞计数。

在这大量文献中，可以得出的结论的强度受到研究设计问题的限制，例如缺乏足够的诊断设计、回顾性研究的固有局限性和所采用的BAL患者选择标准以及方法学异质性和缺陷(例如，在诊断流程中进行测试时，可变或未报告的 BAL 技术、液体收集处理和质量，或纳入偏倚、小样本量、对混杂变量的调整不足)。具体而言，已确定的文献不允许规范定义异常增加的BAL细胞差异计数的临界值或淋巴细胞计数的平均差异估计值，以准确区分纤维化HP和其他纤维化ILDs，或修改纤维化HP的预测试概率。

由于所有研究中存在很高的偏倚风险，并且缺乏适当的诊断准确性测量(例如，没有建立BAL结果与最终诊断之间的关系，没有HP的先验MDD概率报告BAL结果)，亚组分析，或对BAL液体细胞分析区分纤维化HP与其他纤维化ILD的判别能力的荟萃分析是不可能的。

文献提示，HP中BAL液分析的诊断准确性在于淋巴细胞增多在支持非纤维化HP诊断以及IPF与纤维化HP分离方面的阳性预测价值。在后者中，BAL 液体分析可能适合 MDD 对纤维化 HP 进行一致工作诊断的受试者，如不确定暴露史和典型 HP CT 模式的情况(图 1)。在这种情况下，尽管没有研究将BAL结果与疾病的MDD预测概率相结合，但根据专家组的临床经验，高BAL淋巴细胞计数的存在为临床实践提供了重要的补充，可能调整了MDD对HP存在概率的一致估计，足以改变治疗或决定进行电视胸腔镜手术(VATS)或经支气管冷冻活检(TBC)(例如，纤维化HP与IPF)。然而，BAL淋巴细胞增多的诊断价值取决于临床和放射学评估(例如，纤维化HP与NSIP)、BAL方案的整合和质量，包括根据疾病前检查的可能性和混杂因素(例如，年龄、吸烟、全身性皮质类固醇治疗、疾病严重程度)的BAL临界淋巴细胞阈值和置信区间。

尽管迄今为止对 HP 文献中报告的 BAL 液体分析估计诊断率的信心非常低，但这一建议高度评价了根据总体情况逐步建立 HP 诊断的重要性

首先使用与 VATS 或 TBC 相比风险更低、侵入性更小、更容易执行且成本更低的测试来预测疾病的概率。在评估测试方法时，测试的可接受性以及当淋巴细胞计数高时，具有中等预测试概率的受试者中，BAL 液体影响临床决策的可能性也非常重要。

肺活检

问题 13:疑似 HP 患者是否应进行肺活检?

建议 13.对于疑似HP患者，当所有可用数据(如临床、实验室和放射学结果以及支气管镜结果)不能得出可靠的诊断结果时，我们建议考虑组织学肺活检进行额外的诊断评估，并且结果可能有助于指导治疗(弱推荐，极低质量证据)。

投票结果:肯定同意，10;可能同意，5;中性(无赞成或反对建议)，0;可能不同意，0;绝对不同意，0;弃权票0票。

备注:在可能的情况下，应在 SLB 或 TBC 之前考虑共识 MDD。SLB、TBC 和经支气管活检 (TBB) 具有不同的诊断率和获益风险状况。必须权衡手术的危害与可获得的潜在有用信息，特别是在疑似非纤维化或晚期纤维化 HP 病例中。

备注:一些纤维化 HP 患者可能表现出非特异性间质性肺炎或常见间质性肺炎 (UIP) 模式的组织病理学表现。应仔细检查样本的 HP 结果(例如，形成不良的非坏死性肉芽肿和/或多核巨细胞和纤维化细支气管中心加重)。因此，当进行肺活检时，组织病理学信息需要与临床和放射学信息进行多学科协调。

证据总结:在系统评价中确定了七项评估 HP 肺活检诊断率的单中心观察性研究，并满足纳入标准(e-表13)19，48，112，119，123-125

一项针对 66 名疑似 ILD 患者的 VATS 引导下 SLB 研究报告称，根据 CT 结果，16/66 (24%) 患者被给予 HP 的鉴别诊断仅根据活检结果，21/66 (32%) 患者被诊断出患有 HP。66 名患者中有 14 名 (21%) 最终获得 HP 的一致诊断(基于胸部 CT 成像、肺活检结果和总体临床结果)。此外，根据胸部 CT 结果分别接受可能或可能 UIP 鉴别诊断的患者中有 15% (2/13) 和 17% (1/6) 在 VATS 结果告知的共识诊断后，诊断改为 HP。[124]

一项对 64 名疑似 ILD 患者进行 VATS 活检的研究报告称，3/5 (60%) 临床无法分类的 ILD 患者在活检后随后被诊断为慢性 HP。此外，4/10 (40%) 的患者在活检前诊断为慢性 HP 被诊断为 UIP，2/8 (25%) 术前诊断为 UIP 的患者在活检后被诊断为慢性 HP。然而，该研究没有具体说明如何做出 ILD 诊断或识别诊断中使用的组织学特征。[125]

一项对 46 名最初诊断为 IPF 的患者进行的研究发现，根据额外的环境调查和临床测试，20/46 (43%) 的患者随后被诊断为 HP。20 名诊断为 HP 的患者中有 16 名 (80%) 在 SLB 上有组织病理学特征，与根据预定义标准的诊断一致。[19]

在一项小型 (n = 15) 回顾性研究中，评估了 SLB 在将慢性 HP(通过预先定义的标准诊断)与 IPF 分离中的作用，大多数患者 (10/15. [67%])在所有标本中均显示 HP 的诊断特征(即，支气管中心的慢性间质性肺炎和/或慢性细支气管炎，以及仅限于支气管周围间质的不良形成的非坏死性肉芽肿性炎症)，2/15(13%)的患者在1个标本中显示 HP 特征，但在其他标本中显示 UIP 或非特异性改变，3/15(20%)的患者在所有标本中显示非 HP 特征 (UIP 或 NSIP)。[48]

在部分疑似 ILD 的受试者中，TBC 被用作 SLB 的替代品，并在有经验的专门中心进行组织病理学确认。最近发表的一项前瞻性多中心研究评估了 65 名需要肺活检来支持 ILD 诊断的受试者的 TBC 与 SLB 相比的诊断准确性。尽管尚未描述 TBC 和 SLB 之前的初步临床放射学信心，但初步共识的组织病理学诊断和基于 MDD 后的最终诊断[126]

诊断显示，与 SLB 结果相比，纳入 TBC 结果后，分别有 15% (10/65) 和 23% (15/65) 病例被诊断为慢性 HP，分别为 23% (15/65) 和 28% (18/65)。在那些具有高度置信度或明确 TBC 支持的 MDD 诊断的患者中，39 例中有 37 例 (95%) 与 SLB 支持的 MDD 诊断一致。在 26 例无法分类或低置信度的 TBC 支持的 MDD 诊断中，6 例 (23%) 通过 SLB 支持的 MDD 诊断重新分类为高置信度或明确诊断。在这 6 例病例中，有 3 例 TBC 支持的 MDD 有利于 IPF，但 SLB 支持的 MDD 有利于 HP，诊断率很高。在其他三个案例中，HP 以 TBC 支持的 MDD 为首，但 SLB 支持的 MDD 以 IPF 为首。

与 SLB 或 TBC 相比，疑似病例中较小的 TBB 标本的产量有限。在一项对来自 55 名急性 HP 患者和 50 名非 HP 肺部疾病对照者的 105 个 TBB 和足够的材料进行的回顾性研究中，两名病理学家对这些患者进行了相当水平的评估
一致(加权 K 1⁄4 0.29)，49% 的样本是
第一个病理学家将标本读为非特异性，而第二个病理学家将标本读为非特异性。一项针对 155 名 MDD 诊断为 HP 的患者的 TBB 诊断效用的研究报告了 29/72 (40%) 接受手术的患者的 TBB 结果是 HP 的特征。TBB 在 57 名纤维化 HP 患者中的 26 名 (46%) 和 15 名非纤维化 HP 患者中的 8 名 (53%) 中显示出提示 HP 的特征(颗粒瘤或巨细胞、炎性细支气管炎、细胞间质浸润)。TBB 的添加显着提高了手术的产量[123 119]
无论使用的 BAL 淋巴细胞截止值(> 20%，> 30% 或 40%)。

一项对 88 名 ILD 患者(10 名 HP 患者和 78 名非 HP ILD 患者)进行开放肺活检的回顾性研究强调了组织学解释在特定临床和胸部影像学背景下的重要性。88 名患者中，没有一人仅根据组织学诊断为 HP。然而，根据组织学和临床信息诊断了 3 名患者，根据跨学科病例评估诊断了 10 名患者。[112]

小组讨论:本分析中包含的观察性研究提供的肺活检在 HP 诊断效用的证据质量非常低。

根据初步证据，在正确的临床背景下，TBB 和 BAL 的组合可能
提供比单独使用任一技术更高的诊断率，并避免了更具侵入性的测试(例如 SLB 或 TBC)的需要。然而，需要进一步的研究来验证这一观察结果，并根据预检测可能性和 CT 置信度阐明最佳诊断率所需的 TBB 数量。如果得到验证，TBB 和 BAL 结果的组合可能会消除对更具侵入性的测试的需要，例如 SLB 或 TBC。

此外，指南小组建议，TBC的检出率可能与SLB相似，当MDD支持HP的高置信度或明确的TBC诊断时，可以对HP做出可靠的诊断，并且需要适当的患者选择来优化该手术的安全性和诊断率。因此，在考虑 SLB 或 TBC 之前，评估 HP 检测前概率至关重要，建议在共识 MDD 背景下进行明确的临床推理，以评估 SLB 或 TBC 的适当性作为诊断流程的下一步。[126,127]

活检解释需要针对患者，并考虑综合暴露史和临床评估中的所有相关信息。当病理解释不确定或提示与临床背景和/或HRCT结果不同的替代诊断时，建议由胸部病理学家与专家中心的ILD团队协商重新审查组织标本。

在诊断过程中获取组织学肺活检取样的目标是减少诊断不确定性并为后续护理做出最佳决策。因此，考虑到疾病的严重程度、行为和患者相关因素(如合并症、观点和偏好)，如果明确的HP诊断不太可能改变治疗，则不需要通过组织学肺活检样本来改进工作诊断。

在 HP 预测试概率中等或较低的受试者中，目前尚无 HP 的临床测量或影像学预测因子可以诊断区分纤维化 HP 个体和其他纤维化 ILD。迫切需要前瞻性研究来评估分子标记物(如外周血、气道刷检或 BAL/TBB作为SLB或TBC的安全且可获得的替代品)在异质性HP患者中区分纤维化HP和其他纤维化ILD的临床效用和有效性以及潜力

与单独的临床变量相比，诊断准确性更高。

肺活检模式

问题14:在接受活检的疑似HP患者中，是否存在非坏死性肉芽肿和/或巨细胞和/或机化性肺炎和/或细胞间质炎症和/或支气管中心炎症或疾病分布和/或纤维化支持(或排除)HP的诊断?

建议 14.对于疑似 HP 的患者，我们建议将活检结果与临床和放射学结果相结合，以支持 MDD 背景下 HP 的诊断(弱推荐，质量极低的证据)。

投票结果:肯定同意，13;可能同意，1;中性(无赞成或反对建议)，0;可能不同意，1;绝对不同意，0;弃权票0票。

备注:HP 的病理特征通常包括细胞性和/或纤维化间质性肺炎伴细支气管中心加重、形成不良的非坏死性肉芽肿伴或不伴巨细胞、伴或不伴细支气管周围化生和/或组织性肺炎小病灶的组合。在其他 ILD 中偶尔可见孤立的组织病理学结果，例如非坏死性肉芽肿或不明显的机化性肺炎病灶，并且不够特异性，不足以诊断 HP。潜在的限制

肺活检包括病理解释的观察者间变异、影响活检诊断率的活检大小和标本数量、采样误差以及偶尔存在的非典型发现，如NSIP或UIP样模式。HP 的活检结果或 HP 产生的偶尔孤立的非典型模式需要 MDD 来确认诊断。

证据总结:通过系统评价确定了三项关于 HP 预先指定组织学特征诊断效用的单中心观察性研究，并满足纳入标准(e表 14)。19，119，123

其中两项研究评估了 TBB 标本在 HP 中的诊断效用。在第一项对155名被诊断为HP MDD的受试者进行的研究中，在72名(46%)患者中进行了TBB，并且在72名患者中的29名(40%)中发现TBB具有HP的特征(即肉芽肿或巨细胞以及炎性细支气管炎或主要为单核细胞间质浸润)。此外，在该队列中，有 12/26 (46%) 名患者[119]

BAL 上淋巴细胞 < 20%，TBB 标本为暗示惠普。非纤维化患者和纤维化患者(根据胸部 CT 成像进行分类)在 TBB 的提示性 HP 组织病理学产量方面没有差异。无论使用 BAL 淋巴细胞截止值(20%、30% 或 40%)，在 BAL 中添加 TBB 均显着提高了诊断率，特别是在患有纤维化 HP 的受试者中。

在第二项研究中，对来自 55 例急性 HP 病例的 105 个 TBB 进行了分析(基于预先指定的诊断标准，包括存在 > 22% 的淋巴细胞)

表 4] 基于 CT 模式的非纤维化 HP 诊断 CT 类别

HRCT	典型的非纤维化 HP	与非纤维化 HP 兼容
特点	以下任何一个: • 广泛的轮廓分明的小叶中心结节导致毛玻璃不透明，影响所有肺区 • 带有三密度标记的吸气马赛克衰减 • 与小叶中心结节相关的吸气马赛克衰减和气滞 *和* • 缺乏提示替代诊断的特征	以下任何一个: • 毛玻璃衰减的小叶中心结节不丰富或弥漫，并且与马赛克衰减或小叶吸气无关 • 斑片状或弥漫性毛玻璃样混浊 • 镶嵌式衰减和小叶气滞，无小叶中心结节或磨玻璃异常 *和* • 缺乏提示替代诊断的特征

在非吸烟者中，弥漫性、大量、定义不清的毛玻璃叶中心小叶结节的存在高度提示过敏性肺炎(HP)的诊断;类似的发现偶尔也会发生，例如感染、肺出血、转移性肺钙化或严重的第 1 组肺动脉高压，但临床背景通常会识别这些罕见的原因。单独的分布并不是 HP 的特征。HRCT 1/4 高分辨率 CT。

表 5] 根据 CT 模式诊断纤维化 HP 的 CT 类别

HRCT	典型的纤维化HP	与 Fibrotic HP 兼容	不确定纤维化 HP
特点	CT 显示以下任何一种纤维化的迹象: • 广泛的轮廓分明的小叶中心结节导致毛玻璃不透明，影响所有肺区 • 三密度征的吸气马赛克衰减 *和* • 缺乏提示替代诊断的特征	具有以下任何一种的纤维化的 CT 体征: • 斑片状或弥漫性毛玻璃样混浊 • 毛玻璃衰减的斑片状、非突起的小叶中心结节 • 不符合典型纤维化 HP 标准的摩赛克衰减和小叶气滞 *和* • 缺乏提示替代诊断的特征	CT 显示纤维化迹象，没有提示 HP 的其他特征

纤维化的 CT 体征包括以下任何一种:网状或毛玻璃异常伴牵拉性支气管扩张或细支气管扩张;脑叶体积损失;蜂窝。纤维化过敏性肺炎(HP)的分布变化很大，通常对诊断没有帮助。然而，纤维化的中肺主要分布提示纤维化性 HP，并且上叶主要分布在纤维化性 HP 中比特发性肺纤维化中更常见。HRCT 1/4 高分辨率 CT。

BAL 细胞分析)和 50 个匹配的对照样本由两名独立病理学家进行。多达 49% 的 TBB 结果被认为是非特异性的。弥漫性淋巴细胞浸润比松散性肉芽肿更好地区分急性 HP 和对照样本(可能性比，9.1 [CI，2.2-37.0] vs 1.8 [CI，0.5-6.9])。在 TBB 结果的总体评估中，第一个观察者认为 11/105 (10%) 标本可能是急性 HP(可能性比，1.1;CI，0.35-3.35)，而不是由第二个观察者鉴定为可能的急性 HP 的 39/105 (37%) 活检标本(可能性比，2.64;CI，1.44-4.84)。[123]

与第一项发现TBB标本增加了HP的诊断可能性的研究相比，特别是当与BAL结果相结合时，第二项研究中的TBB标本对诊断的用处有限，尽管评估的病例HP的预检可能性要高得多。这种差异可能是由于患者取样中的选择偏差和随机变异，而不是控制 TBB 数量和小样本量的独立影响。

在一项根据 2011 年指南初步诊断为 IPF 的 46 名患者的研究中，随后使用支气管激发试验结果、IgG 抗体测试结果和/或通过 SLB 或外植体获得的肺组织对 20 名患者 (43%) 诊断为慢性 HP。两名病理学家重新检查了活检标本。根据预先指定的组织病理学标准，随后诊断为患有慢性 HP 的 20 名受试者中有 16 名有 SLB 的 HP 证据。这表明 SLB 标本有助于将 HP 与其他形式的弥漫性肺病区分开来，并强调了多学科审查的重要性。[128 19]

最后，除了定性组织表征之外，HP 特性的量化还可以帮助将 HP 与其他类型的 ILD 分开。例如，在一系列28例最初诊断为HP或结缔组织病相关间质性肺疾病(CTD-ILD)的LB病例中，随后在不了解最初诊断的情况下进行盲法审查，在存在细支气管周围化生的情况下诊断为HP更为常见(12/16 HP vs 4/12 CTD;或，6.00;95% CI，1.15-31.2)和较大的患者

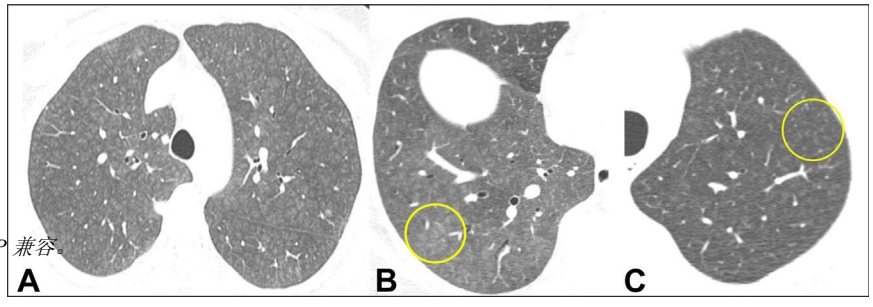

图 2 – 三名不同患有非纤维化超敏性肺炎 (HP) 的患者中，毛玻璃衰减的小叶中心结节定义不明确，选择以显示该发现的 CT 表现范围。A，典型的非纤维化 HP，上叶有大量小叶中心结节。小叶中心的位置可以通过结节彼此之间和胸膜边缘的清晰区域分开来识别。B，典型的非纤维化 HP，右下叶有更微妙的磨玻璃结节(circ-*裂缝)。C，左上叶(圆圈)间隙结节，与 HP 兼容。*

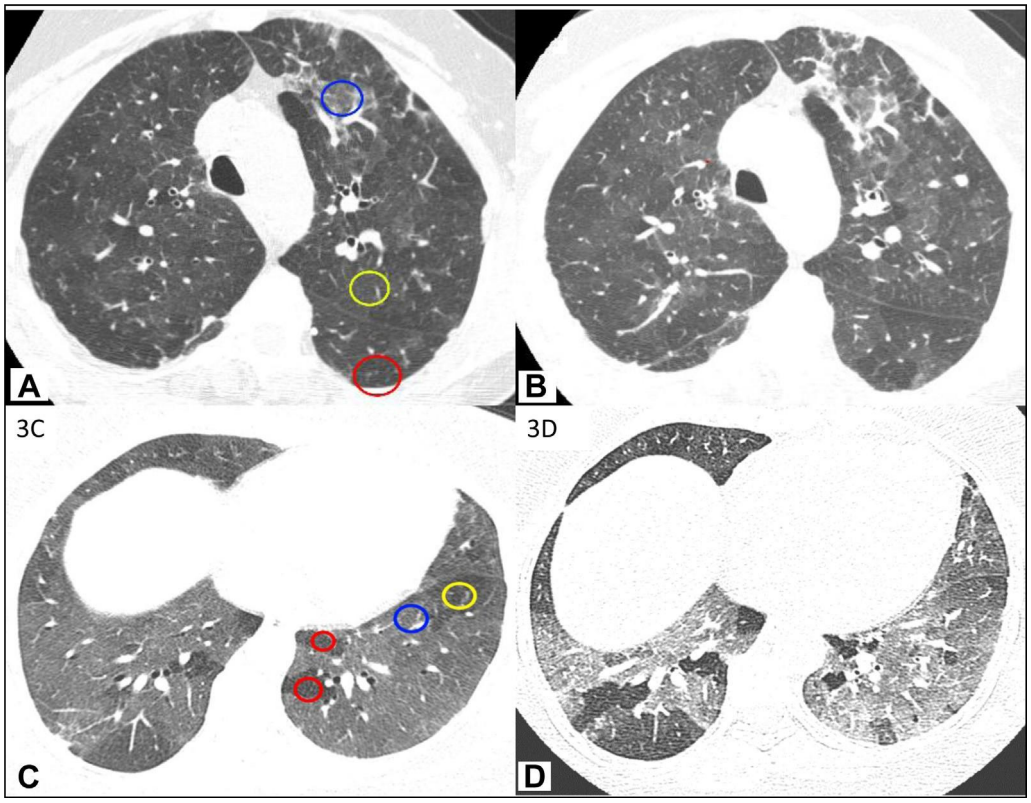

图 3 – 非纤维化过敏性肺炎患者三密度征的两个例子。A，吸气 CT 成像显示左上叶前部(蓝圈)有斑片状磨玻璃衰减。其他小叶保留(正常)衰减(黄色圆圈)，左后肺(红色圆圈)有小叶减弱衰减。没有纤维化的迹象。B，呼气 CT 成像强调了许多小叶的衰减，代表吸气。C，不同患者的吸气 CT 成像显示弥漫性磨玻璃衰减(蓝色圆圈)。相邻的小叶具有保留的(正常)衰减(黄色圆)，并且有多个具有衰减的小叶(红色圆)。没有纤维化的迹象。D，呼气 CT 成像强调了许多小叶的衰减，代表吸气。

显示细支气管周围化生的细支气管分数(0.41 0.33 vs 0.16 0.27)。所有活检均显示不同类型的间质纤维化。同样，最近的一项队列研究包括 23 例 SLB，其中 10 例患有纤维化 HP，13 例患有 UIP/IPF，同时也在不了解原始临床放射病理诊断的情况下进行盲法审查，病理变量与基于 MDD 的纤维化 HP 置信度较高相关，包括细支气管周围化生分数增加，细支气管周围化生病灶增加/cm，以及巨细胞/颗粒瘤的存在。同样，在这两项研究中，最终的可靠诊断需要与影像学和临床结果的多学科相关性。[129,2,130]

小组讨论:本分析中包含的观察性研究提供的组织学特征诊断效用的证据质量非常低。指南小组不建议对活检前诊断确定性较高的受试者进行肺活检。数据表明，在这个具有高度诊断确定性的受试者亚组中 TBB 发现 HP 组织病理学特征的可能性可能远低于 50%，这表明 TBB 标本阴性不应用于排除 HP(例如，采样误差、不充分或非诊断性标本)。然而，在 MDD 的情况下，临床医生应考虑支持 HP 和 BAL 淋巴细胞增多的病理 TBB 结果可能妨碍需要进行更具侵入性的测试，例如 SLB 或 TBC(参见建议 12)。一个尚未解答的问题是提供诊断率和并发症率之间最佳平衡所需的 TBB 或 TBC 标本的最小数量。[131] 此外，还需要研究 BAL 液体分析结合任一活检方法对不同严重程度的 HP 中等预检概率患者的附加值。

与上述评估TBB诊断效用的研究相反，队列研究报告HP受试者SLB的组织病理学结果，由于间接性而被排除在该分析之外，描述了较高的患病率

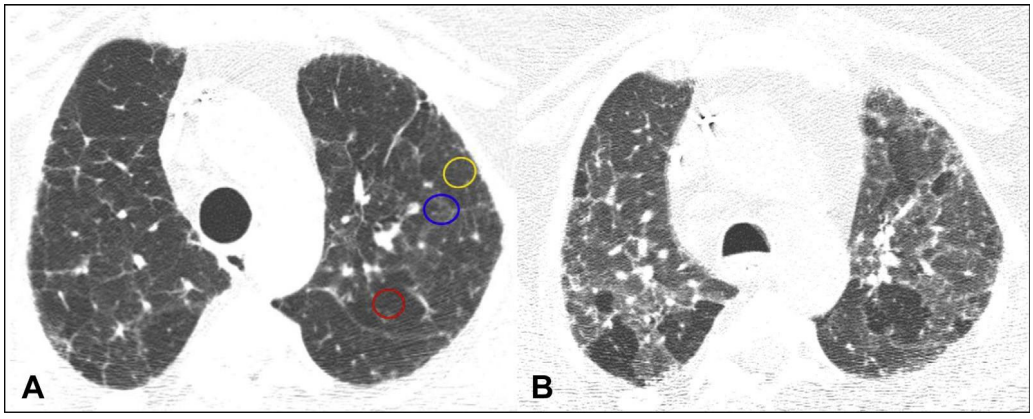

图 4 – 具有三密度征的典型纤维化过敏性肺炎 (HP)。A，CT 扫描显示斑片状毛玻璃衰减(蓝色圆圈)。其他小叶衰减正常(黄色圆)，有几个小叶衰减(红色圆)。存在轻度胸膜下网状结构。B，呼气 CT 扫描强调了许多小叶衰减，代表吸气。

HP中淋巴组织细胞炎症变化(例如，组织细胞经常松散聚集，形成形成不良形成的肉芽肿，偶尔融合成多核巨细胞，细胞浸润涉及小气道壁，延伸至气道周围的肺实质)。然而，在 HP 晚期病例中，这些特征的一致性较差，并被纤维化所取代。这些研究表明，此时的活检可能显示出类似于 UIP 的模式，并且任何细支气管中心或显著的细支气管周围化生(即，气道上皮通常与小细支气管直接邻近的上皮替换肺泡肺细胞上皮)的存在可能表明纤维化 HP。然而，这些发现是非特异性的，而且往往很微妙，这表明临床医生不应仅依靠组织病理学结果进行诊断，而可以进行诊断[48, 132-137]

需要将活检结果与基于共识的 MDD.138，139 考虑的个体病例的临床变量结合起来

尚未报道评估 TBC 在改变 HP 预检可能性方面的诊断性能特征的研究。然而，最近一项前瞻性多中心研究的结果评估了 65 名 ILD 患者中 TBC 和 SLB 的诊断准确性，该研究表明，在 MDD 背景下，TBC 做出的 ILD 诊断(例如 HP)可以与 SLB 做出的诊断相近(见建议 12)。对于疑似 HP 患者，应针对每位患者做出个体化决定是否获得 TBC 或 SLB 进行组织诊断。关于结核病的一个关键因素是个体病理学家的经验和信心[126]

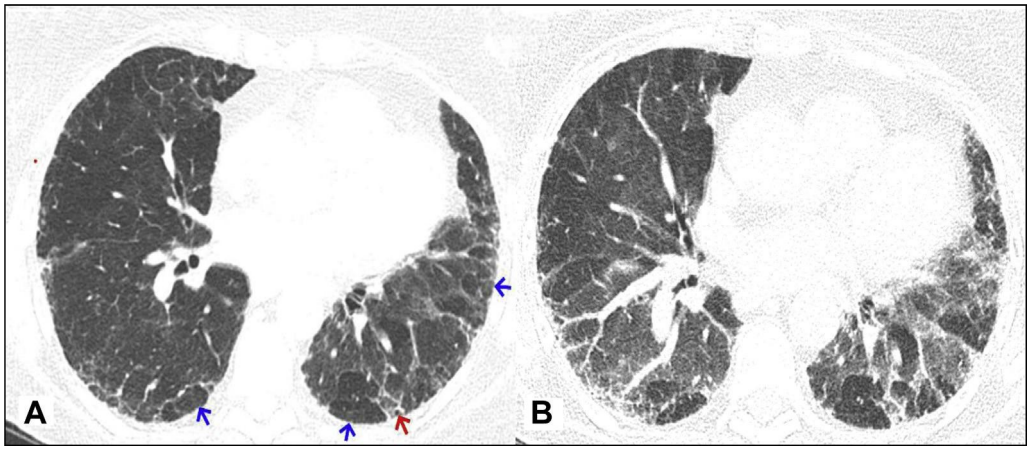

图 5 – 镶嵌式衰减和吸气与纤维化过敏性肺炎兼容。A，CT 成像显示网状异常，伴有结构扭曲和轻度牵拉性细支气管扩张(红色箭头)，表明纤维化。存在多灶性小叶马赛克衰减(蓝色箭头)。B，呼气 CT 成像证实多灶性吸气。

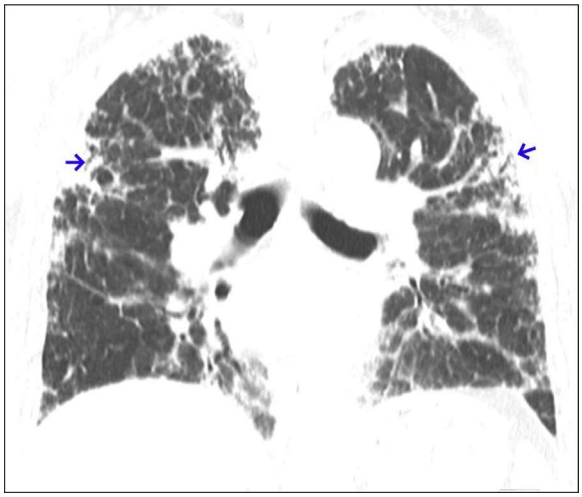

图 6 – 纤维化过敏性肺炎。冠状 CT 成像显示上肺主要网状异常，伴有结构扭曲和牵拉性支气管扩张(箭头)。

(通常接受评估较大 SLB 样本的培训)，因为这可能会影响 TBC 的诊断性能。如果对具有诊断性组织学病变的组织进行取样，则在专家中心进行的 TBC 可用于提供 MDD 诊断的组织病理学结果，作为 SLB 的替代方案。[127]

发病机制和诊断评估

抗原识别和敏感性

肺泡壁、间质和细支气管周围实质中包含大多数浸润效应细胞的淋巴细胞的鉴定将适应性免疫反应置于其中心

HP 的早期发病机制。吸入后，抗原呈递细胞(APC)(例如树突状细胞和巨噬细胞)对 IA 的识别会启动具有特异性和记忆力的适应性免疫反应。而B细胞[140,141]

通过表面免疫球蛋白受体、CD4+ 和 CD8+ T 细胞识别 IA 决定簇

分别通过 T 细胞受体与 APC 细胞表面上的 II 类或 I 类主要组织相容性复合物 (MHC) 分子偶联来识别 IA 决定簇。然后，引发的抗原特异性Tand B细胞肺归巢后进行克隆扩增并分化为记忆和效应子集。这些过程由特定细胞因子和趋化因子受体的表达及其由浸润细胞和组织驻留细胞释放的细胞因子/趋化因子激活来指导。[142,143]

由此产生的肺泡炎通常是自限性的和短暂的。IA 的消除终止了 B 细胞的激活信号。同样，T 细胞缺乏 IA/MHC 激活信号会导致它们失去细胞因子受体，从而停止细胞因子产生。然后适应性免疫退回到静止状态。

然而，IA 致敏后，如果继续暴露，一组受试者会产生 HP。记忆 B 细胞的抗原特异性克隆驱动的抗体库足够大，足以确保存在抗原结合位点以适合几乎任何潜在的抗原决定簇。然而，目前的一组狭窄的血清 IgG 实验室测试并不能捕捉到抗原抗体复合物的巨大多样性(增敏;请参阅建议#7)。[140,143]

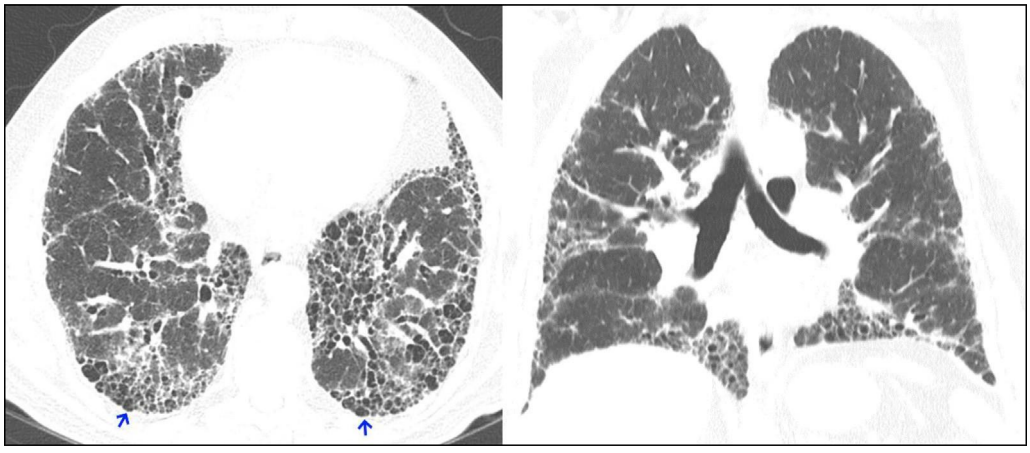

图 7 – 常见间质性肺炎模式，不确定纤维化 HP。轴向和冠状 CT 图像显示下肺为主、胸膜下为主网状异常，伴有牵拉性支气管扩张和胸膜下蜂窝(箭头)。没有影像学特征提示过敏性肺炎;诊断基于暴露和手术活检。

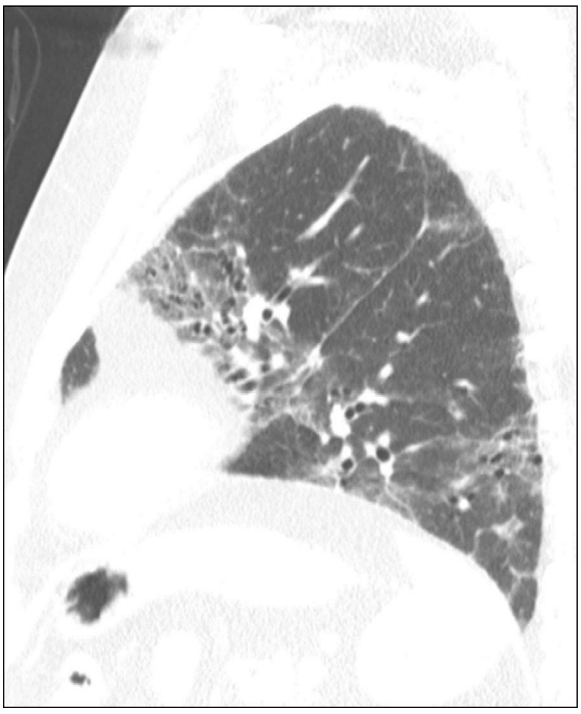

图 8- 以中肺为主的纤维化过敏性肺炎。矢状位 CT 切片显示网状异常和牵拉性支气管扩张，支气管血管周围延伸和中肺为主。

环境和宿主因素

其他宿主和环境危险因素的存在以及通常与 MHC 相关的遗传易感性与 HP 的发展有关。参与抗原识别/加工和免疫反应的 MHC 基因多态性，包括 HLA-DR 和 HLA-DQ、转运蛋白相关抗原加工、基质金属蛋白酶组织抑制剂、[15,144,145,146-148,149,150] 免疫蛋白酶体催化亚基b 8 型，和[151] TNF-a 启动子与 HP 易感性增加有关。此外，还报道了暴露于各种 IA 的 HP 患者的家族聚集，包括生活在不同环境中的相关家庭成员。其他遗传因素与组织学和 CT 成像上的 UIP 模式相关。MUC5B 启动子变体 rs35705950 和与端粒生物学相关的基因突变与肺纤维化发展的风险增加相关。[146,152,146,153,154,155,156]

在致敏和易感个体中，引发的抗原特异性、长寿的记忆 T 和 B 细胞的存在有助于协调严重的继发性功能障碍再次遇到 IA 时的免疫反应。在病程中，CD4+T细胞(Th0)可以分化成几个功能性亚类。Th1 细胞及其相关细胞因子(IFN-g、TNF-a 和 IL-2)是 HP 的特征，可促进肉芽肿或形成
多核巨细胞。此外，APC 上 Toll 样受体对 IAs 的识别可以增强抗原特异性适应性免疫反应，促进吸入 IAs 诱导的肉芽肿性肺部炎症。157，158

纤维炎性肺损伤和纤维化的发展

随着疾病进展为纤维化间质性肺炎，单核细胞募集通过内皮激活、粘附分子的表达以及炎症/免疫细胞释放趋化因子来实现。这会损害上皮-内皮屏障的完整性并加剧 IA 介导的炎症反应。同样，成纤维细胞和纤维细胞的迁移以及上皮到间质的转变会引发成纤维细胞/肌成纤维细胞群的扩张，并最终导致细胞外基质的积累和异常肺重塑。纤维化的进展至少部分与细胞因子模式的变化有关，这可能会随着时间的推移而改变。从 Th1 更改为 Th2[159,160,160,161] 在调节性 T 细胞受损和 gdT 细胞活性降低的情况下，Th17 环境可以促进促炎环境，促进成纤维细胞生长、分化和细胞外基质合成，从而导致纤维化。然而，维持疾病进展的分子机制尚不清楚。[162-165]

在 HP 中，基因表达富含适应性免疫反应和 B 细胞受体信号传导。然而，纤维化 HP 通路分析也表现出发育通路，例如参与上皮细胞发育和细胞外基质-受体相互作用的通路。在一小部分HP病例中，尽管完全避免了IA，肺泡上皮损伤和随后的异常修复、成纤维细胞增殖异常、细胞外基质重塑、胶原沉积过多和肺结构破坏是慢性炎症的直接后果，或者是由于肺炎症和纤维化的独立或相互作用的机制。[156,166,167,156,168]

表 6] CT 术语用于 HP 诊断

期限	定义	评论
小叶中心结节	HP 的特征性小叶中心结节丰富、界限不清、尺寸 < 3 mm，并且具有毛玻璃衰减，反映了继发性肺小叶内炎症异常的细支气管周围优势	图 2.
地玻璃混浊	地玻璃混浊是肺衰减增加，通过它仍然可以识别出正常的肺部结构。在 HP 中，毛玻璃混浊在轴向平面上有斑片状或弥漫性分布，并且通常与马赛克衰减和/或肺纤维化证据相关	图 3.
摩赛克衰减	摩赛衰减被定义为全吸气图像上不同衰减区域的清晰地理拼凑。术语"马赛克衰减"仅用于吸气 CT 成像的结果[173]	图 3、4、5
三密度征	对于 HP 来说，马赛克衰减最具体的类别是三密度征(以前称为头奶酪征)。这种征象的特点是肺小叶具有保留的密度，周围有斑片状或小叶状毛玻璃样衰减，并且由于空气阻滞而散布有密度降低和血管尺寸减小的肺小叶，发生在同一肺叶内。减弱衰减的小叶在呼气时加剧[20,108]	图 3， 4
其他形式的马赛克衰减	HP 中常见的第二类嵌合衰减是散布在正常肺中的小叶减弱衰减，并与呼气图像上的小叶吸气相关。这种模式对于 HP 的特异性可能不如三密度征	图 5.
小叶气压	小叶空气滞留是通过边界清晰的区域来识别的，这些区域的密度不会随着呼气而增加。该术语仅适用于呼气 CT 成像	图 3、4、5
纤维化	纤维化是通过以下任何或所有情况的存在来识别的:网状图案或毛玻璃样混浊伴牵拉性支气管扩张或细支气管扩张、肺叶体积损失;和蜂窝。当存在网状异常时，不应诊断纤维化其他验证性迹象	图 6、7、8

HP 1/4 过敏性肺炎。

暴露评估

详细的病史(包括全面的环境和职业暴露史)对于确定 IA 来源至关重要。IA 鉴定可提供 HP 可能性的最佳预测试估计，并将影响任何后续测试的预测价值和初始多学科评估的诊断准确性(参见建议#1)。

在初始信息收集过程中纳入的结构化调查问卷可以防止过早得出暴露史为阴性的结论，有助于患者回忆起来，在预约诊所就诊前完成调查问卷可以节省时间，并确保一致性(表3)。调查问卷还通过对可能需要进一步澄清的暴露细节进行结构化审查来促进临床医生与患者的沟通。[169-172]

引发抗原表征是迭代的，随着信息收集的继续，目标是开发更精确和完整地了解环境和/或职业暴露，并将生成的预测试可能性(例如，主要由暴露史告知)与整体临床背景相结合。因此，与将暴露分为"是"或"否"二分相反，我们建议根据确定程度对 IA 暴露进行分类，如表 3 所示:已识别、不确定、未识别。

当有足够的证据表明 IA 与肺部疾病之间存在关联时，即可确定 IA。这种关联可以通过因果推断来确定，例如关联的强度、可逆性、时间性、剂量反应以及 IA 与肺部疾病症状或进展之间关联的一致性。如果证据具有提示性但不能充分证明关联，则 IA 是不确定的。例如，可以确定可能的 IA 来源，但时间与症状的关系尚不清楚。随着时间的推移，IA 对事件发生的影响强度逐渐增强

表 7] 非纤维化 HP 模式的组织学诊断标准

典型的非纤维化 HP	与非纤维化 HP 兼容	不确定非纤维化 HP	替代诊断
主要特点 至少一个肺叶样本中存在所有四个主要特征: 1) 小气道分布(细支气管和/或肺泡管) 2) 肺泡壁和细支气管均匀细胞间质炎症(细胞性细支气管炎);可能包括具有细胞 NSIP 模式的区域 3) 炎症主要由淋巴细胞组成 4) 间质分散的、通常是单个、形成不良的非坏死性肉芽肿和/或多核巨细胞 细微特征 a) 机化性肺炎，小病灶 b) 泡沫巨噬细胞 c) 胆固醇裂隙、Schaumann 小体、草酸钙晶体(图10) *和* 缺乏 提示替代诊断的特征(参见第 4 列)	主要特点 至少一个肺叶样本中存在这三个主要特征: 1) 小气道分布 2) 细胞间质炎症引起细胞细支气管炎和/或间质性肺炎(包括细胞 NSIP 模式) 3) 炎症主要由淋巴细胞组成 细微特征 a) 机化性肺炎，小病灶 b) 泡沫巨噬细胞 c) 胆固醇裂隙、Schaumann 小体、草酸钙晶体(图10) *和* 缺乏 1) 形成不良的非坏死性肉芽肿 2) 替代诊断的特征(见第 4 列)	活检显示间质性肺部疾病模式不符合非纤维化 HP 标准、与非纤维化 HP 兼容或替代诊断 评论:这些病例的组织学特征存在不确定性，这使得人们考虑非纤维化 HP，以及其他鉴别诊断，这些诊断成为多学科讨论中 Whether 病例是 HP 或否的一部分 注意:细胞 NSIP 模式属于此类	活检有利于其他过程，如:原发性小气道疾病(即各种原因引起的细支气管炎)通常可以区分，因为结果仅限于小气道，并且周围的肺泡缺乏明显的受累 *其他间质性肺疾病* • 结节病(形成的肉芽肿，可能在淋巴管分布中合并) • 误吸(以细支气管为中心的炎症，常伴有异物和巨细胞或组织细胞反应)。倾向于不像 HP 那样均匀和弥散 • 结缔组织病、药物性肺病、免疫缺陷(浆细胞增多、显着淋巴增生和/或细胞间质淋巴浸润、胸膜炎、肉芽肿) • 呼吸性细支气管炎或其他与吸烟相关的病变(以细支气管为中心的色素肺泡巨噬细胞) • 肉芽肿感染(强壮的、频繁坏死的肉芽肿，尤其是分枝杆菌和真菌感染) • 尘肺病/职业暴露(羊群工人-淋巴细胞性细支气管炎和淋巴增生;铁连虫病 – 形态良好的肉芽肿，BADEa) • 朗格汉斯细胞组织细胞增多症(有或没有空化的朗格汉斯细胞的细支气管周围细胞浸润和/或fi纤维化)

HP 1/4 过敏性肺炎;NSIP 1/4 非特异性间质性肺炎。

工业机械制造工人的淋巴细胞性细支气管炎、肺泡管炎和肺气肿。

表 8] 纤维化 HP 模式的组织学诊断标准

典型的纤维化HP	与 Fibrotic HP 兼容	不确定纤维化 HP	替代诊断
主要特点 至少一个肺采样肺叶中存在所有三种主要特征: 1) 小气道中心纤维化明显存在或不存在细支气管周围化生的区域 2) 纤维化间质性肺炎影响至少一个采样区域/肺实质叶，其区域显示以下一种或多种模式 a) NSIP 纤维化模式 b) UIP-模式 c) 难以分类的纤维化模式 d) 仅位于细支气管周围的纤维化 3) 形成不良的非干酪样肉芽肿 *或者* 纤维化间质性肺炎至少在一个肺叶中仅满足主要特征#2，以及单独肺叶中典型非纤维化HP的所有标准 细微特征 a) 机化性肺炎，小病灶 b) 局灶性细支气管周围化生 c) 泡沫巨噬细胞 d) 胆固醇裂隙 *缺乏* 替代诊断的特征(见第 4 列)	主要特点 至少一个肺采样肺叶中存在这两个主要特征: 1) 小气道中心纤维化明显存在或不存在广泛的细支气管周围化生的区域 2) 纤维化间质性肺炎影响至少一个肺实质样本区域，具有以下一种或多种模式 a) NSIP 纤维化模式 b) UIP-模式 c) 难以分类的纤维化模式 d) 仅位于细支气管周围的纤维化 e) 根据形态，该类别可能包括一些以细支气管为中心的间质性肺炎。见表9。 *或者* 纤维化间质性肺炎至少在一个肺叶中仅满足主要特征#2，以及单独肺叶中与非纤维化HP相容的标准 细微特征 a) 机化性肺炎，小病灶 b) 局灶性细支气管周围化生 c) 泡沫细胞 d) 胆固醇裂隙、Schaumann 小体或草酸钙晶体(图10) *缺乏* a) 形成不良的非坏死性肉芽肿 b) 替代诊断的特征(见第 4 列)	表现出纤维化间质性肺疾病模式不符合纤维化 HP 模式标准的病例，与纤维化 HP 或替代诊断兼容 评论:这些病例的组织学特征存在不确定性，这引起了纤维化 HP 以及其他鉴别诊断的考虑，这些诊断成为多学科讨论中 Whether 病例是 HP 或否的一部分 注意:纤维化 NSIP 和 UIP 模式属于此类。根据形态，该类别可能包括一些以细支气管为中心的间质性肺炎。见表9。	显示其他间质性肺疾病明确特征的活检，例如: • 纤维化结节病(淋巴管分布中形成的肉芽肿，常见于网膜周围肉芽肿性纤维化，炎症不明显)[192] • 吸入伴纤维化(支气管中心炎症，常伴有异物和巨细胞或组织细胞反应。然而，细支气管周围间质淋巴细胞浸润和/或纤维化的误吸可能与纤维化 HP 非常相似，特别是当不存在食物或其他颗粒物时)[193 , 194] • 结缔组织病、二导肺病或免疫缺陷(明显的淋巴增生和/或细胞间质淋巴浸润、明显胸膜炎、伴或不伴肉芽肿)中的纤维化间质性肺炎[129 , 195 196] • 吸烟相关模式(气腔扩大并纤维化，与吸烟相关间质纤维化重叠，通常伴有呼吸性细支气管炎和肺气肿)[197 , 198] • 尘肺病/职业暴露(石棉、硬金属、BADEb)纤维化肺朗格汉斯细胞胞吐作用[199-201]

BADE 1/4 淋巴细胞细支气管炎、肺泡管炎和肺气肿;HP 1/4 过敏性肺炎;NSIP 1/4 非特异性间质性肺炎;UIP 1/4 常见间质性肺炎。

a 广泛意味着细支气管周围化生影响 > 50% 的细支气管。[129]

工业机械制造工人的淋巴细胞性细支气管炎、肺泡管炎和肺气肿。

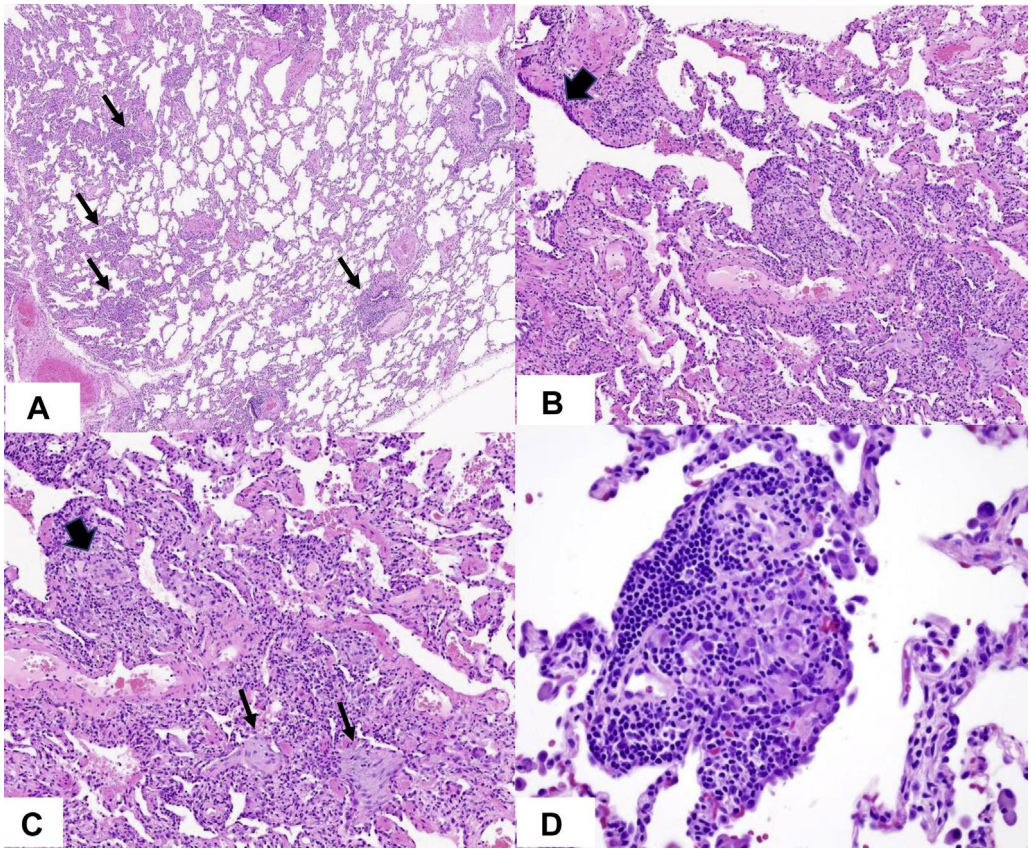

图 9 – 典型的非纤维化过敏性肺炎病理模式。A，低倍显示以细支气管为中心的分布。低倍显示以细支气管为中心的慢性炎症斑片状结节(箭头)。B，细支气管(箭头)被慢性炎症浸润，并延伸至周围的细支气管周围间质。C，图 B 中图像的更高倍数显示形成不良的肉芽肿(箭头)，并且存在组织性肺炎的小病灶(箭头)。D，这种形成不良的肉芽肿由淋巴细胞包围的松散的上皮样组织细胞簇组成。

HP的含量可能会随着其他宿主因素(例如肺纤维化)的变化而变化。在相当大的一组患者中，IA 仍然未被识别，原因有几个。因此，术语“不明型 IA”。只有在进行包括病史和暴露调查问卷在内的彻底临床评估后，才应认为抗原已不明。

患有不确定的 IA、疑似职业暴露或确定的 IA 需要量化严重程度、补救和监测的受试者可能需要超出标准职业和环境史的额外评估。
在这些情况下，职业医学专家和/或经过认证的环境卫生专家可能会提供帮助(参见建议#2)。在多专业专家团队的指导下，根据具体情况进行定性家庭或工作场所评估(例如，系统深入调查)可能有助于预测不确定的 IA 暴露的可能性(表 3)。

HRCT 评估

CT 图像质量和诊断类别

在评估疾病的范围、分布和模式方面，使用包括呼气成像在内的标准化技术进行的高分辨率 CT 成像比胸片更准确，并且对于 HP 的诊断至关重要。图像应在完全吸气和呼气时获得，并且应无呼吸活动度。呼气成像对于显示地理气滞至关重要。应包括冠状重建以显示异常的头尾和轴向分布。
用于进行高分辨率胸部 CT 成像的技术建议示例可在 https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/PracticeParameters/HRCT-Lungs.pdf 上找到。

在评估图像质量以及 CT 特征的存在、分布和范围后，我们建议将胸部成像模式分类为非纤维化

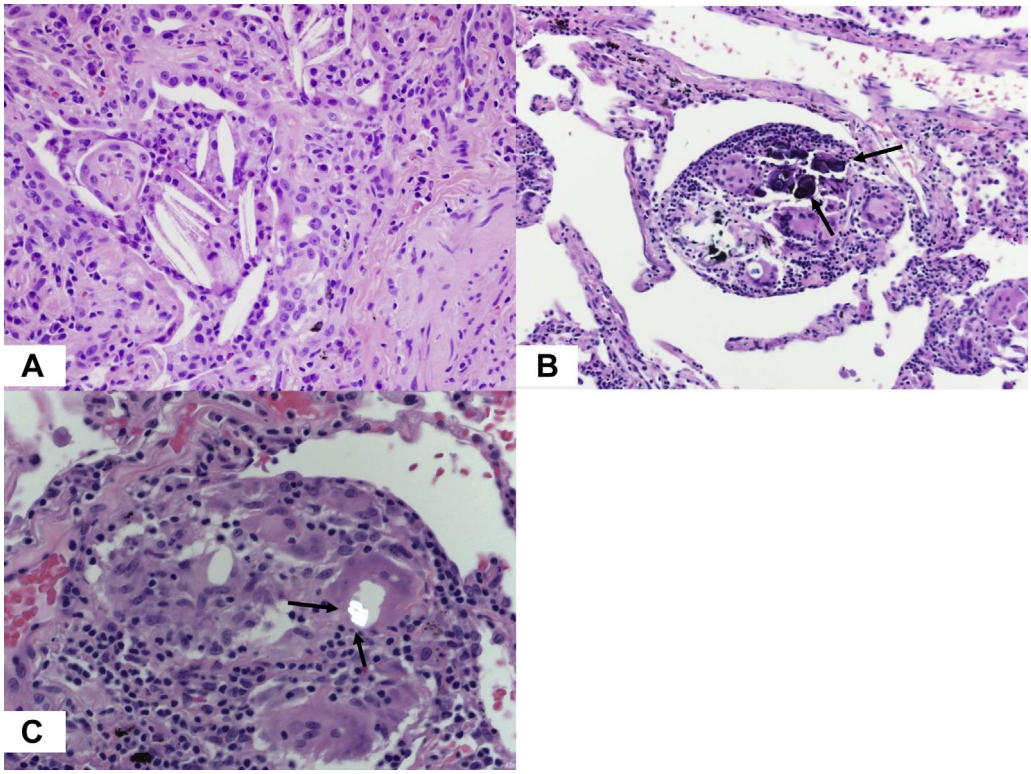

图 10 – 非特异性内含物。A，胆固醇裂隙被上皮样组织细胞和巨细胞包围。B，Schaumann 体:这种肉芽肿由多核巨细胞和上皮样组织细胞组成。层状钙化(箭头)代表Schaumann 体。C，在形成不良的肉芽肿中，这种巨细胞的细胞质内存在双折射草酸钙晶体。这种晶体在偏振光(箭头)下呈现出明亮的白色。

或纤维化(表 4 和 5)。非纤维化异常被分类为 HP 的典型(图 2A、2B、3)或与 HP 兼容(图 2C)。纤维化异常被分类为 HP 典型(图 4)、HP 兼容(图 5)或不确定(图 6、7、8)。当存在任何模式的肺纤维化但没有 HP 的特定特征时，使用不确定类别。然后，放射学置信水平应与患者的暴露可能性和临床信息相结合，并随后在 MDD 中进行审查。在考虑和确定侵入性测试是否会显着改变 HP 的测试后概率并优化决策之前，应进行此类审查(图 1)。

关键HRCT诊断特征和鉴别诊断

CT 扫描的评估始于对 CT 结果的精确描述。HP的CT特征包括小叶中心结节、GGO、马赛克衰减和多叶气滞。这些特征在非纤维化 HP 中通常比纤维化 HP 更常见、更广泛。特点定义于表 6，但下面提供了一些进一步的评论和鉴别诊断。[20,108,173]

小叶中心结节:在 HP 中，小叶中心结节通常在轴向平面中弥漫存在，并且在颅尾平面中可能以上肺和中肺为主，或者可能是弥漫性的。这些结节的富集情况各不相同:当结节富集时，诊断信心最高(图 2A)。当结节相对稀疏时，诊断信心相应较低，并且外观可能被认为与 HP 兼容，而不是与典型的 HP 兼容(图 2C)。[174,175]

HP的小叶中心结节可与结节病的外淋巴结结节区分开来，后者沿着支气管血管周围、间隔和胸膜下间质占主导地位，以及随机分布的粟粒结节。

除HP外，吸烟引起的呼吸性细支气管炎患者也可能出现轮玻璃衰减的小叶中心结节，但通常比典型的HP更稀疏、更斑片。[176,177]

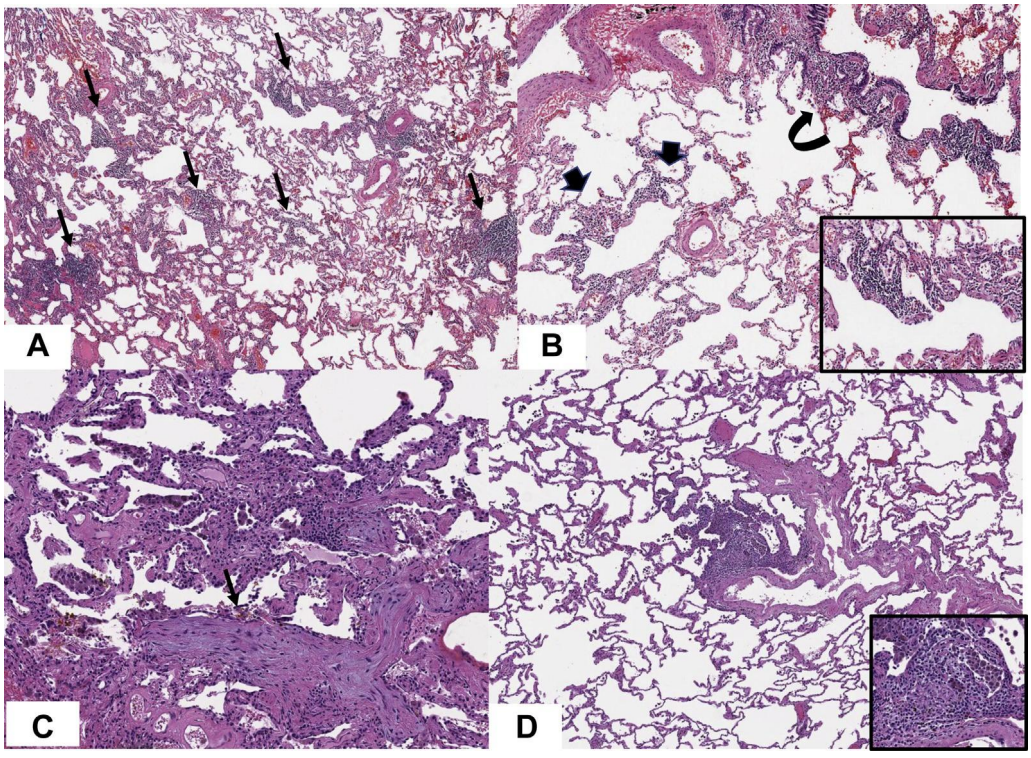

图 11 – 与非纤维化过敏性肺炎 (HP) 兼容。A，低倍显示以细支气管为中心的分布。B，细支气管被慢性炎症(弯曲箭头)浸润，延伸到周围的细支气管周围间质(箭头和插入物)。未发现肉芽肿。不确定非纤维化 HP。C，该活检显示出最小的组织学变化，最初被认为是非特异性的，具有非常局灶性的、斑片状的间质性慢性炎症和机化性肺炎病灶(箭头)。D，在检查显示典型非纤维化HP特征的CT扫描后，重新审查活检，将模糊的上皮样组织细胞重新解释为形成不良的肉芽肿(中心和插入)，并可重新分类为与非纤维化HP相容。

在非吸烟者中，弥漫性、大量、定义不清的毛玻璃小叶中心结节的存在高度提示 HP 的诊断。类似的发现偶尔可能发生在感染、肺出血、转移性肺钙化或严重的第 1 组肺动脉高压中，但临床背景通常会识别这些罕见的原因。[175]

马赛克衰减:如上所述，对于HP来说最具体的马赛克衰减类别是三密度征(以前称为头奶酪征)。没有三密度迹象的镶嵌衰减和小叶吸气的特异性可能会根据观察者和 HP 相关迹象的存在而有所不同。[20,108 110,111]

对于没有三密度征象或特征性小叶中心结节的镶嵌性衰减患者，闭塞性细支气管炎是一个重要的考虑因素。对于合并肺纤维化和镶嵌衰减的患者，应考虑结缔组织疾病的可能性(特别是类风湿性关节炎)。[178 179]

气滞:小叶气滞通常由供应细支气管的阻塞引起，通常表明小气道疾病，包括 HP 和闭塞性细支气管炎。在正常患者中可以看到气藏区域，并且呼气成像预计肺衰减存在一定程度的异质性。[173 180]

肺纤维化:IPF 是任何肺纤维化患者的主要诊断考虑因素。轴向平面的弥漫性分布和颅尾平面上或中肺主要纤维化支持 HP 的诊断。然而，至少 30% 的 HP 病例以小肺为主纤维化。对于以上肺为主的纤维化患者，鉴别诊断包括特发性全脑膜弹力纤维增生症、家族性肺纤维化、药物毒性、结节病和结缔组织病。[50,51,181 182 183 184]

HP 的非典型特征:在出现非纤维化 HP 的患者中偶尔会描述巩固情况，但出现时应提示替代诊断，例如感染或急性[52,185]

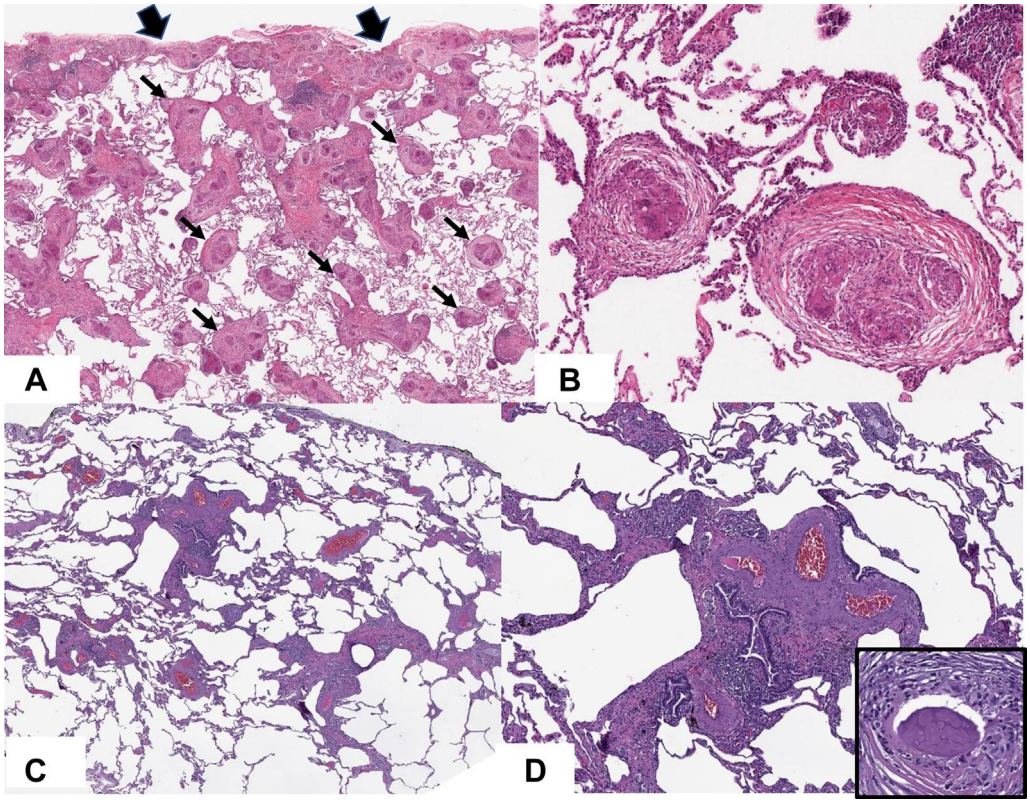

图 12 – 结节病。答:该活检被许多沿淋巴管分布的非病变肉芽肿浸润，包括胸膜(箭头)和支气管血管束(箭头)。B，这些肉芽肿由多核巨细胞和上皮样组织细胞组成。肉芽肿周围有纤维化。肉芽肿的数量、其淋巴管分布和相关的纤维化都是对抗过敏性肺炎的特征。慢性误吸。C，该活检显示支气管中心纤维化和慢性炎症。D，细支气管被致密纤维化和慢性炎症包围。与这些细支气管变化相关的是蔬菜颗粒周围的肉芽肿(插入)。

恶化。约 15% 的 HP 病例可能会出现稀疏的薄壁囊肿，并且通常伴有其他更典型的特征。在 HP 患者的长期随访中，20% 至 30% 的从不吸烟者可能会出现肺气肿。[186 178 187 , 188]

分配

CT 特征的分布是可变的，通常对诊断没有帮助，特别是在纤维化 HP 中。其中一个例外是中肺纤维化为主，这强烈提示 HP，因为它在其他纤维化肺部疾病中很少见(图 8)。10% 至 20% 的病例以上肺为主。当上肺或中肺占主导地位时，可以帮助区分纤维化 HP 和 IPF。约 30% 的纤维化 HP 病例以低位肺为主。在轴向平面中，结果可能是弥漫性的或胸膜下为主的。[103 , 189 50 , 51 , 181 102 50 , 51 , 181]

病理学

HP 是一种具有挑战性的病理诊断，因为疾病的组织学表现可能有所不同

在疾病阶段，它可能与其他形式的 ILD 中的模式重叠。根据是否存在间质纤维化模式，肺活检结果分为“非纤维化 HP”(细胞 HP) 和“纤维化 HP”模式，纤维化病例的生存率较差(表 7 和 8)。与使用更有限的肺组织取样的方法(如TBB或TCB)相比，从多个肺叶获得的外科肺活检具有更高的诊断率，因为识别HP的诊断特征的可能性与活检取样有关[48 , 132-134 , 137 , 138 , 190 , 191 129 , 192-201]

尺寸.43，48，123，129，132，160，202-206

我们建议使用四个病理类别来反映组织病理学标本可能代表适当临床背景下的 HP 的信心水平(表 7 和 8):1)典型的非纤维化 HP 或纤维化 HP;2)与非纤维化 HP或纤维化HP兼容;3) 不确定非纤维化或纤维化 HP;4) 替代诊断。这些模式并不是离散的，因为它们代表了对可能存在的复杂连续体的组织学结果进行分类的尝试

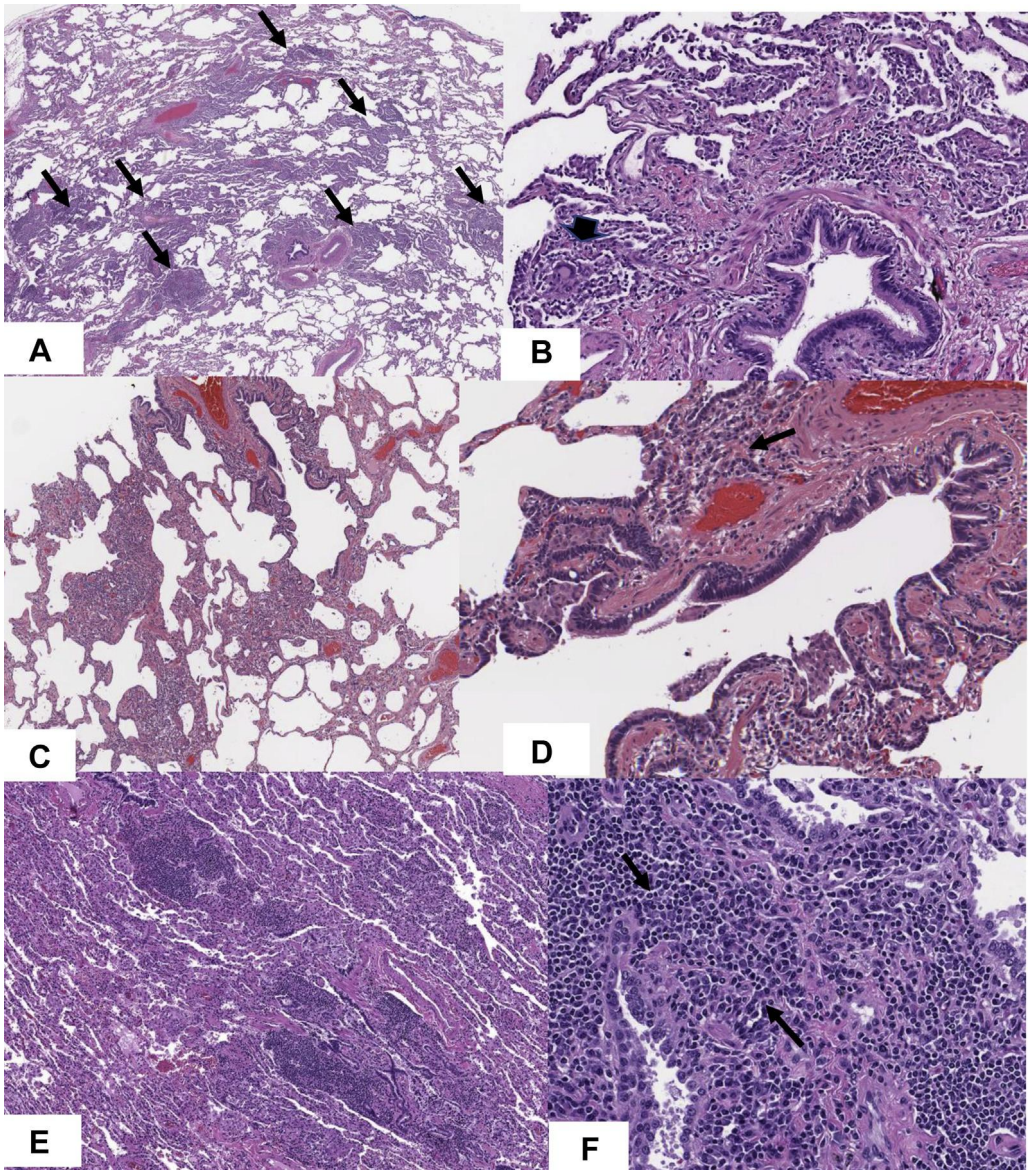

图 13 – 结缔组织病:患有 CREST 综合征和食管运动障碍的硬皮病患者。A，该活检显示以细支气管为中心的细胞慢性炎症模式(箭头)。B，细支气管被慢性炎症包围，包括形成不良的肉芽肿(箭头)。在没有临床病史的情况下，很难在此类活检中排除过敏性肺炎(HP)。系统性红斑狼疮。C，该活检显示以细支气管为中心的细胞间质性肺炎。D，细支气管的壁被淋巴细胞和突出的浆细胞浸润(箭头)。浆细胞的显着性与 HP 的诊断相反。混合性结缔组织疾病与系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎的重叠。E，该活检显示以细支气管为中心的慢性细胞炎症和淋巴聚集。F，细支气管壁的炎症由具有大量浆细胞的淋巴细胞组成(箭头)。浆细胞和淋巴滤泡的突出与 HP 的诊断相反。

重叠的功能。模式 1 和模式 4 是明确定义的，而模式 2 和模式 3 之间的区别可能更困难。

在常规实践中，MDD 可以促进组织学结果融入临床和放射学背景。建议将这些模式的术语和标准用于 MDD 的诊断 HP，而不是作为病理学家在常规临床工作中使用的诊断术语。例如，即使是“典型

非纤维化HP”适当的病理学诊断将更具描述性，例如:“以支气管为中心的细胞间质性肺炎伴有形成不良的肉芽肿”，并评论HP的怀疑水平和鉴别诊断考虑，如CTD、吸入性损伤或药物毒性。

非纤维化 HP 模式

识别典型的非纤维化 HP 模式，四.
应至少在其中一项中确定主要特征

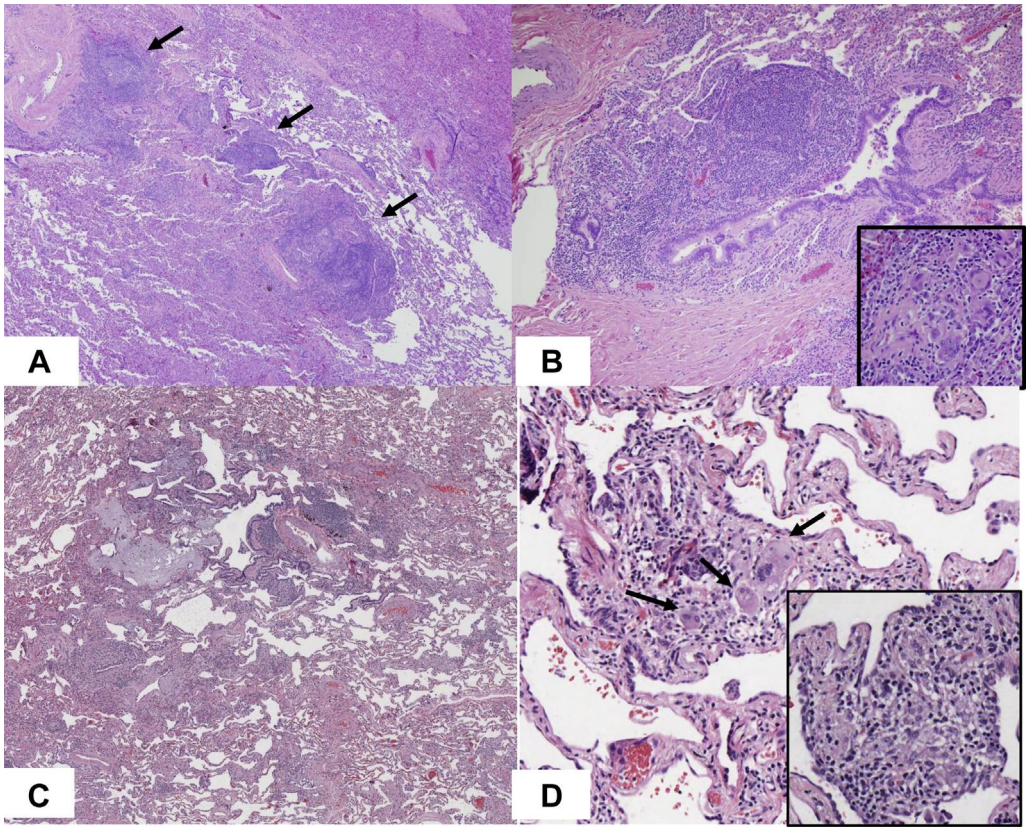

图 14 – 常见可变免疫缺陷。A，该活检显示以细支气管为中心的细胞间质慢性炎症并伴有淋巴聚集(箭头)。B，仔细观察，可以看到细支气管周围有淋巴聚集的明显慢性炎症。在炎症浸润内，有一些形成不良的肉芽肿，由多核巨细胞的松散聚集体组成(插入)。淋巴滤泡的大小和突出度不利于过敏性肺炎的诊断。非典型分枝杆菌感染。C，该活检培养呈非典型分枝杆菌感染阳性。组织学活检显示以细支气管为中心的炎症和纤维化。D，细支气管周围间质显示巨细胞(箭头)和形状不良的小肉芽肿(插入)。最常见的非典型分枝杆菌相关慢性细支气管炎比过敏性肺炎显示出更多且形状更好的肉芽肿。

肺叶取样(图 9AD，表 7)。这些包括:[43,134,205,207]

1) 以气道为中心的小分布涉及细支气管和/或肺泡管(通常指定为“细支气管中心性”[图 9A])。
2) 肺泡壁和细支气管的均匀细胞间质炎症(细胞细支气管炎)(图9B)。这可能包括具有细胞 NSIP 的区域
模式。[135,205]
3) 炎症主要由浆细胞相对较少的淋巴细胞组成(图 9C);和
4) 间质分散的不良形成的肉芽肿和/或多核巨细胞(图 9C、9D)。此外，还可能存在非特异性的小特征，不能代表诊断标准，例如组织性肺炎的小病灶(图9C)、泡沫巨噬细胞和胆固醇裂缝。缺乏提示替代诊断的特征代表了典型非纤维化 HP 模式的另一个要求。

HP 肉芽肿通常很小且形成不良，由松散的上皮样细胞簇和多核组织细胞组成(图 9D)，通常呈细支气管周围分布。肉芽肿通常位于间质中，但也可见于空气空间中。胆固醇裂隙(图 10A)、Schaumann 体(图 10B)和双折射草酸盐晶体(图 10C)是巨细胞内可见的非特异性包涵体，但后者两者都更多[137,160,208]

[209]

常见于结节病。 炎症包括

主要是淋巴细胞，浆细胞相对较少。嗜酸性粒细胞通常不明显或不存在。肺泡巨噬细胞可能广泛且泡沫，反映了局部远端气道阻塞。[129]

如果确定前三个主要特征，但缺乏肉芽肿和替代诊断特征，则活检可被归类为与非纤维化 HP 模式相容(图 11A、11B)。自此

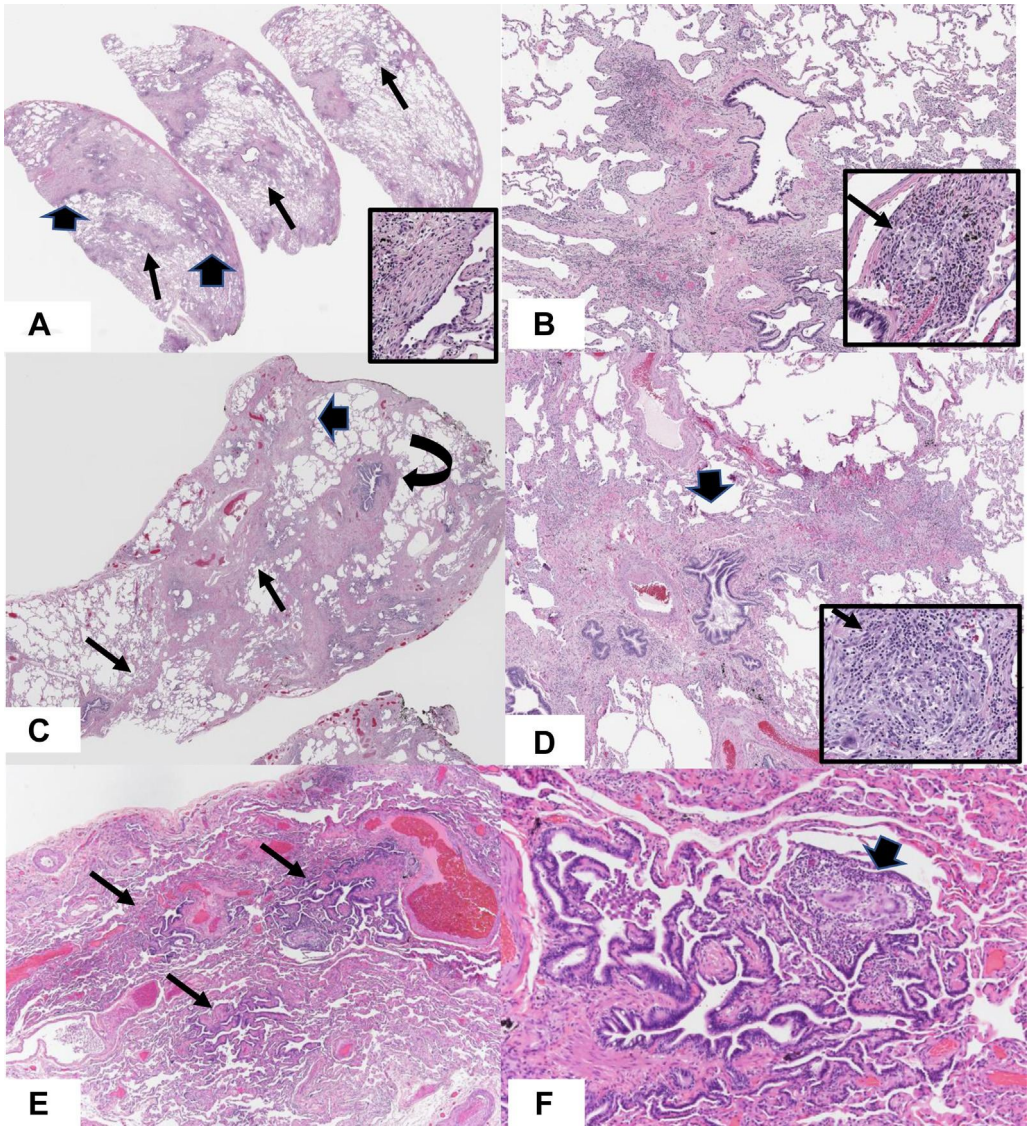

图 15 – 典型的纤维化过敏性肺炎 (HP)。答:除广泛的胸膜下纤维化区域(箭头)外，该纤维化 HP 病例还显示以细支气管为中心的纤维化模式(箭头)，让人想起常见的间质性肺炎模式。在致密的纤维化疤痕边缘(插入)可见成纤维细胞病灶。B，细支气管被纤维化和轻度慢性炎症包围。还发现了分散的不良形成的肉芽肿(插入和箭头)。低功率细支气管中心和细小的肉芽肿是怀疑纤维化 HP 的关键特征。C，该活检显示斑片状致密间质纤维化，具有细支气管中心分布(弯曲箭头)。纤维化带显示细支气管(箭头)和胸膜(箭头)之间的桥接模式。D，细支气管周围有致密纤维化，伴有轻度慢性间质炎症(箭头)。发现了罕见的形成不良的肉芽肿(插入和箭头)。E，本例细支气管纤维化包括影响该图像中每个细支气管的广泛细支气管周围化生(箭头)。F，细支气管周围化生包括由于纤维化延伸超出细支气管管腔至周围肺泡壁间质而引起的细支气管重塑。增厚的肺泡壁衬有细支气管上皮。存在形成不良的非盒状肉芽肿(箭头)。

组织学图像也可以在其他疾病中看到，包括结缔组织疾病、吸入性损伤、其他环境暴露和药物毒性，选择了更通用的术语“可耐受”而不是“可能的 HP”。由于这些病例的组织学结果相对非特异性，因此它们并不一定意味着诊断可能是 HP。[129, 210 211 212, 213 214, 215]

不确定非纤维化HP模式类别主要基于放射学和/或临床特征，提示HP但活检ILD模式本身不符合典型非纤维化HP的病理标准，与非纤维化HP相容，或替代诊断(图11C、11D)。在这些情况下，引起非纤维化 HP 以及其他考虑的组织学特征存在不确定性

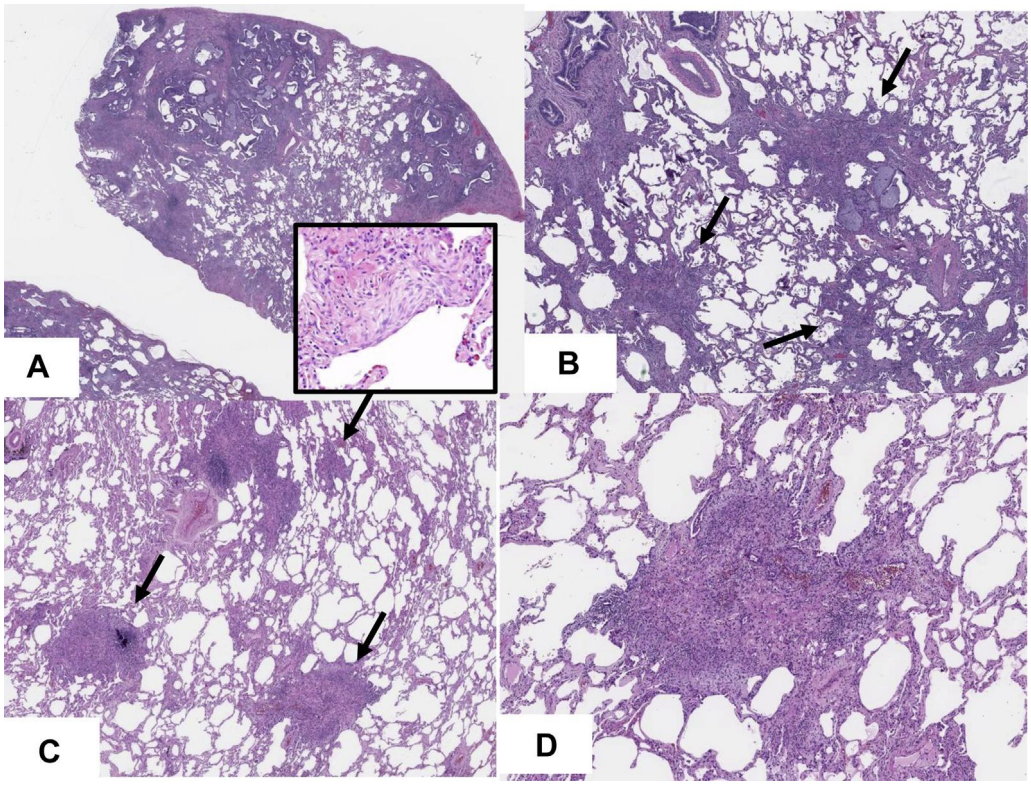

图 16 – 与纤维化过敏性肺炎 (HP) 兼容。A，该活检在活检的一个区域显示出常见的间质性肺炎模式，伴有斑片状胸膜下纤维化，并伴有蜂窝病灶的肺结构重塑。在纤维化疤痕边缘(插入)可见成纤维细胞病灶。B，同一活检的单独肺叶显示以细支气管为中心的纤维化模式(箭头)，但未发现肉芽肿。CT扫描显示典型的HP特征。这些特征排除了特发性肺纤维化的诊断。C，该活检显示由细支气管纤维化组成的模式。在低倍情况下，这表现为均匀分布的纤维化结节，以细支气管为中心(箭头)。D，这种结节状纤维化疤痕已完全取代细支气管，并有轻度间质性慢性炎症。未发现肉芽肿。CT扫描显示典型的HP特征。此类病例可能包含在一系列以细支气管为中心的间质性肺炎中。

无论病例是否为 HP，差异诊断成为多学科讨论的一部分。例如，显示纯细胞 NSIP 模式的活检或仅具有细支气管集中性的模糊暗示的细胞间质性肺炎的例子。另一种情况包括在初次检查中，活检结果被视为 HP 模式不确定，但随后的 MDD(包括 CT 成像检查)显示有利于 HP 的检查结果。对 MDD 提示的活检结果进行重新审查，可以识别出被重新解释的微妙结果，例如肉芽肿，提示 HP(图 11C、11D)。

替代诊断的范畴包括多种疾病，这些疾病会影响肺间质和/或小气道，其方式可能与HP模式的组织学特征重叠，但具有另一种疾病的诊断性组织学特征(表9)，如结节病(图12A，12B)、误吸(图12C，12D)、结缔组织[192 193 , 194]疾病(图 13A-F)、药物引起的肺部疾病、免疫缺陷(图 14A、14B)或吸烟相关病变，包括呼吸道细支气管炎、感染(图 14C、14D)、环境暴露或尘肺病以及朗格汉斯细胞组织细胞增生症。[129 , 195 216 196 , 217 218 219 199 , 220 221]

纤维化 HP 模式

典型的纤维化 HP 模式具有三个主要特征(图 15A-F、

表816，62，129，130，135，138，139，210，212，213，222-226)至少

活检肺组织的取样肺叶之一，包括:

1) 小气道中心纤维化明显存在或不伴有广泛细支气管周围化生的区域(定义为累及> 50% 的细支气管)。[129]
2) 慢性纤维化间质性肺炎影响至少一个采样区域/肺实质叶，其区域显示以下一项或多项

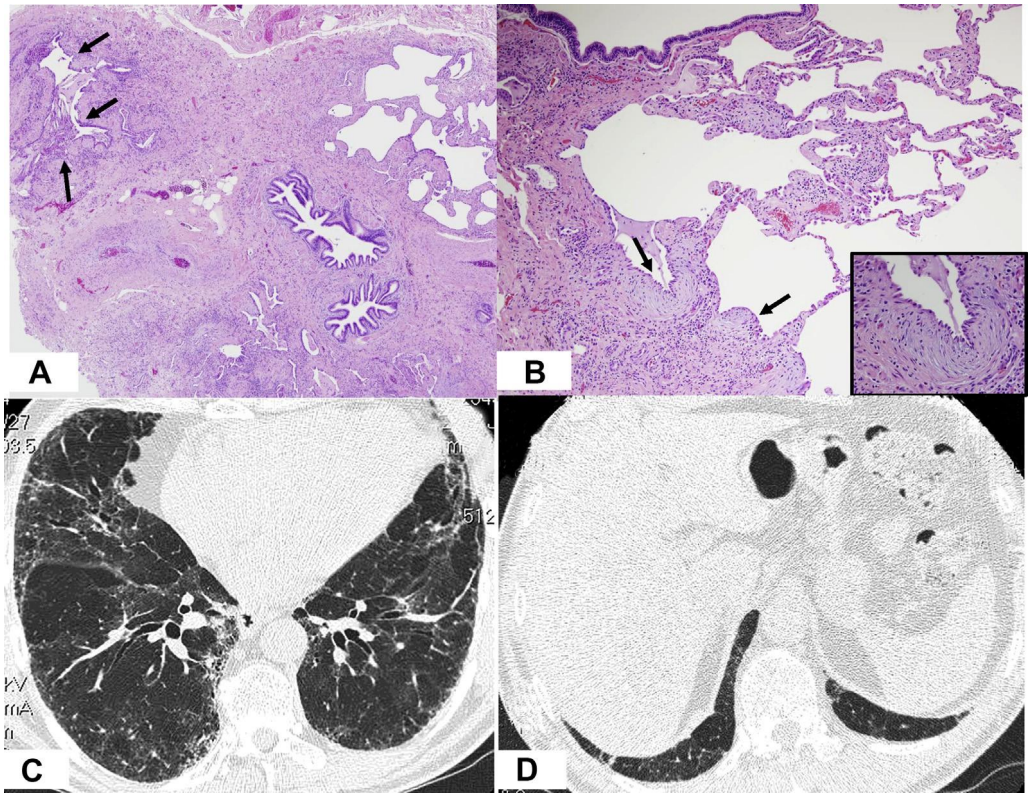

图 17 – 通过外科肺活检未确定纤维化过敏性肺炎 (HP)。答:该活检显示纯纤维化模式，显示常见的间质性肺炎模式，伴有广泛的纤维化，导致肺实质和蜂窝状区域重塑(箭头)。未发现细支气管中心或肉芽肿。B，邻近保留的肺实质区域，纤维化显示成纤维细胞病灶，具有松散的粘液样结缔组织，而密度大的嗜酸性胶原蛋白(箭头和插入片段)。CT 扫描(图 C 和 D)显示典型的 HP 图案。CT 成像显示典型的 HP。该 CT 扫描取自 A 组和 B 组活检显示常见间质性肺炎模式的患者。C，CT扫描显示双侧毛玻璃、轻度网状、牵拉性支气管扩张，以及HP典型的三密度征(毛玻璃衰减散在区域，散布有正常肺衰减，以及马赛克衰减)。D，肺基底相对疏松，这在特发性肺纤维化中并不常见，进一步支持 HP 的诊断。

模式:a) NSIP 纤维化模式，b) UIP 模式(图 15A，15B)，c) 难以分类的纤维化模式(图 15C，15D);d) 仅位于细支气管周围的纤维化(图 15E， 15F);和[132 132 132 , 212]

3) 形成不良的间质性非干酪样肉芽肿和/或多核巨细胞(图 15B、15D、15F)。16，48，129，130，132，135，139，204-206，227-229

此外，典型的纤维化 HP 可以在活检仅显示主要特征 2 的患者中看到:至少一个肺叶有纤维化间质性肺炎模式，但单独的肺叶有典型的非纤维化 HP。桥接纤维化模式(图 15C、15D)历来被描述为纤维化 HP 的特征。其特征是小叶中心区域与邻近细支气管、胸膜或小叶间隔之间的纤维化桥接模式。然而，最近的数据表明，这一特征对于区分纤维化 HP 和 UIP/IPF 来说并不是一个显着特征。[16 , 130 , 134 , 205 130]

成纤维细胞病灶可见于胸膜下、间隔旁或细支气管周围部位。细支气管周围化生是对许多间质肺中细支气管和细支气管周围损伤的非特异性反应[16 , 130 , 134 , 205]

疾病，但当它广泛传播时(影响 > 50% 细支气管)应考虑纤维化 HP(图 15E， 15F)。130，210，226

与纤维化 HP 模式兼容的至少一个采样肺叶显示主要特征#1 和#2(图 16A-D，表 8)，但两者均形成不良的非病变性肉芽肿，并且不存在替代诊断的特征。该类别还可以包括仅具有主要特征#2的病例，例如至少一个肺叶中的 UIP 以及满足与非纤维化 HP 相容标准的单独肺叶，例如细支气管中心纤维化(图 16A、16B)。有些病例表现为细支气管纤维化，细支气管周围间质很少受累(图 16C、16D)。

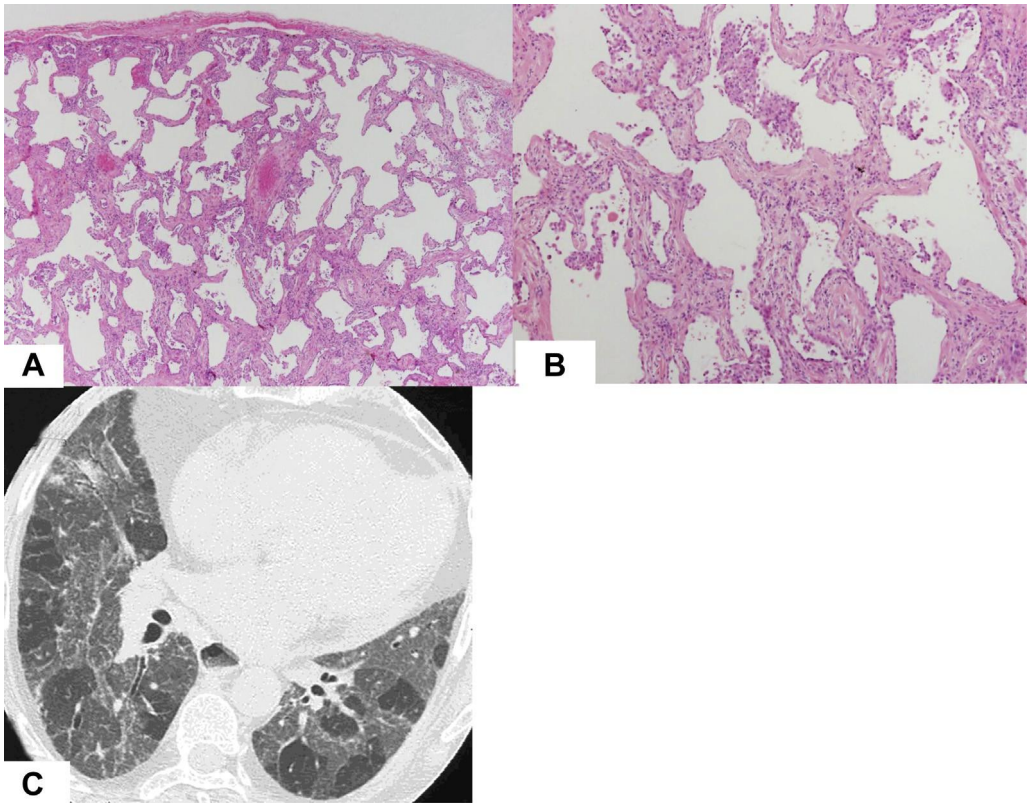

图 18 – 通过外科肺活检未确定纤维化过敏性肺炎 (HP)，但通过 CT 成像确定典型的纤维化 HP。A，在该活检中观察到非特异性间质性肺炎的纤维化模式，其中肺泡实质弥漫性受累，缺乏任何细支气管中心分布。未见肉芽肿或蜂窝状结珠。B，肺泡壁因纤维化而呈现均匀增厚，伴有轻度慢性炎症。CT扫描显示典型的HP图案。CT 成像显示典型的 HP。C，该 CT 扫描来自 A 组和 B 组活检显示非特异性间质性肺炎纤维化模式的患者。它显示三密度征(以毛玻璃衰减为主，伴有正常衰减和镶嵌衰减区域)以及轻度网状和牵拉性支气管扩张。这一结果组合为 HP 而非特发性非特异性间质性肺炎的诊断提供了强有力的支持。

与非纤维化 HP 类似，纤维化 HP 模式的不确定类别主要基于临床发现或提示纤维化 HP 的放射学模式;然而，肺活检(图17A-D、18A-C)显示纤维化间质性肺疾病的模式，其本身不符合典型纤维化HP模式的病理标准，与纤维化HP相容，或替代诊断。该类别可以包括在活检中显示纯 UIP(图 17AB)或 NSIP 模式(图 18AB)但没有提示纤维化 HP 特征(例如细支气管集中度或肉芽肿)的病例。在这种情况下，HRCT 结果可以强烈支持 HP，而不是特发性 NSIP(图 18C)或 IPF(图 17C、17D)。[19, 48, 190, 204]

替代诊断类别适用于显示其他间质性肺疾病明确特征的活检(表 8)。

鉴别诊断

本文讨论了 HP 的主要鉴别诊断注意事项及其关键组织学特征替代诊断类别。表 9 列出了一些值得特别提及的其他鉴别诊断。

诊断方法

所介绍的诊断算法(图1)说明了基于七个诊断原则和纳入本手稿上一节详细的指南和专家小组报告中描述的基于证据的建议的多学科团队诊断流程。

首先，HP 的诊断方法是逐步的、以患者为中心的，并且最好基于多学科评估。

其次，虽然已识别出 IA 的非纤维化 HP 病例可以通过模式识别来解决，但包括纤维化 HP 病例在内的复杂病例可能需要假设演绎诊断方法。在准确可靠的精准医疗工具问世之前，这种诊断方法包括以下内容

步骤:1)形成假设并估计其可能性，
2)决定HP诊断必须在疾病严重程度和行为的背景下如何确定，以及如果不诊断和治疗的预期严重程度，3)重新评估HP的先验概率并选择合适的诊断测试，4)确定HP的测试后信心，5)根据评估患者的部位测试的特性、预后和治疗的性质(例如，抗原回避、抗炎和/或抗纤维化治疗)确定是否需要进一步测试或治疗。

第三，这种诊断方法将上述步骤整合到多学科评估中，以帮助在确定 HP 诊断流程中是否需要进一步测试之前建立诊断信心水平。

第四，HP的诊断方法以诊断确定性程度为指导。没有可靠诊断但怀疑患有 HP 的患者有临时诊断，这强调了定期审查诊断(例如不确定的 IA)的重要性。临时诊断可能会发生变化，这凸显了寻求额外专业知识或多学科团队咨询的价值，以帮助确认或拒绝工作诊断。诊断流程是迭代的，应在获得更多数据时重新审视。

第五，这种诊断方法使用术语:高置信度或低置信度。将临时诊断分类为高置信度或低置信度的最终目标是防止临时高置信度诊断患者进行不适当的检测，例如过度利用 TBC 或 VATS 进行诊断验证。然而，在某些情况下，即使在 VATS 或 TBC 之后，诊断仍然存在不确定性，从而无法清楚地区分 HP 和不可分类的 ILD。在这种情况下，在没有主要替代原因的情况下，使用术语“假定”。[230]

第六，诊断算法不会取代关于何时停止诊断调查和开始治疗或疾病行为对告知测试治疗阈值的影响的临床判断。例如，尽管识别和减轻 IA 很重要，但对于所有具有进展表型的纤维化 HP 受试者来说，及时、准确的诊断可能不可能或有必要，以便在 MDD 共识的背景下进行合理治疗。

最后，所提出的影像学和组织病理学类别以及诊断方法并不能涵盖每个 HP 病例。这些应该被视为有条件的，并将随着新的证据的出现而发展。

考虑到这些注意事项，HP 的诊断需要排除肺部疾病的其他原因，包括药物相关暴露、无机粉尘暴露、全身性疾病和特发性间质性肺炎。尽管 HP 通常是散发性的，但它可以聚集成家族。在某些患者中，HP 可能与肺气肿共存或表现为自身免疫特征。因此，诊断流程需要仔细整合和解释多学科数据，以确定肺部疾病的主要原因，排除或定义全身性自身免疫性疾病，或建立 HP 的工作诊断。

HP 患者的体征和症状、功能和气体交换损伤的程度和严重程度以及高分辨率 CT 异常存在异质性。劳累、疲劳和咳嗽引起的呼吸困难可能暂时与 IA 暴露相关，或者表明 HP 进展和严重程度。在非用力潮式呼吸期间出现间歇性高音吸气吱吱声可能代表 HP 中以气道为中心的疾病。鉴于诊断时的年龄通常为 50 至 60 岁，多重合并症很常见，并且会加剧 HP 的症状。[4,6]

概率诊断类别

这种诊断方法类似于纤维化 ILD 分类的本体框架所建议的方法。这种方法将纤维化和非纤维化 HP 诊断归类为可靠的诊断($[230]
HP 诊断的总体概率为 90%)，临时高置信度 (70%-89%) 或低置信度 (51%-69%) 诊断。该框架提供了一种实用且简单的实证方法来估计复杂疾病的诊断可能性。当人们对 HP 作为主要诊断充满信心时，会使用术语“HP 不太可能”。

治疗阈值是疾病概率
(例如，HP 的 90% 美元)低于此值或高于此值则无需进一步测试并进行治疗。相反，测试阈值是指不太可能做出诊断的概率低于此阈值，并且无需进一步测试即可排除该阈值。当 HP 的概率介于这两个确定性的极端之间时，诊断测试最有帮助。[37]

表 9] HP 的关键组织学鉴别诊断注意事项

鉴别诊断	评论
纤维化 HP 与普通间质性肺炎 (UIP)	• 由于 UIP 模式可能发生在 HP 中，因此由于频繁重叠的组织学特征，区分 UIP/IPF 和纤维化 HP 可能很困难或不可能。Wright 等人提出，广泛的周边[130]，[135] 细支气管化生(细支气管比例增加 > 50%，每厘米细支气管周围化生病灶增加)和存在[2] 肉芽肿/巨细胞有利于纤维化 HP(图 15E， 15F)，尽管不太广泛的细支气管周围化生并不排除纤维化 HP。相反，成纤维细胞灶数量的增加和胸膜下纤维化的厚度增加有利于 UIP/IPF[130]，[210] • 不有助于区分纤维化 HP 和 UIP/IPF 的特征包括 1) 邻近正常胸膜的细支气管周围纤维化，2) 细支气管周围纤维化增加，或 3) 桥接纤维化。做出这种区分的困难体现在发现，即使在三分之一的病例进行多学科讨论，也无法通过这些组织学特征做出可靠的诊断[130]，[139] [130]
HP 与结缔组织病 (CTD) 间质性肺病 (ILD)	• 区分非纤维化 HP 或纤维化 HP 和 CTD-ILD 也很困难。楚格等人。AI 发现没有单一的形态学特征可用于区分 HP 和 CT-ILD，但表明在广泛的细支气管周围化生病例中更有可能诊断为 HP(图 15E、15F)。相比之下，生发中心的存在、大量淋巴聚集体或高浆细胞与淋巴细胞的比例有利于CTD129 • 不有助于区分的特征包括成纤维细胞的数量或位置、巨细胞/肉芽肿的存在、淋巴细胞或嗜酸性粒细胞的体积比例，以及间质纤维化的位置和模式(小叶中心和/或胸膜下或弥漫性-NSIP样)[129]
HP 对比热水浴缸肺	• 与典型的HP相比，热管肺的肉芽肿1)比炎症浸润更明显，2)大部分位于气腔和细支气管腔内，3)比典型的HP形成得更好，4)只有中等边缘的慢性炎症细胞(图 19A，19B)。在少数病例中可见抗酸杆菌和局灶性坏死。尽管组织学有所不同，但由于临床和 CT 特征相似，热管肺被视为 HP[222] [222] [62]
HP 与以气道为中心的间质性肺疾病	• 以气道为中心的 ILD 已以多种术语报道，包括:以气道为中心的间质纤维化、小叶中心纤维化、特发性细支气管中心间质性肺炎和细支气管周围化生(图 19C、19D)。其中一些患者可能代表纤维化 HP，因为已有记录表明，在确诊为纤维化 HP 的情况下，这种模式可能是一种病理表现。这些研究描述了一系列病变，其中一些病变在多学科讨论后可能属于纤维化 HP 兼容类别，而其他病变则属于纤维化 HP 兼容类别[138]，[213]，[223] [224] [225] [226] [16]，[212] *不确定纤维化 HP*

HP 1/4 过敏性肺炎;IPF 1/4 特发性肺纤维化。

决定诊断阈值(低置信度为51%，高置信度为70%)和治疗阈值(低置信度为69%，高置信度为89%)性能的因素是诊断测试的特性(HP的低质量证据)、疾病预后和治疗的性质的函数。例如，当考虑对疑似非纤维化临时病例(不如进行性肺纤维化严重)进行 VATS 时，由于其侵入性和风险，测试阈值可能会更高[37]，[38]

测试。MDD 后，临床医生可能会选择密切监测患者并进行经验性治疗。

为了区分还适用于包括 IPF 在内的其他病症的放射学和组织学置信水平的使用，术语 typical-HP、compatible-HP 或 indeterminate-HP 用于本诊断方法(图 1)。

根据这种诊断方法，当存在可识别的暴露和 CT 结果是 HP 的典型表现时，可以在临床背景下对 HP 做出可靠的诊断。

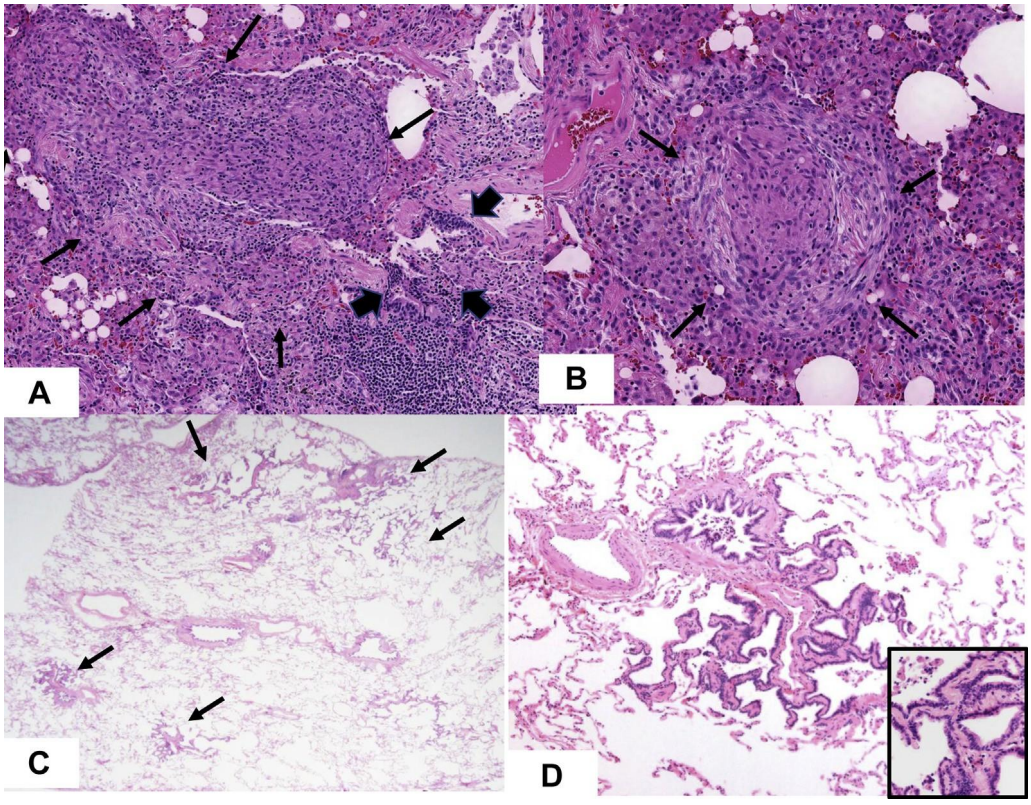

图 19 – 热水浴缸肺。A，在细支气管的管腔内(箭头)和邻近的气腔内(箭头)存在由上皮样组织细胞的圆形集合组成的肉芽肿。B，这种形态良好的肉芽肿具有边界清晰、慢性炎症细胞很少。与典型的过敏性肺炎相比，在扫描功率放大倍数下，炎症掩盖了肉芽肿，而在热管肺中，肉芽肿往往最突出。以气道为中心的纤维化:细支气管周围化生-间质性肺疾病。C，该活检显示多个以细支气管为中心的小结节(箭头)。D，这些中等功率的结节显示细支气管周围化生的病变。这包括细支气管壁轻微纤维化增厚，但周围肺泡壁轻度增厚，肺泡壁上的肺细胞被细支气管型上皮细胞取代。周围的肺泡实质在保留的结构下相对正常。高倍支气管上皮由纤毛和非纤毛柱状和立方状上皮细胞组成(插入)。这种情况将被归入超敏性肺炎不确定的类别。

在这种情况下，BAL 液淋巴细胞增多不太可能显着改变测试后的诊断确定性。

在没有其他原因的情况下，如果确定暴露情况并且 CT 成像与 HP 兼容，BAL 液淋巴细胞增多可能会在经过仔细的多学科评估后为临时高置信度诊断提供额外支持。同样，如果暴露不确定或不明，并且 CT 成像是 HP 的典型，则 BAL 液淋巴细胞增多可能会为临时高置信度诊断提供额外支持。

当 CT 成像与 HP 兼容时，不确定 IA 的患者 HP 的总体测试后概率(测试前概率)高于未识别 IA 的患者。然而，在这两个临床环境中，如果寻求可靠的诊断，可以考虑进一步进行 VATS 或 TBC 等检测，特别是在没有 BAL 液淋巴细胞增多的情况下(暂时性低置信度或 HP 不太可能)。

如果考虑组织学取样，如果前 VATS 或 TBC 置信度较低，则当活检是 HP 的典型(或偶尔有 HP [图 1])时，可以做出可靠的诊断，并通过多学科评估进行审查。然而，如果活检未确定是否具有 HP 或与 HP 兼容，则可在经过仔细协商一致的 MDD 后做出临时诊断。如果 HP 不太可能获得 VATS 或 TBC 诊断信心，则显示 HP 典型组织病理学的活检可能会导致 MDD 临时诊断。在这种情况下，有时会做出可靠的诊断，特别是当 MDD 促使对最初的临床背景进行审查和修订时。

对于临时 HP 诊断的患者，建议转诊至 ILD 中心。如果可能，在暂时高置信度或低置信度 HP 诊断的患者中决定继续进行 TBC 或 VATS

应在 MDD 共识、患者偏好以及结果是否可以增强治疗目标和治疗策略的背景下做出。对于围手术期并发症高风险的患者不应进行该检查。

未来的方向

考虑到 HP 诊断的证据，专家组认识到需要改进文献中敏感性、特异性、似然比、预测值和 ROC 的报告，并尽量减少系统性和随机错误。此外，有必要验证评估诊断和暴露评估测试的研究，特别是对于临时诊断为 HP 的受试者。HP 未来的诊断研究应遵守诊断报告指南。需要关注的具体报告领域包括提供疾病患病率和 IA 暴露估计、研究患者群体或 HP 受试者谱的描述以及 MDD 共识诊断流程的详细信息。

除了严格表型化的 HP 患者队列外，未来的 HP 研究还将受益于实施标准化且有效的区域相关环境和职业问卷。这些问卷还可以帮助监测 HP 和 ILD 注册中的 IA 趋势、模式和类型。来自国家或地区登记处的此类暴露信息可以根据地理位置为诊断研究提供 HP 的预测试估计。

需要进一步研究标准商业或中心特异性定量抗原特异性抗体组和免疫测定对表面培养物提取物中霉菌抗原的抗体水平的比较效用，作为系统评估暴露不确定或怀疑的HP患者室内环境IA调查的辅助手段。

应进一步研究 HP 患者的 BAL 诊断阈值和置信区间。BAL 的作用应被描述为暴露史和 CT 概率的函数以及它们如何影响 MDD 诊断流程和 VATS 或 TBC 决策。同样，根据预测试和CT HP概率，添加到BAL和测试独立性的TBB的附加判别诊断率是未知的，需要进一步研究，添加到TBB的诊断率和测试独立性也是如此。还有诊断性能需要确定 TBC 在 MDD 背景下改变 HP 预测试可能性的特征。

应研究在逐步且透明的 MDD 方法背景下推荐的诊断置信分类的观察者间一致性。

最后，迫切需要评估分子标记物的诊断率和有效性，以区分纤维化 HP 和其他纤维化 ILD，以及与单独的临床变量相比，诊断准确性的潜在提高。

结论

该分析基于对文献的系统回顾和基于证据的建议起草流程，为 HP 诊断方法提供了指导。对于证据水平可接受的研究问题，根据诊断方法固有的利弊平衡以及证据的强度和质量来制定和分级建议。对于系统评价确定的证据不足的问题，由在 HP 诊断和管理方面拥有广泛临床专业知识的小组成员通过改进的 Delphi 方法生成基于非分级共识的声明。

该分析强调了几个关键发现:

- 由于HP临床诊断的复杂性，早期转诊和准确诊断至关重要。临床诊断的概率方法不仅可以对测试结果进行临床上有用的解释，还可以确定具有高概率或低概率的HP患者亚组，这些患者在MDD的背景下可能需要或不需要进一步检查。
- 与任何 ILD 一样，怀疑患有 HP 的患者的诊断流程是迭代的，并且受益于包含所有可用数据的基于共识的 MDD。系列评估对于减少诊断不确定性以及更准确地了解疾病行为和严重程度以为诊断和管理流程提供信息至关重要。
- 我们认识到，在所有情况下都不可能在转诊中心进行 MDD 共识诊断或系列 MDD。这些指南的目的是不阻止无法了解多学科流程所有组成部分的医生对 HP 做出自信的诊断，而是敦促采用系统的诊断方法。

- 环境和职业暴露特征预测试估计相结合的高分辨率 CT 置信度的方法对于确定 HP 的高概率或低概率以及疾病的分类是必要的。
- 对于疑似职业或不确定环境暴露的受试者，在MDD评估后，咨询职业医学专家和环境卫生专家进行室内环境评估，可以帮助确定IA暴露的可能性作为HP的原因或确定其他未识别的IA。
- 对于不确定暴露的受试者，血清抗原特异性抗体检测作为以患者为中心的环境和职业调查的辅助手段可能会提示假定的暴露。然而，基于非常低质量的证据，指南小组形成了一项有条件的建议，不要仅根据使用SIC、LPT和血清抗原特异性抗体检测的暴露评估来进行HP的临床诊断，使用这些评估工具进行确认诊断测试，或者在鉴定出IA时常规使用这些测试。
- 对治疗的反应和抗原回避可能会缩小鉴别诊断并支持临时诊断，主要是在非纤维化 HP 患者中。
- 如果临床背景、暴露史和 HRCT 结果具有提示性但不确定，则 BAL 液淋巴细胞增多可能会增加诊断信心。
- 与 HRCT 置信水平类似，指南组建议在检查疑似病例的 VATS 或 TBC 诊断样本时使用反映组织病理学样本可能代表 HP 置信水平的类别。

这些指南中提出的 HP 诊断和评估建议基于最终文献综述时可用的信息。这些建议应被视为初步的，因为它们基于质量非常低的证据，并且可能会随着新的证据的出现而改变。

致谢

作者贡献:FRFP 和 LFG 开发了手稿的初稿。ERFP 担任主要作者。ERFP，

伍德·T·D·T·D·AL·KK·B·KK·J·MS·J·H·R·A·U·W·Y·C·TH·

AACP、MBS、AV、NI、RBE、SAMM 和 LFG
为研究设计、数据分析、解释做出了贡献，对稿件进行了严格审查，并批准了最终版本的出版，并对工作承担责任。

财务/非财务披露:利益冲突列于电子附录 1。

其他贡献:指南小组感谢 Nestor Müller，医学博士、哲学博士和 Anand Devaraj，医学博士(放射学);Andrew Churg，医学博士、哲学博士、Thomas V. Colby，医学博士和 Mary Beth Beasley，医学博士(病理学)，他们在本指南的制定过程中提供了投入。

其他信息:电子附录、电子图表和电子表可以在在线文章的补充材料部分中找到。

参考

1. Ramazzini B. *Diseases of Workers*. New York, NY: Wright WC, trans.; 1964.
2. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(7):792-798.
3. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):952-958.
4. Fernandez Perez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):460-469.
5. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
6. Rittig AH, Hilberg O, Ibsen R, Lokke A. Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study. *ERJ Open Res*. 2019;5(4).
7. Fernández Pérez ER, Sprunger DB, Ratanawatkul P, et al. Increasing Hypersensitivity Pneumonitis-related Mortality in the United States from 1988 to 2016. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1284-1287.
8. Singh S, Collins BF, Sharma BB, et al. Interstitial lung disease in India. Results of a prospective registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):801-813.
9. Iijima Y, Sugiyama Y, Suzuki E, Nakayama M, Yamasawa H, Bando M. The relationship between the incidence of summer-type hypersensitivity pneumonitis and environmental factors in Southern Tochigi Prefecture. *Intern Med*. 2017;56(9):1023-1027.
10. Wang BR, Edwards R, Freiheit EA, et al. The Pulmonary Fibrosis Foundation Patient Registry. Rationale, design, and methods. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(12):1620-1628.
11. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453-460.
12. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(5 pt 2):839-844.
13. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 1997;111(3):534-536.
14. Ando M, Arima K, Yoneda R, Tamura M. Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. Geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(4):765-769.
15. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssen AV, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(5):1644-1651.
16. Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis. What is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(1):109-119.
17. Mooney JJ. Hypersensitivity pneumonitis: lessons from the great imitator in interstitial lung disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(10):1506-1507.

18. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680-689.
19. Morell F, Villar A, Montero M, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):685-694.
20. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3): e36-e69.
21. Diekemper R.L. IBK, Merz LR. Development of the documentation and appraisal review tool for systematic reviews. *World J Meta-Anal*. 2015;3:142-150.
22. Higgins JAD, Sterne J. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT GS, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. *Vol Version 5.1.0 (Updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration website; 2011. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm. Accessed May 5, 2021.
23. OpenMetaAnalyst WBC, Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Lau J, Trow P, Schmid CH. Closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. *J Statistical Software*. 2012;49:5.
24. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-188.
25. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-1558.
26. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406.
27. Diekemper RL, Patel S, Mette SA, Ornelas J, Ouellette DR, Casey KR. Making the GRADE: CHEST Updates Its Methodology. *Chest.* 2018;153(3):756-759.
28. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest*. 2014;146(1):182-192.
29. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2008;337:a744.
30. Johannson KA, Elicker BM, Vittinghoff E, et al. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2016;71(10):951-954.
31. Cramer C, Schlunssen V, Bendstrup E, et al. Risk of hypersensitivity pneumonitis and interstitial lung diseases among pigeon breeders. *Eur Respir J*. 2016;48(3):818-825.
32. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014;8(1):55-62.
33. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K; Diseases VWGoIL. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg*. 2001;56(3):163-172.
34. Kornum JB, Christensen S, Grijota M, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*. 2008;8:24.
35. Schweisfurth H. Report by the Scientific Working Group for Therapy of Lung Diseases: German Fibrosis Register with initial results [in German]. *Pneumologie*. 1996;50(12):899-901.
36. Agostini C, Albera C, Bariffi F, et al. First report of the Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(4):364-368.
37. Pauker SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision making. *N Engl J Med.* 1980;302(20):1109-1117.
38. Fernandez Perez ER, Koelsch TL, Leone PM, Groshong SD, Lynch DA, Brown KK. Clinical decision-making in hypersensitivity pneumonitis: diagnosis and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(2):214-228.
39. Chew GL, Horner WE, Kennedy K, et al. Procedures to assist health care providers to determine when home assessments for potential mold exposure are warranted. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):417-422. e412.
40. United States Environmental Protection Agency. Indoor Air-Mold. Retrieved February 11, 2020. form: http://www.epa.gov/mold/.
41. Bracker A, Storey E, Yang C, Hodgson MJ. An outbreak of hypersensitivity pneumonitis at a metalworking plant: a longitudinal assessment of intervention effectiveness. *Appl Occup Environ Hyg*. 2003;18(2):96-108.
42. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: a single-centre cohort study. *J Clin Med*. 2018;8(1).
43. Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(7):514-518.
44. Wang LJ, Cai HR, Xiao YL, Wang Y, Cao MS. Clinical characteristics and outcomes of hypersensitivity pneumonitis: a population-based study in China. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(11): 1283-1292.
45. Tsutsui T, Miyazaki Y, Okamoto T, et al. Antigen avoidance tests for diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig*. 2015;53(5):217-224.
46. Sema M, Miyazaki Y, Tsutsui T, Tomita M, Eishi Y, Inase N. Environmental levels of avian antigen are relevant to the progression of chronic hypersensitivity pneumonitis during antigen avoidance. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6(1):154-162.
47. Tsutsui T, Miyazaki Y, Kuramochi J, Uchida K, Eishi Y, Inase N. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(7):1013-1021.
48. Trahan S, Hanak V, Ryu JH, Myers JL. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest*. 2008;134(1):126-132.
49. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008;134(1):133-138.
50. Chung JH, Zhan X, Cao M, et al. Presence of air-trapping and mosaic attenuation on chest CT predicts survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(10): 1533-1538.
51. Salisbury ML, Gu T, Murray S, et al. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. *Chest*. 2019;155(4):699-711.
52. Tateishi T, Ohtani Y, Takemura T, et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35(2):272-279.
53. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med*. 2004;116(10):662-668.
54. Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med*. 2009;103(4):508-515.
55. Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(2):586-592.
56. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(2):161-166.
57. Leblanc P, Belanger J, Laviolette M, Cormier Y. Relationship among antigen contact, alveolitis, and clinical status in farmer's lung disease. *Arch Intern Med*. 1986;146(1):153-157.
58. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2018;73(4):391-392.
59. de Gracia J, Morell F, Bofill JM, Curull V, Orriols R. Time of exposure as a prognostic factor in avian hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. 1989;83(2):139-143.

60. Inase N, Ohtani Y, Usui Y, Miyazaki Y, Takemura T, Yoshizawa Y. Chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis: clinical similarities to idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2007;24(2):141-147.
61. Ganier M, Lieberman P, Fink J, Lockwood DG. Humidifier lung. An outbreak in office workers. *Chest*. 1980;77(2):183-187.
62. Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, Hartman TE, Tazelaar HD, Ryu JH. Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med*. 2006;100(4):610-615.
63. Lee TH, Wraith DG, Bennett CO, Bentley AP. Budgerigar fancier's lung. The persistence of budgerigar precipitins and the recovery of lung function after cessation of avian exposure. *Clin Allergy*. 1983;13(3):197-202.
64. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):3-5.
65. Griese M, Haug M, Hartl D, et al. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:121.
66. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernandez Perez ER, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res*. 2017;3(3).
67. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2017;151(3):619-625.
68. Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K, et al. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(11):1098-1107.
69. Monkare S, Haahtela T. Farmer's lung—a 5-year follow-up of eighty-six patients. *Clin Allergy*. 1987;17(2):143-151.
70. Wang P, Xu ZJ, Xu WB, et al. Clinical features and prognosis in 21 patients with extrinsic allergic alveolitis. *Chin Med Sci J*. 2009;24(4):202-207.
71. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis—a single-centre experience. *Clin Respir J*. 2019;13(12):791-794.
72. De Giacomi F, Andreano A, Faverio P, et al. Utility of precipitating antibody testing in the diagnostic evaluation of chronic hypersensitivity pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2017;34:149-155.
73. Fenoglio CM, Reboux G, Sudre B, et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2007;29(4):706-712.
74. Toubas D, Aubert D, Villena I, Foudrinier F, Chemla C, Pinon JM. Use of co-immunoelectrodiffusion to detect presumed disease-associated precipitating antibodies, and time-course value of specific isotypes in bird-breeder's disease. *J Immunol Methods*. 2003;272(1-2):135-145.
75. Suhara K, Miyazaki Y, Okamoto T, Yasui M, Tsuchiya K, Inase N. Utility of immunological tests for bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig*. 2015;53(1):13-21.
76. Sandoval J, Banales JL, Cortes JJ, Mendoza F, Selman M, Reyes PA. Detection of antibodies against avian antigens in bronchoalveolar lavage from patients with pigeon breeder's disease: usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay and enzyme immunotransfer blotting. *J Clin Lab Anal*. 1990;4(2):81-85.
77. Rouzet A, Reboux G, Dalphin JC, et al. An immunoproteomic approach revealed antigenic proteins enhancing serodiagnosis performance of bird fancier's lung. *J Immunol Methods*. 2017;450:58-65.
78. Reynaud C, Slosman DO, Polla BS. Precipitins in bird breeder's disease: how useful are they? *Eur Respir J*. 1990;3(10):1155-1161.
79. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(2):110-130.
80. Masuo M, Miyazaki Y, Suhara K, Ishizuka M, Fujie T, Inase N. Factors associated with positive inhalation provocation test results in subjects suspected of having chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig*. 2016;54(6):454-461.
81. Aguilar Leon DE, Novelo Retana V, Martinez-Cordero E. Anti-avian antibodies and rheumatoid factor in pigeon hypersensitivity pneumonitis. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(2):226-232.
82. McSharry C, Dye GM, Ismail T, Anderson K, Spiers EM, Boyd G. Quantifying serum antibody in bird fanciers' hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2006;6:16.
83. Reboux G, Piarroux R, Roussel S, Millon L, Bardonnet K, Dalphin JC. Assessment of four serological techniques in the immunological diagnosis of farmers' lung disease. *J Med Microbiol*. 2007;56(pt 10):1317-1321.
84. Flaherty DK, Murray HD, Reed CE. Cross reactions to antigens causing hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1974;53(6):329-335.
85. Trout DB, Seltzer JM, Page EH, et al. Clinical use of immunoassays in assessing exposure to fungi and potential health effects related to fungal exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(5):483-491. quiz 492-484, 575.
86. Millon L, Rognon B, Valot B, et al. Common peptide epitopes induce cross-reactivity in hypersensitivity pneumonitis serodiagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1738-1741.e1736.
87. Koschel D, Lutzkendorf L, Wiedemann B, Hoffken G. Antigen-specific IgG antibodies in feather duvet lung. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(9):797-802.
88. Rouzet A, Valot B, Reboux G, Millon L, Roussel S. Common proteins located in pigeon, budgerigar, and hen droppings related to bird fancier's lung. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):182-184.
89. Sennekamp J, Lange G, Nerger K, Berdel D, Meier-Sydow J. Human antibodies against antigens of the sparrow, blackbird, weaver finch, canary, budgerigar, pigeon and hen using the indirect immunofluorescent technique. *Clin Allergy*. 1981;11(4):375-384.
90. Rognon B, Barrera C, Monod M, et al. Identification of antigenic proteins from Lichtheimia corymbifera for farmer's lung disease diagnosis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160888.
91. Shirai T, Furusawa H, Furukawa A, et al. Protein antigen of bird-related hypersensitivity pneumonitis in pigeon serum and dropping. *Respir Res*. 2017;18(1):65.
92. Koschel D, Wittstruck H, Renck T, Muller-Wening D, Hoffken G. Presenting features of feather duvet lung. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(3):264-270.
93. Millerick-May ML, Mulks MH, Gerlach J, et al. Hypersensitivity pneumonitis and antigen identification—an alternate approach. *Respir Med*. 2016;112:97-105.
94. Munoz X, Sanchez-Ortiz M, Torres F, Villar A, Morell F, Cruz MJ. Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1658-1665.
95. Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest*. 2000;118(5):1382-1389.
96. Ishizuka M, Miyazaki Y, Tateishi T, Tsutsui T, Tsuchiya K, Inase N. Validation of inhalation provocation test in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis and new prediction score. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):167-173.
97. Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, Carrillo G, Selman M. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):862-869.
98. Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, Sato A, Suga M, Ando M. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 pt 1):315-320.
99. Mendoza F, Melendro EI, Baltazares M, et al. Cellular immune response to fractionated avian antigens by peripheral blood mononuclear cells from patients with pigeon breeder's disease. *J Lab Clin Med*. 1996;127(1):23-28.

100. Hewitt MG, Miller WT Jr, Reilly TJ, Simpson S. The relative frequencies of causes of widespread ground-glass opacity: a retrospective cohort. *Eur J Radiol*. 2014;83(10):1970-1976.
101. Martin SG, Kronek LP, Valeyre D, et al. High-resolution computed tomography to differentiate chronic diffuse interstitial lung diseases with predominant ground-glass pattern using logical analysis of data. *Eur Radiol*. 2010;20(6):1297-1310.
102. Silva CI, Muller NL, Lynch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008;246(1):288-297.
103. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Muller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(4):807-811.
104. Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(3):469-472.
105. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2018;52(2).
106. Rival G, Manzoni P, Lacasse Y, et al. High-resolution CT predictors of hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;33(2):117-123.
107. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;54(1).
108. Chung MH, Edinburgh KJ, Webb EM, McCowin M, Webb WR. Mixed infiltrative and obstructive disease on high-resolution CT: differential diagnosis and functional correlates in a consecutive series. *J Thorac Imaging*. 2001;16(2):69-75.
109. Burge PS, Reynolds J, Trotter S, Burge GA, Walters G. Histologist's original opinion compared with multidisciplinary team in determining diagnosis in interstitial lung disease. *Thorax*. 2017;72(3):280-281.
110. De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, et al. Diagnostic ability of a dynamic multidisciplinary discussion in interstitial lung diseases: a retrospective observational study of 938 Cases. *Chest*. 2018;153(6):1416-1423.
111. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2016;21(8):1438-1444.
112. Theegarten D, Muller HM, Bonella F, Wohlschlaeger J, Costabel U. Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. *Diagn Pathol*. 2012;7:160.
113. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):557-565.
114. Biglia C, Ghaye B, Reychler G, et al. Multidisciplinary management of interstitial lung diseases: a real-life study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2019;36(2):108-115.
115. Tominaga J, Sakai F, Johkoh T, et al. Diagnostic certainty of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: the effect of the integrated clinico-radiological assessment. *Eur J Radiol*. 2015;84(12):2640-2645.
116. Han Q, Wang HY, Zhang XX, et al. The role of follow-up evaluation in the diagnostic algorithm of idiopathic interstitial pneumonia: a retrospective study. *Sci Rep*. 2019;9(1):6452.
117. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(7):745-752.
118. Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2004;24(6):1000-1006.
119. Adams TN, Newton CA, Batra K, et al. Utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Lung*. 2018;196(5):617-622.
120. Tzilas V, Tzouvelekis A, Bouros E, et al. Diagnostic value of BAL lymphocytosis in patients with indeterminate for usual interstitial pneumonia imaging pattern. *Eur Respir J*. 2019;54(5).
121. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(11):1043-1047.
122. Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, Ley B, Premji ZA, Johannson KA. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2000206.
123. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest*. 1997;112(6):1459-1465.
124. Morris D, Zamvar V. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with Interstitial Lung Disease: a retrospective study of 66 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:45.
125. Sonobe M, Handa T, Tanizawa K, et al. Videothoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62(6):376-382.
126. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):171-181.
127. Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, et al. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;157(4):1030-1042.
128. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
129. Churg A, Wright JL, Ryerson CJ. Pathologic separation of chronic hypersensitivity pneumonitis from fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(10):1403-1409.
130. Wright JL, Churg A, Hague CJ, Wong A, Ryerson CJ. Pathologic separation of idiopathic pulmonary fibrosis from fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Mod Pathol*. 2020;33(4):616-625.
131. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest*. 2017;151(2):389-399.
132. Wang P, Jones KD, Urisman A, et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2017;152(3):502-509.
133. Gaxiola M, Buendia-Roldan I, Mejia M, et al. Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: clinical features and survival. *Respir Med*. 2011;105(4):608-614.
134. Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1765-1770.
135. Takemura T, Akashi T, Kamiya H, et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2012;61(6):1026-1035.
136. Akashi T, Takemura T, Ando N, et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(3):405-415.
137. Castonguay MC, Ryu JH, Yi ES, Tazelaar HD. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum Pathol*. 2015;46(4):607-613.
138. Kuranishi LT, Leslie KO, Ferreira RG, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis. *Respir Res*. 2015;16:55.
139. Tanizawa K, Ley B, Vittinghoff E, et al. Significance of bronchiolocentric fibrosis in patients with histopathological usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2019;74(7):1088-1097.
140. Facco M, Trentin L, Nicolardi L, et al. T cells in the lung of patients with hypersensitivity pneumonitis accumulate in a clonal manner. *J Leukoc Biol*. 2004;75(5):798-804.

141. Mornex JF, Cordier G, Pages J, et al. Activated lung lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(5):719-727.

142. Pennock ND, White JT, Cross EW, Cheney EE, Tamburini BA, Kedl RM. T cell responses: naive to memory and everything in between. *Adv Physiol Educ*. 2013;37(4):273-283.

143. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 suppl 2):S3-S23.

144. Gudmundsson G, Monick MM, Hunninghake GW. Viral infection modulates expression of hypersensitivity pneumonitis. *J Immunol*. 1999;162(12):7397-7401.

145. Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, Israel-Assayag E, Cormier Y. Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 pt 1):1316-1322.

146. Falfan-Valencia R, Camarena A, Pineda CL, et al. Genetic susceptibility to multicase hypersensitivity pneumonitis is associated with the TNF-238 GG genotype of the promoter region and HLA-DRB1*04 bearing HLA haplotypes. *Respir Med*. 2014;108(1):211-217.

147. Selman M, Teran L, Mendoza A, et al. Increase of HLA-DR7 in pigeon breeder's lung in a Mexican population. *Clin Immunol Immunopathol*. 1987;44(1):63-70.

148. Ando M, Hirayama K, Soda K, Okubo R, Araki S, Sasazuki T. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by Trichosporon cutaneum. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(4):948-950.

149. Aquino-Galvez A, Camarena A, Montano M, et al. Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol*. 2008;84(2):173-177.

150. Hill MR, Briggs L, Montano MM, et al. Promoter variants in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3) protect against susceptibility in pigeon breeders' disease. *Thorax*. 2004;59(7):586-590.

151. Camarena A, Aquino-Galvez A, Falfan-Valencia R, et al. PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. 2010;104(6):889-894.

152. Schaaf BM, Seitzer U, Pravica V, Aries SP, Zabel P. Tumor necrosis factor-alpha -308 promoter gene polymorphism and increased tumor necrosis factor serum bioactivity in farmer's lung patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):379-382.

153. Okamoto T, Miyazaki Y, Tomita M, Tamaoka M, Inase N. A familial history of pulmonary fibrosis in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration*. 2013;85(5):384-390.

154. Johnson CL, Bernstein IL, Gallagher JS, Bonventre PF, Brooks SM. Familial hypersensitivity pneumonitis induced by Bacillus subtilis. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122(2):339-348.

155. Ley B, Newton CA, Arnould I, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):639-647.

156. Furusawa H, Cardwell JH, Okamoto T, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis, an interstitial lung disease with distinct molecular signatures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):1430-1444.

157. Bhan U, Newstead MJ, Zeng X, Ballinger MN, Standiford LR, Standiford TJ. Stachybotrys chartarum-induced hypersensitivity pneumonitis is TLR9 dependent. *Am J Pathol*. 2011;179(6):2779-2787.

158. Raymond T, Schaller M, Hogaboam CM, Lukacs NW, Rochford R, Kunkel SL. Toll-like receptors, Notch ligands, and cytokines drive the chronicity of lung inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(8):635-641.

159. Reijula K, Sutinen S. Ultrastructure of extrinsic allergic bronchiolo-alveolitis. *Pathol Res Pract*. 1986;181(4):418-429.

160. Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacronique JG, Ferrans VJ, Crystal RG. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light- and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol*. 1983;110(3):275-289.

161. Garcia de Alba C, Buendia-Roldan I, Salgado A, et al. Fibrocytes contribute to inflammation and fibrosis in chronic hypersensitivity pneumonitis through paracrine effects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(4):427-436.

162. Barrera L, Mendoza F, Zuniga J, et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):44-55.

163. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):65.

164. Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2011;37(3):632-639.

165. Simonian PL, Roark CL, Wehrmann F, et al. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *J Immunol*. 2009;182(1):657-665.

166. Selman M, Pardo A, Barrera L, et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):188-198.

167. Phalke S, Aviszus K, Rubtsova K, et al. Age associated B cells appear in patients with granulomatous lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.

168. Fernandez Perez ER, Brown KK. Fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Curr Resp Care Rep*. 2014;3:170-178.

169. Papali A, Hines SE. Evaluation of the patient with an exposure-related disease: the occupational and environmental history. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(2):155-162.

170. Taking the occupational history. *Ann Intern Med*. 1983;99(5):641-651.

171. Goldman RH, Peters JM. The occupational and environmental health history. *JAMA*. 1981;246(24):2831-2836.

172. ATSDR Case Studies in Environmental Medicine: Taking an exposure history. Case Studies in Environmental Medicine. https://www.atsdr.cdc.gov/csem/exphistory/docs/exposure_history.pdf. Accessed September 3, 2019.

173. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.

174. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology*. 1996;199(1):123-128.

175. Okada F, Ando Y, Yoshitake S, et al. Clinical/pathologic correlations in 553 patients with primary centrilobular findings on high-resolution CT scan of the thorax. *Chest*. 2007;132(6):1939-1948.

176. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993;189(3):693-698.

177. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Muller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(6):1617-1622.

178. Franquet T, Muller NL. Disorders of the small airways: high-resolution computed tomographic features. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24(4):437-444.

179. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging*. 2009;24(4):299-309.

180. Kligerman SJ, Henry T, Lin CT, Franks TJ, Galvin JR. Mosaic attenuation: etiology, methods of differentiation, and pitfalls. *RadioGraphics*. 2015;35(5):1360-1380.

181. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A, et al. CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Radiol*. 2017;27(12):5127-5135.
182. Watanabe K, Ishii H, Kiyomi F, et al. Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: a proposal. *Respir Investig*. 2019;57(4):312-320.
183. Lee HY, Seo JB, Steele MP, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest*. 2012;142(6):1577-1583.
184. Taylor PM, O'Driscoll BR, Gattamaneni HR, Woodcock AA. Chronic lung fibrosis following carmustine (BCNU) chemotherapy: radiological features. *Clin Radiol*. 1991;44(5):299-301.
185. Silver SF, Muller NL, Miller RR, Lefcoe MS. Hypersensitivity pneumonitis: evaluation with CT. *Radiology*. 1989;173(2):441-445.
186. Olson AL, Huie TJ, Groshong SD, et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest*. 2008;134(4):844-850.
187. Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytkonen H, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Partanen K, Terho EO. Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):662-665.
188. Cormier Y, Brown M, Worthy S, Racine G, Muller NL. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. *Eur Respir J*. 2000;16(1):56-60.
189. Adler BD, Padley SP, Muller NL, Remy-Jardin M, Remy J. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology*. 1992;185(1):91-95.
190. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cool CD, Tuder RM, King TE, Brown KK. Nonspecific interstitial pneumonitis as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med*. 2002;112(6):490-493.
191. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2005;60(8):665-671.
192. Rosen Y, Vuletin JC, Pertschuk LP, Silverstein E. Sarcoidosis from the pathologist's vantage point. *Pathol Annu*. 1979;14(pt I):405-439.
193. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Pulmonary disease due to aspiration of food and other particulate matter: a clinicopathologic study of 59 cases diagnosed on biopsy or resection specimens. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(5):752-759.
194. Yousem SA, Faber C. Histopathology of aspiration pneumonia not associated with food or other particulate matter: a clinicopathologic study of 10 cases diagnosed on biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(3):426-431.
195. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:770-777.
196. Rao N, Mackinnon AC, Routes JM. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency—histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol*. 2015;46(9):1306-1314.
197. Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF), pathogenesis and treatment of usual interstitial pneumonia (UIP), and transbronchial biopsy in UIP. *Mod Pathol*. 2012;25(suppl 1): S68-S78.
198. Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology*. 2008;53(6):707-714.
199. Cummings KJ, Stanton ML, Nett RJ, et al. Severe lung disease characterized by lymphocytic bronchiolitis, alveolar ductitis, and emphysema (BADE) in industrial machine-manufacturing workers. *Am J Ind Med*. 2019;62(11):927-937.
200. Dunlop P, Muller NL, Wilson J, Flint J, Churg A. Hard metal lung disease: high resolution CT and histologic correlation of the initial findings and demonstration of interval improvement. *J Thorac Imaging*. 2005;20(4):301-304.
201. Ohori NP, Sciurba FC, Owens GR, Hodgson MJ, Yousem SA. Giant-cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis. A clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:581-587.
202. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997;52(4):324-329.
203. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edell ES. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: retrospective analysis of 74 cases. *Chest*. 2017;151(2):400-408.
204. Chiba S, Tsuchiya K, Akashi T, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: correlation between histopathologic and clinical findings. *Chest*. 2016;149(6):1473-1481.
205. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2):201-208.
206. Hanzawa S, Tateishi T, Takemura T, et al. The analysis of surgical lung biopsy and explanted lung specimens sheds light on the pathological progression of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Internal Med*. 2019;58(8):1145-1150.
207. Herbst JB, Myers JL. Hypersensitivity pneumonia: role of surgical lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(8):889-895.
208. Colby TV, Coleman A. The histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis and its differential diagnosis. *Prog Surg Path*. 1989;10:11-25.
209. Cheung OY, Muhm JR, Helmers RA, et al. Surgical pathology of granulomatous interstitial pneumonia. *Ann Diagnostic Pathol*. 2003;7(2):127-138.
210. Churg A. Centrilobular fibrosis in fibrotic (chronic) hypersensitivity pneumonitis, usual interstitial pneumonia, and connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(12):1509-1516.
211. Ryerson CJ, Olsen SR, Carlsten C, et al. Fibrosing bronchiolitis evolving from infectious or inhalational acute bronchiolitis. A reversible lesion. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(9):1323-1327.
212. Fenton ME, Cockcroft DW, Wright JL, Churg A. Hypersensitivity pneumonitis as a cause of airway-centered interstitial fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(5):465-466.
213. Churg A, Myers J, Suarez T, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):62-68.
214. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):479-519.
215. Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(5 pt 1): 1004-1010.
216. Kotsiou OS, Gourgoulianis KI. A case report of mesalazine-induced lung injury: a reversible drug side effect. *Respir Med Case Rep*. 2019;27:100865.
217. Fernandez Perez ER. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(4):621-632.
218. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(4):880-884.
219. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1338-1347.
220. Boag AH, Colby TV, Fraire AE, et al. The pathology of interstitial lung disease in nylon flock workers. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(12): 1539-1545.

221. Travis WD, Borok Z, Roum JH, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(10):971-986.

222. Khoor A, Leslie KO, Tazelaar HD, Helmers RA, Colby TV. Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). *Am J Clin Pathol*. 2001;115(5):755-762.

223. Silbernagel E, Morresi-Hauf A, Reu S, et al. Airway-centered interstitial fibrosis—an under-recognized subtype of diffuse parenchymal lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2018;35(3):218-229.

224. de Souza RBC, Borges CTL, Capelozzi VL, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration*. 2009;77(4):389-397.

225. Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. *Mod Pathol*. 2002;15(11):1148-1153.

226. Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(7):948-954.

227. Churg A, Ryerson CJ. The many faces of hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2017;152(3):458-460.

228. Mikumo H, Yanagihara T, Hamada N, et al. An autopsy case of bird-related chronic hypersensitivity pneumonitis presenting with repeated acute exacerbation. *Respir Med Case Rep*. 2018;24:92-94.

229. Ochi J, Ohtani Y, Takemura T, et al. Histological variability and consequences in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2017;22(7):1350-1356.

230. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. an international working group perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1249-1254.