

Internamento por Pneumonite de Hipersensibilidade

Casuística do Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente

* GRAÇA PIRES, ** FERNANDA OLIVEIRA, *** MARIA JOÃO MARQUES GOMES

RESUMO

Os autores efectuaram uma revisão dos processos dos doentes internados com o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade num período de 10 anos, avaliando dados clínicos, epidemiológicos, gasométricos, radiológicos e funcionais respiratórios. Dos resultados salienta-se: predomínio do sexo feminino e elevado grupo etário, exposição a aves na totalidade dos doentes, fibrose na biópsia pulmonar em 7 indivíduos e evolução desfavorável em 8 doentes. Discutiram-se as dificuldades diagnósticas, a importância da exposição a um agente potencialmente sensibilizante, o interesse das precipitinas e o papel do afastamento da fonte alérgica.

PALAVRAS CHAVE: Pneumonites de Hipersensibilidade, revisão casuística, diagnóstico, precipitinas.

SUMMARY

HOSPITAL ADMISSION MOTIVATED BY HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS. A CASUISTIC STUDY OF PULMONARY DEPARTMENT OF PULIDO VALENTE HOSPITAL.

The authors performed a review of hospitalized patients with the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis for the last 10 years, appreciating clinical, epidemiological, gasometric, radiological and functional respiratory data. The most important results were:

preponderance of feminine sex and high aged, birds exposure in all the patients, pulmonary fibrosis in biopsy in 7 patients and unfavorable evolution in 8 patients. The authors discuss the difficulty of diagnosis, the importance of the exposure to a potentially sensitized agent, the interest of the precipitins and the role of removing the allergen factor.

KEY WORDS: Hypersensitivity pneumonitis, casuistic, diagnosis, precipitins.

INTRODUÇÃO

A **Pneumonite de Hipersensibilidade** é uma doença inflamatória do parênquima pulmonar que envolve a parede alveolar e as pequenas vias aéreas e, que está relacionada com a inalação repetida de várias poeiras orgânicas e outros agentes, por um indivíduo susceptível.^{1,2} Apresenta-se na forma clínica aguda, sub-aguda ou crónica, dependendo da natureza e do tamanho da substância inalada, da quantidade, duração e intensidade da exposição, bem como da susceptibilidade e reactividade imunológica individual.³

O quadro clínico mais frequente é o pulmão do criador de aves, relacionado com a exposição a pombos, galinhas, patos, canários, periquitos e outras aves. Os grupos profissionais de maior risco são os criadores de aves, incluindo os columbófilos, em que a exposição é, de uma maneira geral, permanente e intensa. Estudos efectuados em Portugal, mostraram prevalências de pneumonite de hipersensibilidade, em criadores de pombos, variáveis de 2 a 5%.^{4,5,6}

A suberose, relacionada com a exposição ocupacional ao *penicillium frequentans* - fungo que coloniza a cortiça manufacturada - surge com alguma frequência em Portugal, associada à indústria da cortiça. Existem poucos estudos epidemiológicos sobre esta patologia, não estan-

Hospital de Pulido Valente - Serviço de Pneumologia 4

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

** Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente

*** Directora do Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente

do a sua incidência bem definida. Apontam-se valores de 15 a 19% de indivíduos com suberose em fábricas de manufactura de cortiça, sendo muitos casos formas subclínicas.^{7,8,9}

O pulmão do fazendeiro, causado pela inalação de *actinomicetes termofílicos*, presente no feno armazenado em celeiros, não é frequente no nosso país, devido às condições de temperatura e humidade existentes. Pouco frequentes também, são os quadros relacionados com os sistemas de aquecimento e humidificação, bem como os relacionados com fármacos.

O diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade deve ser considerado em doentes com história de exposição a proteínas orgânicas, que se apresentam com dispneia de esforço, tosse não produtiva e cianose, associados ou não com febre e outros sintomas sistémicos e com padrão radiológico sugestivo - infiltrado reticulo-nodular. Esta patologia associa-se tipicamente a um padrão restritivo nas provas funcionais respiratórias, sendo a capacidade de difusão do monóxido de carbono o parâmetro fisiológico mais frequente e gravemente atingido, em todas as formas clínicas da doença. A hipoxémia, com ou sem hipocápnia, está presente, principalmente nas formas agudas; surge normalmente em repouso, sendo agravada pelo exercício. A demonstração de anticorpos precipitantes contra os alérgenos responsáveis (precipitinas), não implica necessariamente a existência de um quadro clínico de pneumonite de hipersensibilidade, mas apenas a exposição a esse antigénio.^{1,10} As precipitinas podem ser positivas em 40 a 50 % dos criadores de aves, enquanto que apenas 3 a 15% dos indivíduos expostos desenvolvem doença.^{1,2,10,11} Na indústria da cortiça, a positividade varia entre 16 e 32% do trabalhadores expostos.^{8,12} Por outro lado, os anticorpos precipitantes podem desaparecer com o afastamento, dificultando a identificação de formas crónicas e avançadas; resultados falsos negativos podem estar relacionados com a escolha inadequada dos alérgenos ou com a utilização de métodos pouco sensíveis e mal standardizados para a identificação dos anticorpos.^{1,12,13,14,15,16} O lavado bronco-alveolar (LBA), embora também não seja específico, é outro exame que pode contribuir para o diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares intersticiais, nomeadamente a sarcoidose e a fibrose pulmonar idiopática. Tipicamente, na pneumonite de hipersensibilidade encontramos linfocitose, com um predomínio de células T supressoras (CD₈) e diminuição da relação CD₄/CD₈; a sarcoidose está associada a um aumento das células T CD₄, com aumento da referida relação, e a fibrose pulmonar a um predomínio de neutrófilos no LBA.¹⁷ Uma taxa elevada de linfócitos "natural killer" (NK), ajuda a diferenciar uma pneumonite aguda, duma linfocitose alveolar residual

ou assintomática, uma vez que a linfocitose pode persistir em doentes assintomáticos após o afastamento, podendo ainda surgir em indivíduos expostos completamente assintomáticos.^{18,19,20}

A biópsia pulmonar, transbrônquica ou cirúrgica, revela um infiltrado intersticial constituído predominantemente por linfócitos e plasmócitos, mas também por macrófagos; podem surgir granulomas não caseificados e fibrose intersticial, em grau variável, consoante o estadió clínico da doença.

Nenhum dos exames referidos anteriormente é específico da pneumonite de hipersensibilidade, pelo que o diagnóstico desta patologia se baseia em elementos de natureza clínica, radiológica e funcional respiratória, suportados pela presença de precipitinas positivas para o agente envolvido. A melhoria do quadro após o afastamento, apoia fortemente o diagnóstico (quadro 1).^{1,16,21}

Quadro 1 - Critérios de diagnóstico das pneumonites de hipersensibilidade

- * História de exposição a um antigénio conhecido
- * Quadro clínico sugestivo
- * Melhoria do quadro após o afastamento do agente
- * Infiltrado pulmonar fino e difuso
- * Padrão restritivo nas provas funcionais respiratórias, com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono
- * Presença de precipitinas contra o agente responsável
- * Infiltrado pulmonar linfocitário, com ou sem granulomas não caseificados, com ou sem fibrose
- * Aumento das células no LBA, com predomínio de linfócitos

O tratamento consiste fundamentalmente na evicção do antigénio envolvido, o que nem sempre é fácil, principalmente quando envolve a actividade profissional do indivíduo, ou altera completamente o seu modo de vida. O uso de máscaras, a utilização de sistemas de filtração do ar e a alteração dos sistemas de aquecimento e arrefecimento, são algumas medidas que poderão diminuir a intensidade da exposição.^{2,3} A corticoterapia sistémica permite obter uma melhoria clínica e funcional mais rápida e evitar a progressão para a fibrose, não parecendo no entanto haver benefício no prognóstico a longo prazo.^{21,22,23,24}

OBJECTIVO

Pretendeu-se com este estudo, caracterizar os doentes internados com o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade, no Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente, durante um período de 10 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuada uma revisão dos processos dos doentes internados no Serviço desde 1986 a 1996 (10 anos), com o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade. Durante este período foram internados 15 doentes com este diagnóstico.

Avaliaram-se os seguintes parâmetros: idade, sexo, hábitos tabágicos, exposição a agentes sensibilizadores, manifestações clínicas, padrão radiológico, alterações gasométricas e funcionais respiratórias, presença de precipitinas, características do lavado bronco-alveolar (LBA) e da biópsia pulmonar, bem como terapêuticas efectuadas e evolução com a terapêutica e com o afastamento do agente responsável.

RESULTADOS

Os doentes internados eram predominantemente do sexo feminino, sendo a relação entre os dois sexos de 4 para 1. A idade mínima foi de 15 anos e a máxima de 71 anos, com uma média de 49 anos. Os doentes do sexo feminino apresentavam uma média de idades mais elevada do que os do sexo masculino: 49 e 17 anos respectivamente.

Apenas um doente era fumador e, a totalidade deles referia exposição a aves (fig. 1).

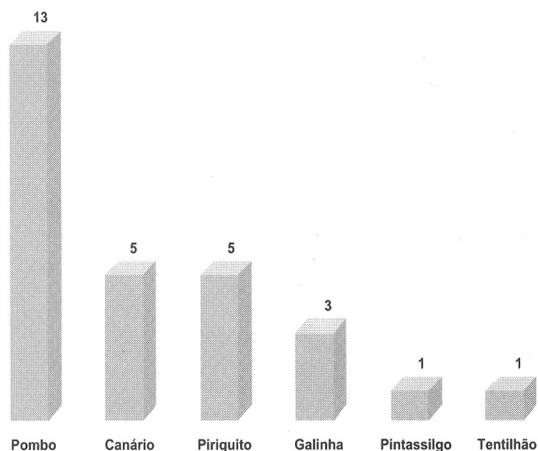


Figura 1 - Exposição a aves em 100% dos doentes

O tempo de evolução dos sintomas variou desde 1 mês a 3 anos, apresentando todos os doentes sintomas respiratórios agudos na altura do internamento e 10 deles sintomas sistémicos.

Na data do internamento 12 doentes apresentavam hipoxémia (4 com hipocápnia e 8 com normocápnia) e a

radiografia do tórax mostrava um infiltrado intersticial na sua totalidade. A tomografia axial computadorizada torácica efectuada revelou padrão em vidro despolido em 4 doentes, lesões sugestivas de fibrose pulmonar em 4 e adenopatias hilares em 2.

Funcionalmente, 10 doentes efectuaram pletismografia corporal, dos quais 8 apresentavam padrão restritivo e 1, padrão misto. A capacidade de difusão de monóxido de carbono, efectuada em 7 indivíduos, encontrava-se diminuída na sua totalidade.

A biópsia pulmonar foi efectuada em 12 doentes; permitiu excluir outras patologias e mostrou fibrose pulmonar em 7 doentes. No LBA efectuada em 9 doentes encontrou-se linfocitose em 7, padrão celular habitual mas com um predomínio de linfócitos CD₈ em 1 e eosinofilia também num doente. A relação CD₄/CD₈ foi efectuada apenas em 3 doentes, encontrando-se diminuída em 2 deles.

As precipitinas aviárias foram positivas em 10 doentes, na sua maioria para pombo, 4 doentes apresentavam precipitinas negativas e é desconhecido o resultado deste exame num doente (fig. 2).

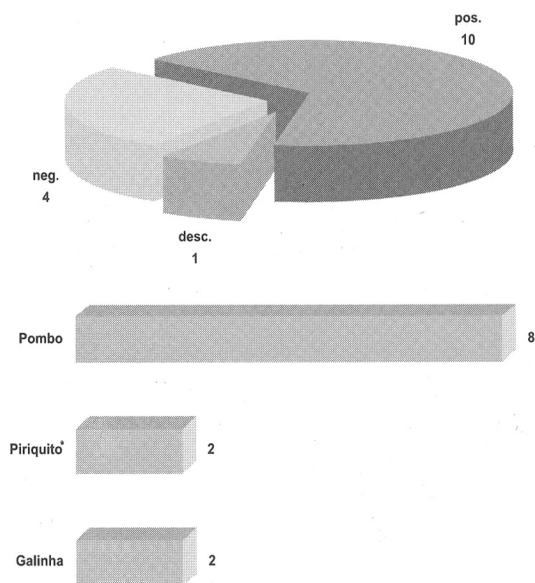


Figura 2 - Precipitinas positivas em 10 doentes, sendo o pombo a principal ave envolvida

A quase totalidade dos doentes efectuou terapêutica com corticóides sistémicos na fase aguda da doença, numa dose que variou entre 40 e 60 mg de prednisolona e por um período de tempo variável com a evolução.

Relativamente à evolução a longo prazo verificou-se que 5 doentes melhoraram na altura do internamento, permanecendo assintomáticos e sem alterações

Quadro II

Doente	Idade	Sexo	Exposição	Duração dos sintomas	Sintomas sistêmicos	Precipitinas	Padrão radiológico	Gasometria PO ₂ , PCO ₂ , respiratória	Função pulmonar	Difusão	Biópsia pulmonar	LBA linfócitos/CD4/CD8	Terapêutica com corticoides	Tempo de evolução	clínica	radiológica	Evolução gasométrica	funcional
1	42	F	pombo	3 meses	sim	pombo	infiltrado intersticial	N	N	restrição	↓	inconclusiva	não fez	10 anos	↑	=	N	=
2	30	F	pombo	2 meses	sim	pombo	infiltrado intersticial	↓	N	restrição	↓	inflamação inespecífica	50%	3 anos	↑	=	N	N
3	19	M	pombo	2 meses	sim	-	infiltrado intersticial	não fez	não fez	normal	não fez	fibrose	80%	2 meses	N	N	não fez	N
4	54	F	piriquito	6 meses	sim	piriquito	infiltrado intersticial	↓	↓	não fez	não fez	fibrose	38%	2 anos	↑	IR (OLD) -> faleceu	não fez	não fez
5	44	F	pombo	3 anos	não	pombo	infiltrado intersticial	↓	↓	restrição	↓	fibrose	21%	6 meses	↑	↑	não fez	não fez
6	27	F	piriquito, canário, galinha	2 anos	sim	galinha	infiltrado intersticial fibrose	N	N	restrição	↓	normal	70%	1 ano	↑	=	N	↑
7	62	F	pombo, piriquito galinha	1 ano	sim	pombo, piriquito galinha	infiltrado intersticial	↓	N	restrição	↓	inflamação inespecífica fibrose	não fez	8 anos	=	=	IRP (OLD)	=
8	60	F	pombo	?	?	?	infiltrado intersticial	↓	N	restrição	?	?	?	8 anos	=	=	=	=
9	71	F	pombo, piriquito galinha	1 ano	não	pombo	vidro despolido fibrose	↓	↓	não fez	não fez	fibrose	não fez	3 anos	=	=	IRP (OLD)	não fez
10	23	F	pombo	1 ano	não	-	infiltrado intersticial adenopatas hilares	↓	N	restrição	↓	inflamação inespecífica	68%	6 anos	N	N	N	N
11	61	F	pombo	1 mês	sim	pombo	infiltrado intersticial	↓	N	não fez	não fez	não fez	não fez	1 mês	↑	=	não fez	não fez
12	63	F	pombo	?	não	pombo	infiltrado intersticial fibrose	↓	N	não fez	não fez	fibrose	não fez	7 anos	?	IR (OLD) -> faleceu	não fez	não fez
13	49	F	pombo	1 mês	sim	pombo	infiltrado intersticial vidro despolido	↓	N	restrição	↓	inconclusiva	62%	9 meses		várias agudizações -> 3 internamentos	não fez	não fez
14	15	M	pombo, pintaçigo temilhão, canário	2 meses	sim	-	infiltrado intersticial vidro despolido adenopatas hilares	↓	↓	misto	não fez	infiltrado linfoplasmocitário	3%	4 meses	N	N	N	N
15	16	M	pombo, piriquito, canário	1 ano	sim	-	infiltrado intersticial vidro despolido fibrose	↓	N	restrição	não fez	infiltrado linfoplasmocitário fibrose	não conclusivo	4 meses	N	N	N	não fez

(N) normal
 (-) negativo
 (?) desconhecido
 (↓) diminuído
 (↑) melhoria
 (=) sem melhoria
 IR insuficiência respiratória
 IRP insuficiência respiratória parcial
 OLD oxigenoterapia de longa duração

gasométricas, radiológicas e funcionais respiratórias após um período variável de tempo. A evolução foi menos favorável em 8 doentes, 2 dos quais faleceram por insuficiência respiratória 2 e 7 anos após o diagnóstico; 6 doentes mantiveram sintomatologia clínica, hipoxemia ou alterações funcionais respiratórias, com restrição ou diminuição da capacidade de difusão; 2 deles apresentam insuficiência respiratória, encontrando-se em oxigenoterapia de longa duração. A evolução a longo prazo é desconhecida em 2 doentes, os quais no entanto apresentavam melhoria clínica 1 e 6 meses após a alta hospitalar.

No quadro II apresentam-se os aspectos mais revelantes dos 15 doentes estudados.

DISCUSSÃO

O diagnóstico da pneumonite de hipersensibilidade é fundamentalmente clínico, apoiado por alterações radiológicas, gasométricas e funcionais respiratórias, num doente com exposição a um determinado agente e, em que após o afastamento se verifica melhoria do quadro clínico. Todos os doentes estudados apresentavam sintomas respiratórios agudos na altura do internamento e alterações radiológicas (radiografia e/ou tomografia axial computadorizada) compatíveis com uma doença do interstício pulmonar. Estes critérios, juntamente com a história de exposição a aves presente na totalidade dos doentes e a existência de precipitinas positivas na maioria deles, são fundamentais para o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade.^{1,16}

Os resultados negativos encontrados para as precipitinas podem dever-se à sua pesquisa numa fase da doença em que estas já são negativas devido ao afastamento do agente sensibilizador, a dificuldades relacionadas com a técnica ou, por outro lado, à escolha inadequada dos alergenos,^{1,12} o que poderá ter acontecido com o doente que referia exposição ao pintassilgo e ao tentilhão, cuja pesquisa de anticorpos não foi efectuada, por não haver alergeno disponível.

A exclusão de doenças do interstício pulmonar como a sarcoidose ou a fibrose pulmonar idiopática, que podem ter manifestações clínicas semelhantes à pneumonite de hipersensibilidade, poderá explicar o número elevado de biópsias pulmonares efectuadas.^{1,3,13} Dois doentes, com precipitinas negativas, apresentavam adenopatias hilares, situação frequente na sarcoidose. Nestes doentes, a biópsia pulmonar e a evolução clínica favorável com o afastamento das aves, permitiu excluir este diagnóstico.

O predomínio dos quadros de pneumonite de hipersensibilidade em indivíduos não fumadores é referido pela maioria dos autores^{1,25} e a exposição a

aves domésticas poderá ser uma explicação para o número elevado de doentes do sexo feminino.

Classicamente, os quadros de pneumonite de hipersensibilidade têm um excelente prognóstico, se for feita a evicção do agente responsável e, se na altura do diagnóstico não existirem ainda lesões pulmonares irreversíveis.^{1,2,26,27} A idade elevada poderá também influenciar negativamente o prognóstico.²³ A evolução desfavorável de alguns dos nossos doentes, relaciona-se provavelmente com o seu elevado grupo etário e com a existência de uma longa história de exposição a aves, provavelmente sem clínica, sendo o diagnóstico efectuado numa fase tardia da evolução da doença, quando já existem lesões pulmonares irreversíveis. A biópsia pulmonar revelou a existência de lesões de fibrose em 7 doentes, incluindo os 2 que faleceram e os 2 que entraram em insuficiência respiratória. A manutenção da exposição às proteínas aviárias, poderá ter sido um outro factor de mau prognóstico. Existe no entanto um estudo longitudinal efectuado por Bourke e col.²⁸ em que foram seguidos durante 10 anos 24 doentes com pneumonite de hipersensibilidade relacionada com exposição a pombos, em que se verificou melhoria do quadro clínico, apesar de os indivíduos manterem a exposição. Provavelmente estes doentes diminuíram o tempo de contacto com os pombos ou iniciaram o uso de máscaras, alterando assim o curso da sua doença. Resultados sobreponíveis foram referidos por outros autores, relativamente a quadros clínicos de pulmão do fazendeiro.²⁴

Contrariamente, alguns estudos têm revelado manutenção do quadro clínico e das alterações funcionais respiratórias, em doentes com pulmão do criador de aves que fizeram evicção das mesmas. Estes resultados, poderão estar relacionados com a manutenção involuntária da exposição através do meio ambiente, a permanência dos antígenos em suspensão no domicílio ou eventualmente a evolução das lesões pulmonares, mesmo na ausência do agente agressor.^{23,29,30}

A corticoterapia é a única medida farmacológica disponível. Embora seja discutível o seu valor no prognóstico a longo prazo destas situações, nomeadamente evitando a progressão para fibrose, permite uma melhoria clínica e funcional mais rápidas, sendo recomendada predominantemente nas situações mais graves ou quando a evicção não é possível.^{1,3,21,22,23,24} A duração da terapêutica deverá ser variável com a resposta clínica e funcional do doente.

A evolução pouco favorável de alguns doentes, apesar da terapêutica com corticosteróides, reforça a importância do diagnóstico precoce e da evicção da re-exposição, no controle das situações de pneumonite de hipersensibilidade e na melhoria do prognóstico a longo prazo.

BIBLIOGRAFIA

1. **Richerson HB.** Hypersensitivity Pneumonitis. in Organic Dusts: Exposure, Effects and Prevention. Editores: **Rylander R, Jacobs RR.** 1994; 139-160.
2. **Zacharisen MC, Fink JN.** Hypersensitivity Pneumonitis. in Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. Editores: **Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG** et al. 3rd ed. 1996; cap 39: 559-65.
3. **Fink JN.** Hypersensitivity Pneumonitis. in Allergy, Principles and Practice. Editores: **Middleton E, Reed CE, Ellis EF** et al. 4th ed. 1993; cap 54: 1415-31.
4. **Moniz D.** Doença dos Criadores de Aves. In Abordagem Clínica das Doenças Pulmonares Profissionais (Monografia do Serviço de Doenças Pulmonares do Hospital de Santa Maria). Editor: **Teles de Araújo A.** Lisboa, 1988: 79-86.
5. **Sá HC, Taveira N, Delgado L** et al. Doença dos criadores de pombos - estudo numa população de risco. *Arq Soc Port Pat Respir.* 1987; IV(1): 37-42.
6. **Segorbe Luís A.** Estudo da repercussão respiratória em criadores de pombos. *Via Pneumol.* 1991; IV(2): 129-145.
7. **Correia I.** Suberose. in Abordagem Clínica das Doenças Pulmonares Profissionais (Monografia do Serviço de Doenças Pulmonares do Hospital de Santa Maria). Editor: **Teles de Araújo A.** Lisboa, 1988: 87-96.
8. **Ávila R, Lucas JMG, Teles de Araújo A** et al. Estudo epidemiológico da doença respiratória dos trabalhadores da indústria da cortiça. *O Médico.* 1973; 1146: 257-268.
9. **Ávila R.** Suberose - História e Etiopatogenia. in Suberose - Situação Actual. *Rev Port Pneumol.* 1996; II (6): 11-21.
10. **Cormier Y, Laviolette M.** Alvéolite allergique extrinsèque. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie.* 1996; 6-0339-E-30: 1-6.
11. **Rodríguez de Castro F, Carrillo T, Castillo R** et al. Relationships between characteristics of exposure to pigeon antigens. Clinical manifestations and humoral immune response. *Chest.* 1993; 103: 1059-63.
12. **Delgado L, Winck JC, Sapage JM** et al. Anticorpos IgG para o *Penicillium frequentans* na doença respiratória dos trabalhadores da indústria da cortiça (suberose). Aplicação de um novo método de doseamento fluoro-enzimo-imunológico na sua quantificação. *Rev Port Imunoalergol.* 1996; 4: 11-22.
13. **Hunninghake GW, Richerson HB.** Hypersensitivity Pneumonitis and Eosinophilic Pneumonias. in Harrison's, Principles of Internal Medicine. Editores: **Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD** et al. 13th ed. 1994; cap 218: 1173-6.
14. **Reynaud C, Slosman DO, Polla BS.** Precipitins in bird breeder's disease: how useful are they? *Eur Respir J.* 1990; 3: 1155-61.
15. **Delgado L.** Imunologia da Suberose. in Suberose - Situação Actual. *Rev Port Pneumol.* 1996; II (6): 23-40.
16. **Schuyler M, Cormier Y.** The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 1997; 111:534-6.
17. **Keller RH, Swartz S, Schleuter DP,** et al. Immunoregulation in hypersensitivity pneumonitis: phenotypic and functional studies of bronchoalveolar lavage lymphocytes. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130: 766-71.
18. **Denis M, Bedard M, Laviolette M** et al. A study of monokine release and natural killer activity in the bronchoalveolar lavage of subjects with Farmer's lung. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 934-9.
19. **Trentin L, Marcer G, Chilosi M** et al. Longitudinal study of alveolitis in hypersensitivity pneumonitis patients: an immunologic evaluation. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 577-85.
20. **Cormier Y, Bélanger J, Laviolette M.** Persistent bronchoalveolar lymphocytosis in asymptomatic farmers. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 843-7.
21. Pneumonites de Hipersensibilidade. in Pneumologia Fundamental. Editor: **Robalo Cordeiro AJA.** Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 1995: 480-9.
22. **Kokkarinem IJ, Tukiainem HO, Terho EO.** Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 3-5.
23. **Allen DH, Williams GV, Woolcock AJ.** Bird breeder's hypersensitivity pneumonitis: progress studies of lung function after cessation of exposure to the provoking antigen. *Am Rev Respir Dis.* 1976; 114: 555-66.
24. **Rose C, King TE.** Controversies in hypersensitivity pneumonitis (editorial). *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 1-2.
25. **Warren CP.** Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers. *Thorax.* 1977; 32: 567-9.
26. **Grammer LC, Roberts M, Lerner C** et al. Clinical and serologic follow-up of four children and five adults with bird-fancier's lung. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 655-60.
27. **Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M** et al. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD₄⁺ but not CD₈⁺ cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest.* 1993; 104: 38-43.
28. **Bourke SJ, Banham SW, Carter R** et al. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax.* 1989; 44: 415-8.
29. **Craig TJ, Hershey J, Engler RJM** et al. Bird antigen persistence in the home environment after removal of the bird. *Annals of Allergy.* 1992; 69: 510-2.
30. **Yoshizawa Y, Miyake S, Sumi Y** et al. A follow-up study of pulmonary function tests, bronchoalveolar lavage cells, and humoral and cellular immunity in bird fancier's lung. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 122-9.