

Pneumonites de Hipersensibilidade

JOSEFINA RODRIGUES * - J.P. MOREIRA DA SILVA ** - JOSÉ LUÍS DELGADO *** - M.^a GRAÇA CASTEL-BRANCO****

- Porto - Portugal

RESUMO

A Pneumonite de Hipersensibilidade (alveolite alérgica extrínseca) é uma doença inflamatória do parênquima pulmonar mediada por mecanismos Imunológicos, que pode resultar da inalação repetida dum grande variedade de agentes etiológicos, incluindo poeiras orgânicas e substâncias químicas simples. Os autores revêm os agentes etiológicos, formas de apresentação clínica, achados radiológicos e a contribuição do lavado broncoalveolar (LBA) para o diagnóstico desta patologia e outras doenças granulomatosas do pulmão. Os mecanismos patogénicos que contribuem para a evolução fibrótica também são discutidos.

PALAVRAS-CHAVE: Pneumonite de Hipersensibilidade, lavado broncoalveolar, mecanismos etiopatogénicos, fibrose pulmonar.

SUMMARY

Hypersensitivity Pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) is an immunologically induced inflammation of the lung parenchyma resulting from the repeated inhalation of a variety of etiologic agents, including organic dusts and simple chemicals. The authors review the etiologic agents, forms of presentation, clinical, radiological findings, and the contribution of bronchoalveolar lavage (BAL) studies to diagnosis of this and others granulomatous pulmonary diseases. Pathogenic mechanisms that can contribute to pulmonary fibrosis are also discussed.

KEY-WORDS: *Hypersensitivity pneumonitis, bronchoalveolar lavage (BAL), etiopathogenic mechanisms, pulmonary fibrosis.*

INTRODUÇÃO

A Pneumonite de hipersensibilidade (PH) ou alveolite alérgica extrínseca (AAE), é uma doença pulmonar de feição granulomatosa, que resulta da exposição recorrente e sensibilização a partículas orgânicas inaladas.^{1,2}

Uma grande variedade de poeiras orgânicas, podem induzir doença pulmonar envolvendo o interstício pulmonar, os alvéolos e também as vias respiratórias médias e terminais, com um processo inflamatório de predomínio mononuclear que, frequentemente, se organiza em granulomas e evolui para a fibrose. Os termos de PH e AAE, são usadas numa forma geral, para descrever um síndrome que pode ocorrer sob várias formas clínicas, dependendo da duração e intensidade da exposição, da natureza da partícula inalada e da resposta imunológica do doente. Ramazzini, em 1713, fez as primeiras descrições de uma doença pulmonar em tudo semelhante à PH tal como é hoje conhecida, descrevendo-a como uma doença ocupacional em indivíduos que trabalhavam com cereais mal secos. No século XX, em 1932, Campbell descreve pela primeira vez o pulmão de fazendeiro, patologia que se tornou o exemplo clássico de PH. Em 1958, Dikie e Rankin, e em 1964 Emanuel e cols., alargam os estudos naquela doença e descrevem as alterações patológicas ocorridas no pulmão daqueles doentes. A bagasse foi estudada por Buechner e cols. em 1958, e Salvagio e cols., em 1966, que demonstraram tratar-se de uma doença em tudo semelhante ao pulmão de fazendeiro.^{3,4,5,6,7,9,10,11,12}

O pulmão dos trabalhadores de cogumelos, foi descrito por Bringham e cols. em 1959, que provaram, ser a doença causada, pela inalação de compostos contaminados por actinomicetos termofílicos. Plessner e cols., descreve pela primeira vez, em 1960, a doença em trabalhadores que contactam com patos e perus, e Pearsal, em 1960, em criadores de periquitos.^{13,14,15} São as primeiras ligações da doença a antigénios de aves. Em 1965, Reed descreve a doença em criadores de pombos, e mais tarde, em indivíduos expostos a outras

* Interna Complementar de Imunoalergologia.

** Médico Graduado em Assistente Hospitalar de Imunoalergologia.

*** Assistente de Imunologia da Faculdade de Medicina do Porto. Médico Graduado em Assistente Hospitalar de Imunoalergologia.

**** Assistente Hospitalar Graduada em Chefe de Serviço. Unidade de Imunoalergologia do Hospital de S. João.

aves. Progressivamente foram descritos mais agentes responsáveis por este tipo de doença. É o caso da suberose em Portugal, descrita por Thomé Villar, em trabalhadores da indústria da cortiça e atribuída ao *Penicillium Frequentans*, e da secoiose, na indústria do cedro vermelho, por Cohen em 1967. Nos anos 70, um síndrome semelhante ao pulmão de fazendeiro, foi descrito em indivíduos expostos a sistemas de ar condicionado, provavelmente contaminados com fungos, actinomicetos e protozoários.^{16, 17, 18, 19, 20, 21} Recentemente começa-se também a incluir neste grupo, a indústria de químicos em que se manuseiam químicos voláteis como o anidrido ftálico e os diisocianatos.^{22, 23} O pó da madeira, quando tratado industrialmente, também pode provocar doença deste tipo.^{17, 18}

No Japão, têm surgido casos de PH, desencadeadas por contaminação em casas desabitadas durante algum tempo (por ex: férias), por *Trichosporum Cutaneum*.^{24, 25}

De um modo geral os antigénios capazes de provocarem a doença são de natureza orgânica: actinomicetos termofílicos, fungos (alternária, aspergillus, penicillium) proteínas séricas (aves), mas também de natureza química (anidridos) ou ainda outros mal definidos (pó de café).

As profissões e indústrias com mais casos de PH, são aquelas em que há manuseamento de materiais contaminados com actinomicetos termofílicos. Assim, lavradores trabalhadores de cana de açúcar trabalhadores da indústria de cogumelos ou indivíduos expostos a sistemas de ventilação forçada contaminada com aqueles organismos são os mais afectados por aquela doença. Embora a maioria dos casos surja no exercício duma profissão, pode desenvolver-se associada a determinado passatempo como criação de pombos, perus, periquitos, etc.^{2, 8, 9, 11, 13, 26, 27, 29}

PREVALÊNCIA

Os estudos até hoje efectuados, não permitem determinar a frequência do aparecimento de sintomas, após exposição. Num estudo realizado nas Ilhas Britânicas, conclui-se, que 7% dos agricultores expostos, podem ter um episódio de PH. Em escritórios, com sistemas de ar condicionado contaminados, a incidência encontrada, foi de 15%. Em 1972 Fink, encontra uma frequência de doença de 6-21% de criadores de pombos expostos, enquanto no nosso país, a prevalência é de 4-5%.^{27, 29, 30, 31, 32}

R. Ávila e cols., encontraram uma prevalência de suberose de 14-19%, enquanto num outro estudo

executado em fábricas de cortiça do distrito de Aveiro, a prevalência encontrada, variou conforme as condições laborais, sendo de 17%, numa secção em que o processamento da cortiça era mais artesanal, e de 9%, na zona com equipamento mais moderno e maior separação dos materiais.^{33, 34, 35, 36, 37}

Embora a maioria dos indivíduos que desenvolvem doença, sejam adultos, a PH tem sido também descrita em crianças, apresentando neste grupo etário, dificuldades diagnósticas particulares.^{38, 39, 40}

ETIOPATOGENIA DA DOENÇA

Vários mecanismos imunológicos parecem ter importância na patogénese das PH, embora não seja claro, a forma como esses vários mecanismos interactivam para originar doença. O desenvolvimento da doença em apenas alguns indivíduos expostos ao antigénio, aponta para uma importante predisposição genética, ainda não caracterizada.

A maioria dos estudos realizados para esclarecimento deste ponto, tem sido efectuada em doentes com pulmão de fazendeiro e de criadores de pombos, ou em modelos animais. Destes, o coelho é mais vezes utilizado, uma vez que este animal desenvolve e resolve a reacção inflamatória, após provocação, em 4-6 semanas. Isto sugere que esta espécie representa um modelo animal, de resposta normal a poeiras sensibilizantes inaladas. A reacção de hipersensibilidade mediada por IgE não parece ter importância na patogénese da PH. Os níveis de IgE são habitualmente normais nestes doentes, e, apesar de poder haver reacções de broncospasma (simulando asma), em cerca de 10% de indivíduos após testes de provocação, pensa-se que possam ocorrer, não pela presença de IgE, mas sub-classes de IgG ("short term sensitizing antibodies").^{41, 42, 43}

A presença no sangue de indivíduos expostos de anticorpos específicos (precipitinas), quer em doentes, quer em assintomáticos, sugere a participação de outros mecanismos humorais.^{44, 45}

A hipótese do envolvimento de imunocomplexos, é sugerida pelo achado nestes doentes, de anticorpos precipitantes para o antigénio em causa, pela evidência de reacção tipo Arthus após teste cutâneo, (onde foi possível demonstrar a presença de antigénio, anticorpo e até de fracções do complemento), e pelo aparecimento de reacção respiratória, após a provocação inalatória, com um tempo de latência idêntico ao da reacção tipo Arthus (4-8h). Estes factos são reforçados pela observação de fracções do complemento, em estudos de imunofluorescência indirecta, em biópsias pulmonares.^{46, 47, 48}

Outros dados contrariam esta hipótese. Assim, níveis semelhantes de anticorpos específicos, são encontrados em indivíduos igualmente expostos, mas assintomáticos, e os níveis de complemento sérico, encontram-se em valores normais ou ligeiramente aumentados, mesmo nos episódios agudos.^{47, 48, 49} Se as lesões pulmonares fossem da responsabilidade de imunocomplexos, estes deveriam originar naquele órgão, fenómenos de vasculite, de um modo semelhante ao que acontece noutras patologias. No entanto, numa revisão de 60 biópsias de pulmão de fazendeiro Reyes e cols., não encontraram evidência daquele fenómeno. T. Chose e cols., tentam explicar esse facto, sugerindo que, provavelmente, as biópsias teriam sido realizadas numa fase tardia, em relação ao aparecimento da vasculite.^{50, 51} Os complexos antigénio/anticorpo também ainda não foram claramente demonstrados em lavados broncoalveolares, nem no sangue de doentes com PH.

A patogénese das respostas inflamatórias na PH, permanece pouco clara, mas envolve provavelmente imunocomplexos e imunidade mediada por células. Com base em vários trabalhos os achados mais frequentemente encontrados em biópsias, são o infiltrado intersticial e alveolar de macrófagos e linfócitos, acompanhados muitas vezes de resposta granulomatosa. O envolvimento celular é suportado, pelo facto dos linfócitos periféricos de indivíduos sintomáticos, responderem a testes "in vitro", com libertação de linfocinas e blastogénese induzida pelo antigénio, enquanto os linfócitos de indivíduos assintomáticos, apresentam menos vezes aquelas reacções.^{50, 52, 53-59, 60, 61}

Enzimas proteolíticas capazes de activar o complemento e o sistema da calicreína, e outros activadores do complemento não proteolíticos, encontrados nas paredes das bactérias, endotoxinas, precipitinas não específicas e libertadores de histamina, podem também estar implicados na patogenia.

É muito provável que múltiplos mecanismos estejam envolvidos na génese da doença, podendo incluir a activação do complemento pela via alterna, com libertação C₃b e factores quimiotácticos de activação dos macrófagos, através de factores do complemento. O próprio antigénio e os complexos antigénio-anticorpo, estimulam o macrófago, e a libertação de linfocinas de células T específicas, sensibilizadas, poderiam por um lado, estimular macrófagos e/ou participar na formação de granulomas. A inalação contínua do antigénio, poderá assim, contribuir para a progressão da doença, através da libertação de mediadores lesivos para o pulmão, ou através da indução de granulomas e fibrose.

O início da PH pode ser agudo ou insidioso, apresentando o doente, habitualmente, com um de três tipos de resposta clínica. A mais típica e melhor conhecida, é a *forma aguda* que mimetiza uma infecção vírica ou bacteriana aguda, e que, normalmente, se segue a uma exposição intermitente ao antigénio causal. Os sintomas iniciam-se abruptamente, 4 a 6 horas após a exposição, com arrepios, mal estar, febre (38-40°C) tosse seca e dispneia, que podem persistir cerca de 18 horas. A fadigabilidade, pode manter-se por várias semanas. Esta resposta retardada, impede muitas vezes, que se relacione a exposição com a ocorrência dos sintomas. Nos doentes asmáticos, a resposta pode ser dupla, com uma reacção asmatiforme imediata e uma resposta tardia igual à descrita anteriormente. Estes sintomas, terminam espontaneamente após 12 a 24 horas, se não houver reexposição. O exame físico revela hipertermia, taquipneia, taquicardia e crepitações basais bilaterais, no fim da inspiração, que podem persistir por semanas ou meses. Sibilos e expiração prolongada, podem também ser audíveis, especialmente em doentes asmáticos. Com a repetição dos episódios agudos, a anorexia pode acompanhar-se de perda de peso.^{16, 26, 62, 63, 64}

A *forma sub-aguda* de PH desenvolve-se mais insidiosamente e resulta, habitualmente, de exposição menos intensa mas mais continuada. Estes doentes apresentam-se com características clínicas de uma bronquite crónica progressiva. Arrepios e febre podem aparecer, mas no entanto a dispneia, tosse produtiva com expectoração mucopurulenta, fadigabilidade fácil, anorexia e perda de peso, são os sintomas mais comuns. Nestes doentes, um episódio agudo é raro, a menos que haja uma exposição relativamente intensa.^{62, 65}

Exposição intensa mas recorrente, ou menos intensa mas continuada, pode levar à *forma crónica* da doença, com desenvolvimento gradual de insuficiência respiratória e alterações irreversíveis. Os sintomas são predominantemente respiratórios, com degradação progressiva de todas as funções pulmonares. Estes sintomas, aparecem normalmente associados à anorexia, perda de peso e expectoração mucopurulenta. Episódios agudos raramente ocorrem.⁶²

A evolução clínica de PH, depende em parte da intensidade e duração da exposição. Nos indivíduos sensibilizados, uma exposição curta, ainda que não muito intensa, pode levar a uma reacção aguda, com resolução dos sintomas. Se a exposição for repetida e de pequena intensidade, pode conduzir à incapacidade respiratória, com alterações irreversíveis, como frequentemente acontece no pulmão do fazendeiro.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Na forma aguda podemos observar leucocitose (>25000), particularmente nos picos febris, sendo rara a eosinofilia. Os níveis de IgG e IgA, estão elevados na maioria das vezes, podendo o factor Reumatoide, ser positivo, em alguns doentes, mas negativando após afastamento prolongado.

Rx pulmonar pode ser normal, mas habitualmente surgem dois padrões característicos: O primeiro, caracteriza-se por nodulação difusa e pequena, de tamanho variável e de limites pouco definidos, quando comparado com os das pneumoconioses. O segundo, é um padrão difuso, com infiltrados hipotransparentes, associados ou não, à nodulação descrita anteriormente. Estes padrões são sugestivos de PH, se associados a uma história de exposição, pois não são específicos desta doença, e são geralmente reversíveis com o afastamento, ou com a corticoterapia. Na fase sub-aguda, o Rx pulmonar, já pode mostrar nodulação e fibrose intersticial difusa. O Rx da fase fibrótica, mostra uma tendência para os elementos lineares, aparecendo um menor envolvimento da área periférica. Chama-se *pulmão em favo de mel*, à existência de espaços císticos irregulares, com paredes pouco espessadas nos campos pulmonares provavelmente não representando doença activa granulomatosa; no entanto, nesta fase, um cintilograma por galium, pode ser útil para o esclarecimento da existência ou não, de actividade da doença. Podemos encontrar um número variável de anomalias da função respiratória, sendo a mais comum, a diminuição da CPF (Capacidade pulmonar forçada) e do VEMS (Volume Expiratório Máximo no primeiro Segundo), mantendo-se normal a sua relação (VEMS/CPF), e com DEMI (Debito Expiratório Máximo Instantâneo) normal ou ligeiramente diminuído. O envolvimento das pequenas vias aéreas, pode ser demonstrado, pelo uso de curvas de velocidade/volume ou de "closing volume".⁶⁶

Esta alteração das pequenas vias aéreas e dos espaços alveolares, concorre para uma distribuição pouco uniforme da ventilação, com distúrbios da relação ventilação/perfusão, de que resultam hipoxémia e alterações na capacidade de difusão.

Num número significativo de doentes com PH, ou com outros processos granulomatosos, pode ser demonstrada hiperreactividade brônquica, com a provocação inespecífica pela metacolina. O mecanismo não é claro, mas pensa-se que os mediadores da resposta inflamatória, podem potenciar a resposta reflexa colinérgica, ou danificar os receptores irritativos.⁶⁷

Foi demonstrado em provocações antigénicas controladas, que originam uma resposta dupla, com

reação asmátiforme imediata, demonstrada por sibilância expiratória e diminuição dos débitos expiratórios, e resposta tardia 4 a 6 horas, após a exposição; a primeira, é resolvida com broncodilatadores, enquanto a segunda, só é bloqueada com corticoterapia prévia. O cromoglicato dissódico, bloqueia ambas as respostas. Estes achados, apontam para a intervenção de mecanismos diferentes, nestes dois tipos de resposta ao mesmo estímulo antigénico.⁶⁸

Em doentes com formas crónicas, podem observar-se anomalias já irreversíveis. As alterações mais marcadas, foram encontradas em doentes, pertencendo ao grupo dos criadores de pombos e pulmão do fazendeiro. Assim, após um período de exposições repetidas e inflamação persistente, a fibrose intersticial difusa, instala-se. Os septos intersticiais ficam espessados por deposição de tecido conjuntivo e algumas células inflamatórias residuais. Os espaços alveolares tornam-se mais largos, e as paredes mais espessadas, pela fibrose e hiperplasia das células alveolares. A fibrose pulmonar é por isso, a característica predominante, ocorrendo com redução de todos os volumes pulmonares, principalmente nos grupos descritos e nos indivíduos expostos a aparelhos de ar condicionado, contaminado. A obstrução é predominantemente das pequenas vias aéreas, sendo baixa a capacidade de difusão, mas persistindo a hipoxémia, tanto em repouso como após o exercício.^{62, 66, 69}

É característico, encontrar anticorpos precipitantes para o antigénio em causa. Os anticorpos precipitantes pertencem à classe IgG, mas podem detectar-se anticorpos de classe IgA e IgM, por técnicas imunoenzimáticas.⁴²

As *biopsias pulmonares transbrônquicas*, mostram infiltrado inflamatório de predomínio mononuclear, principalmente de linfócitos e também de células multinucleadas gigantes, em brônquios terminais e respiratórios, assim como nas paredes broncoalveolares. Aparecem macrófagos vacuolados, nos espaços alveolares, e pequenos granulomas, organizados no interstício.

Nos *lavados broncoalveolares (BAL)* tem sido descrita por alguns autores, inflamação aguda com infiltrado neutrofilico, confirmando observações iniciais de Bernardo e cols.^{51, 70-72} Nas fases iniciais, há também aumento do número de mastócitos, no lavado broncoalveolar, embora não haja aumento da incidência de atopia.^{74, 75} Em modelos animais, (coelhos), é possível distinguir duas fases: a primeira, com infiltrado neutrofilico predominante, que ocorre 4-6h após provocação; e a segunda, com infiltrado mononuclear, podendo evoluir para granuloma intersticial e fibrose.

Fournier e cols., em 1985, observaram no LBA de 10 doentes com PH, (9 com doença de criadores de aves e um, com pulmão de fazendeiro), efectuado nas primeiras 24h após provocação, uma alveolite neutrofilica. Os LBA realizados 8 dias após a provocação, eram idênticos em contagem celular, aos realizados imediatamente antes da provocação, (com predomínio mononuclear particularmente de linfócitos). Concluíram que a alveolite neutrofilica é transitória, coincide com os sintomas da fase aguda e está de acordo com resultados experimentais, obtidos em ratinhos.^{72,73} Esta alveolite neutrofilica (polimorfonuclear aguda) é progressivamente substituída por um infiltrado mononuclear às 48-96h após a exposição, sugerindo que nas fases iniciais da alveolite alérgica extrínseca, pudesse haver intervenção de imunidade humoral e/ou activação do complemento com recrutamento de neutrófilos. Outros estudos,^{52, 76-79} usando LBA de indivíduos com doença pulmonar difusa, têm tentado caracterizar as alterações a nível celular na PH, e até diferenciá-las, das que ocorrem noutras doenças, (sarcoidose), avaliando as alterações celulares ao longo do tempo. Costabel e cols.,⁷⁶ estudaram oito doentes com PH não tratados, e onze com sarcoidose, e verificaram que a proporção de linfócitos no LBA, era elevada em ambas as doenças, no entanto, na PH, havia predomínio de células CD8 (em indivíduos recentemente expostos), com uma relação CD4/CD8 diminuída. Quando repetem o BAL, 5 dias após exposição, aquela relação inverte-se e passam a predominar as células CD4. Nesta fase, pode tornar-se difícil o diagnóstico diferencial com a sarcoidose, onde há predomínio celular CD4, com uma relação CD4/CD8 aumentada, o que está de acordo com os resultados obtidos por outros autores.⁷⁸ Existem também alterações no LBA, de indivíduos expostos, mas assintomáticos, com aumento do número total de células e predomínio de CD8.^{52, 79-81} A relação CD4/CD8 diminuída, encontrada nos lavados, existia também no sangue periférico, embora numa forma menos marcada, o que não acontece na sarcoidose. A diferença na relação CD4/CD8 encontrada na PH e Sarcoidose, leva a concluir, que apesar de se tratar em ambos os casos, de doenças granulomatosas, elas podem ter mecanismos imunológicos diferentes. Os dados encontrados na literatura, referentes ao predomínio linfocitário T em LBA, é controverso; enquanto Campbell e outros, demonstraram diminuição progressiva de CD8 com aumento relativo de CD4 dias após a exposição, outros autores afirmam, que a maioria dos linfócitos nos LBA de PH crónica, são CD8, sendo a relação CD4/CD8 em indivíduos doentes e expostos assintomáticos, menor que 1.⁵² Esta relação está

diminuída, quando comparada com controles não fumadores, que é de 1,8. Na sarcoidose, a relação é dupla dos controles, e cinco vezes superior à observada na PH. É surpreendente, encontrar nos indivíduos assintomáticos, as mesmas alterações celulares observadas em doentes a nível do LBA, não se sabendo até ao momento, porque razão os assintomáticos não desenvolvem doença, apesar de apresentarem aquelas alterações nos lavados, e também níveis elevados, de precipitinas específicas.

Quando se comparou um grupo de doentes, que interrompeu a exposição, com outro, em que esta se mantém, e que inicialmente, não apresentavam diferenças significativas na relação CD4/CD8 na primeira avaliação, observou-se uma diferença significativa ao longo dos meses. No primeiro grupo, havia uma diminuição progressiva de CD8, e portanto aumento da relação CD4/CD8, enquanto no segundo grupo isso não acontece. Assim, apesar da relação ser baixa no início da avaliação, aproxima-se do normal dos indivíduos afastados por volta do 6.^º ao 12.^º mês, o que foi confirmado por Leblanc, quando estudou doentes sem exposição há dois anos. Existem outras células, além dos linfócitos, que podem estar aumentadas no LBA dos doentes com PH. Assim, L. Trentin, em relação aos macrófagos, diz haver uma baixa relativa e persistente destas células, quer em doentes expostos, ou não. Dos estudos citados conclui-se, que a alveolite linfocítica, é uma característica da PH, e a sua intensidade, pode ser modulada pela exposição aos antigénios em causa. A linfocitose do LBA, pode não constituir sinal de doença activa, e não permite prever a evolução desta, ao contrário do que foi sugerido para a sarcoidose.^{82, 83, 84}

Relativamente ao estudo das proteínas no LBA destes doentes, tem-se verificado, que os valores de IgA são mais elevados que os níveis séricos, em indivíduos de ambos os grupos, enquanto os níveis de IgG são semelhantes, o que pode indicar produção local de IgA, enquanto a IgG seria de origem exclusivamente sérica. Alguns estudos têm tentado quantificar as fracções do complemento. Em 1988, Kyosel Soda, estudou as fracções C1q e C3 nos LBA de oito doentes, com manifestações clínicas de PH, todos com anticorpos específicos IgG e IgA para *Tricosporum Cutaneum* (ELISA), comparativamente a dez doentes com sarcoidose, e nove normais. Encontrou níveis significativamente mais altos de C1q, nos doentes com PH, do que em doentes com sarcoidose ou normais.⁸⁵ O aparecimento de C₁q no BAL destes doentes, é um achado importante, pois sabe-se que ao reagir com complexos antigénio/anticorpo, inicia-se a activação do complemento pela via clássica, parecendo deste

modo, haver uma interferência directa, na patogénese da doença. O C1q sérico nestes doentes, não era significativamente superior aos controles, e uma vez que a relação C1q/albumina no LBA, foi cinco vezes superior à do plasma, este autor, põe a hipótese, que possa haver produção local, ou então mecanismos de concentração, que explicariam a presença de quantidades elevadas, daquela proteína. O mesmo se passa em relação ao C3. Foi encontrada relação inversa, entre a concentração de C1q e a capacidade de difusão pulmonar (diminuída). Esta alteração poderá estar na dependência, da inflamação aguda mediada por anticorpos específicos e complemento, mais do que, pelo próprio processo inflamatório crónico mediado por células. Não se observou correlação significativa, entre C1q e o número total de células recuperadas, % de linfócitos ou com a relação CD4/CD8. Outros estudos têm tentado dosear fracções do complemento no soro, e detectá-los, em áreas perivasculares de biópsias destes doentes. O facto de se ter encontrado alguma quantidade de C3 em doentes com sarcoidose, poderá ser explicado, segundo Robertson, pela possível existência de componentes da via alterna, nas vias aéreas superiores de indivíduos normais, sugerindo que estes, poderiam ter um papel protector. Estes trabalhos parecem apontar, para o papel primordial da imunidade humoral, na patogénese da PH, confirmando, de certo modo, estudos anteriores dos mesmos autores.^{47, 86-89}

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O elemento mais importante no diagnóstico diferencial de uma PH, é a história clínica detalhada. Com o número crescente de poeiras orgânicas, e químicos implicados na génese desta doença, e o tempo variável, entre a exposição e o aparecimento dos sintomas, pode ser necessário uma intensa investigação, para se determinar o agente etiológico e a sua fonte, sendo isto particularmente importante nas formas sub-agudas e crónicas.

O diagnóstico diferencial com as doenças infecciosas, inclui as pneumonias atípicas, com infiltrados difusos: pneumonia por micoplasma, legionela, psitacose, histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose e ainda o criptococos, o pneumocistis carinii, pneumonias víricas (varicela, herpes simples, citomegalovirus) e infecções por toxoplasma. O exame físico, pode mostrar bradicardia (legionela e psitacose), achados oculares (citomegalo-virus, toxoplasmose, psitacose, criptococose), que ajudam ao diagnóstico.⁹⁰

O uso de bleomicina, bussulfan, mitomicina C, nitrosureias, amiodarona e nitrofurantoína, podem

causar síndromes pulmonares sobreponíveis a PH, e não devem ser esquecidos no diagnóstico diferencial. Tanto a bleomicina, como o metotrexato, assim como a procarbazina, os sais de ouro e a nitrofurantoína, podem causar por si só, PH, caracterizada por infiltrados pulmonares, acompanhados de eosinofilia sérica e tecidual. O edema pulmonar não cardiogénico, pode resultar da administração de metotrexato e arabinosídeo C, ou de doses altas de narcóticos e ácido acetilsalicílico. A penicilamina e sulfadiazina podem originar bronquite obliterante.^{91, 92}

Na sarcoidose, cerca de metade dos doentes, podem apresentar infiltrados pulmonares, e destes, mais de metade, apresentam adenopatias hilares bilaterais. Como os granulomas não caseosos envolvem os bronquíolos, o padrão respiratório predominante, é o restritivo.⁹³⁻⁹⁵

A granulomatose de Wegener, é uma vasculite necrotizante, que envolve os pulmões e os glomérulos. As manifestações clínicas do tracto respiratório superior, incluem sinusite, rinorreia, epistaxis e otite média. O Rx pulmonar pode apresentar vários padrões; mas tipicamente, mostra infiltrados grandes, arredondados, de limites mal definidos e que frequentemente cavitam. No Síndrome de Churg-Strauss, a vasculite envolve as pequenas e médias artérias, e acompanha-se de asma e eosinofilia periférica e tecidual. Durante a fase de vasculite, 75% dos doentes, tem infiltrados pulmonares transitórios. O diagnóstico, faz-se por biópsia e LBA, que mostram uma alveolite eosinofílica. Em ambas as situações, a presença de auto-anticorpos anti-neutrófilo, com diferentes padrões na imunofluorescência plasmática, apoia o diagnóstico.⁹⁶⁻⁹⁷

Os infiltrados pulmonares podem ocorrer, como componente de outras vasculites sistémicas, nomeadamente a poliangeíte, vasculite de hipersensibilidade e vasculite associada à púrpura de Henoch-Schönlein, conectivites, crioglobulinémias e o Behcet.⁹⁸

Algumas revisões descrevem as várias manifestações pulmonares associadas às conectivites. Fibrose pulmonar, bronquite obliterante com ou sem pneumonia organizada, toxicidade a fármacos, infecções, hemorragias pulmonares maciças e vasculite pulmonar, podem ser causas de infiltrados difusos nestas doenças.^{99, 100}

A bronquite obliterante com pneumonia organizada (BOOP), é uma doença pulmonar difusa, caracterizada por um padrão ventilatório restritivo, inflamação intersticial e bronquiolar e fibrose.¹⁰¹ Os doentes com BOOP, têm normalmente sintomatologia há alguns meses antes de recorrer ao médico, e no Rx pulmonar, notam-se opacidades de 3 a 10 mm de diâmetro, na área pulmonar, mas de contornos

mal definidos definidos. Na fibrose pulmonar idiopática, as opacidades são de 1,5 a 3 mm de diâmetro, sendo clinicamente semelhante à BOOP.^{102, 103}

A fibrose cística, os tumores que envolvem os linfáticos e microvasos pulmonares, assim como os linfomas, leucemias e discrasias leucocitárias, podem apresentar imagens radiológicas, com infiltrados semelhantes às PH.

A hemorragia pulmonar difusa pode resultar de doenças da coagulação, lesões locais, estenose mitral, síndrome de Goodpasture, vasculites, uso de penicilamina ou exposição ao anidrido trimelítico. Os doentes apresentam-se repentinamente, com infiltrados pulmonares, por vezes, mas nem sempre, acompanhados por hemoptises. Se a hemorragia pára, os infiltrados desaparecem rapidamente.¹⁰⁴

A insuficiência cardíaca congestiva, a histiocitose x e a proteinose alveolar pulmonar, são doenças que se podem por vezes acompanhar de infiltrados pulmonares e padrão ventilatório restritivo.

Finalmente, na avaliação dos infiltrados pulmonares das PH, deve-se dar ênfase especial, à acuidade dos sintomas, aos achados e queixas não pulmonares, às exposições ambientais, aorisco e factores para doenças supressoras de imunidade. Certas características radiológicas, como distribuição das opacidades, adenopatias hilares, linhas B de kerley ou pneumotórax, assim como o estudo funcional pulmonar, ajudam ao diagnóstico diferencial.

TRATAMENTO

A terapêutica das PH, em que é conhecido o agente causal, obriga ao afastamento da fonte poluente. Uma vez que muitas das causas são ocupacionais, o uso de máscaras, com filtros capazes de impedir a inalação da poeira antigénica, ventilação apropriada nas áreas de trabalho, ou mudança de ocupação podem ser terapêuticas opcionais. Nas formas agudas ou sub-agudas, quando o afastamento não pode ser imediato, então a terapêutica com corticosteroides, deve ser iniciada. Os antihistaminicos e broncodilatadores não têm efeito.

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

Depende principalmente de reversibilidade pulmonar na altura do diagnóstico e da capacidade do indivíduo se afastar do antigénio causador da doença. Em alguns a doença progride; noutros, pode estabilizar, apesar da exposição. Na forma aguda, a reversibilidade clínica é um facto, permanecendo o doente livre de sintomas, se não surgirem novas exposições. Na forma

sub-aguda, só há melhoria com afastamento mais prolongado, e nos doentes com a forma crónica com obstrução e restrição grave, a reversibilidade é impossível. O afastamento prolongado e a corticoterapia, são pouco eficazes uma vez que nesta fase, as lesões pulmonares são permanentes e irreversíveis, com fibrose e bronquiolite obstrutivas.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹

Na maioria dos casos, a doença tem uma evolução benigna, reversível só pela suspensão da exposição, podendo, no entanto, em alguns casos, evoluir para cronicidade e por vezes para a fibrose intersticial. A razão desta evolução variável é desconhecida, mas provavelmente depende de vários factores, entre os quais se contam, a intensidade e a duração de exposição, bem como o tempo de evolução, antes de iniciada a terapêutica. Alguns autores defendem, que a existência de alterações no metabolismo do colagéneo, são determinantes na evolução, para a fibrose. A importância da actividade colagenolítica, foi demonstrada noutras doenças pulmonares, sendo também conhecida a importância, do anabolismo e catabolismo do colagéneo na fibrose experimental, induzida pela bleomicina.^{1, 109, 110, 112}

Antinnen e cols. estudaram o desenvolvimento de fibrose em várias doenças pulmonares, incluindo a PH, e encontraram uma alteração no "turnover" do colagéneo, originado pelo aumento na galactosilhidroxilil-glucosil transferase, (enzima que cataliza a biossíntese do colagéneo) em doentes com fibrose pulmonar e noutros com alveolite alérgica extrínseca que posteriormente evoluíram para fibrose.¹¹³

Em relação à evolução para fibrose Moisés Selman encontrou aumento da síntese de colagéneo em 44% de indivíduos expostos a antigénios de aves; no entanto, este dado só por si, não contribui para a evolução fibrótica, uma vez que a maioria dos indivíduos melhoraram.^{114, 115} O dado mais importante deste estudo, foi a constatação do aumento da actividade colagenolítica encontrada, havendo uma diferença nítida, entre os que pioravam e os que curavam. Pode-se especular que este aumento, na actividade colagenolítica, possa actuar como um mecanismo de defesa, no sentido de evitar a evolução para a fibrose.¹¹¹ A redução da colagenólise, parece ser a primeira alteração na evolução experimental para fibrose, estando descrita para a fibrose pulmonar intersticial.^{113, 114} Alguns autores defendem no entanto, que a collagenase produzida por vários tipos celulares, pode desempenhar um papel mais importante na evolução para a fibrose, do que na sua limitação.^{116, 117} Na evolução fibrótica haverá provavelmente, um desequilíbrio, na relação síntese/degradação do colagéneo, e os diversos factores que podem interferir neste equilíbrio, não estão

completamente estabelecidos. A recente identificação das acções de diversas citocinas, produzidas pelas células imunes e inflamatórias do interstício, na actividade dos fibroblastos pulmonares, abre novas perspectivas no conhecimento e controle da progressão da doença, para a fibrose pulmonar irreversível.¹¹⁸

BIBLIOGRAFIA

1. Fink JN.: Hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin Immunol* 74 (1): 1-10, 1984.
2. Fink JN.: Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Principles, and Practice*. Third edition. CV Mosby Company.
3. Salvaggio JE, de Shago RD: Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 89 (suppl.) 190-93, 1986.
4. Roberts RC, Moore VL: Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 116: 1075-90, 1977.
5. Davies RJ: Extrinsic allergic alveolitis. *Schweiz Med Wschr* 110: 1989-46, 1980.
6. Stromquist LH, Bexlim L, Malmerg P: Extrinsic allergic alveolitis - extent of the problem in Sweden. *Annual Meeting of the EAACI 200, 1985 (abstract)*.
7. Ramazzini B: DE morbus artificum diatriba. 1713, Chicago, 1940 *University of Chicago Press*.
8. Campbell JM: Acute Symtons following work with hay. *Br. Med J* 2: 1143, 1932.
9. Dickie HA, Rankin J: Farmer's lung: an acute granulomatous interstitial pneumonitis occurring in agricultural workers. *JAMA* 167: 1069, 1958.
10. Emanuel DA, Wenzel FJ, Bowerman CI et al: Farmer's lung: clinical, pathologic and immunologic study of twenty four patients: *Am J Med* 37: 392, 1964.
11. Buechner HA, Prevatt AL, Thompson J et al: Bagassosis: a review with further historical data, studies of pulmonary function and results of adrenal steroid therapy. *Am. J. Med.* 25: 234, 1958.
12. Salvaggio JE, Buechner HA, Seabury JH et al: Precipitins against extracts of crude bagasse in the serum of patients with bagassosis. *Ann Int Med* 64: 748, 1966.
13. Bringhurst LS, Byrne PN, Gershon-Cohen J: Respiratory disease of mushroom workers. *JAMA* 171: 15, 1959.
14. Plessner MM: Une maladie des trieurs de plumes: la fièvre de canard. *Arch Mal Prof* 21: 67, 1960.
15. Pearsall HR, Morgan EH, Tesluk H et al: Parakeet dander pneumonitis: acute psittacco-kerato-pneumoconiosis. *Bull Mason Clin* 14: 127, 1960.
16. Reed CE, Sosman AJ, Barbec RA. Pigeon breeder's lung. *JAMA* 193: 261, 1965.
17. Ávila R, Villar TG: Suberosis: respiratory disease in cork workers. *Lancet* 1: 620, 1968.
18. Cohen HJ, Merigan TC, Kosek JC, Eldridge F: Sequoiosis: a granulomatous pneumonitis associated with redwood sawdust inhalation. *Am J Med* 43: 785, 1967.
19. Hodges RG, Fink JN, Schlueter DP: Hypersensitivity pneumonitis caused by a contaminated cool mist vaporizer. *Ann Int Med* 80 (4): 501-503, 1974.
20. Fink JN et al: Interstitial lung disease due to contamination of forced air systems. *Ann Int Med* 84: 406-413, 1976.
21. Fink JN, Banaszak EF, Barboriak JJ et al: Interstitial lung disease due to contamination of forced air systems. *Ann Int Med* 84: 406, 1976.
22. Fink JN, Schlueter DP: Bathtub refinerglung an unusual response to toluene diisocyanate. *Am Rev Resp Dis* 118: 955, 1978.
23. Malo JL, Zeiss CR: Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 125: 113, 1985.
24. Kawal T, Tamura M, Murao M: Summer type hypersensitivity pneumonitis: a unique disease in Japan: *Chest* 85: 311, 1984.
25. Shimazu K, Ando M, Kakatu T et al.: Hypersensitivity pneumonitis induced by trichosporum cutaneum. *Am Rev Respir Dis* 130: 407, 1984.
26. Chmelik F, do Pico G, Reed C, Dikie H: Farmer's lung. *J. Allergy* 54: 180, 1974.
27. Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN: Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *N. Engl J Med* 283: 271, 1970.
28. Pepys J: Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. *Monogr Allergy* 39: 904, 1969.
29. Fink JN, Schlueter DP, Sosman AJ, et al: Clinical survey of Pigeon breeder's. *Chest* 62: 271, 1972.
30. Boyd DHA: The incidence of farmer's lung in cathness. *Scott. Med J* 16: 26, 1971.
31. Villar TG, Ávila RG: Granulomatoses pulmonares de causa inalatória. *Lisboa, 1976*.
32. Delgado L, Cerveira C, Moreira Silva JP, Campilho F: Anticorpos precipitantes em criadores de pombos. *X Reunião Internacional de Imunoalergologia*. Sintra (abstract) 227, 1985.
33. Ávila R, Galvão Lucas J, Araújo AT, Lacey J e cols.: Estudo epidemiológico da doença respiratória dos trabalhadores da indústria de cortiça. *O Médico* 1146: 225-68, 1973.
34. Cortez Pimentel, Ávila R: Doença respiratória dos operários da indústria da cortiça ("suberose"). Novos aspectos e possibilidades de diagnóstico. *Jornal do Médico* 1594: 16-28, 1974.
35. Marques Gomes MJ, Ávila R, Moita ML, Serra MJ, Melo MJ: Aspectos actuais da suberose. Doença respiratória dos trabalhadores da indústria da cortiça. *Revista Portuguesa de Medicina no Trabalho* 21-34.
36. Aurora Carvalho, Veiga Macedo A, Delgado L, Fleming Torrinha JA: Respiratory effect of mouldy cork dust. Clinical investigation. Fifth European Congress on Diseases of the Chest II: 12, 1988 (abstract).
37. Aurora Carvalho, Veiga Macedo A, Delgado L, Fleming Torrinha JA e cols.: Manifestações broncopulmonares em operários inalando poeira de cortiça. *O Médico* 115: 310-318, 1986.
38. Heersma JR, Emanuel DA, Wenzel FJ, Gray RL: Farmer's lung in a 10 year old girl. *J Pediatric* 75: 704-706, 1969.
39. Cunningham AS, May JJ, Fink JN: Farmer's lung in a 10 years old boy. *New York States J. Med* 11: 658-660, 1985.
40. Thorshange H, et al: Farmer's lung in infants and small children. *Allergy* 44, 152-155, 1989.
41. Richerson HB: Varieties of acute immunologic damage to the rabbit lung. *Ann NY Acad Sci* 221: 340-360, 1974.
42. Patterson R, Schatz M, Fink JN et al: Pigeon breeder's disease: Serum Immunoglobulin concentrations; IgG, IgM, IgA and IgE against pigeon serum. *Am J Med* 60: 144-151, 1976.
43. Bryant DH, Burns MW, Lazarus I: New type of allergic asthma due to IgG "reagenic" antibody. *Br Med J* 4: 589-590, 1973.
44. Pepys J, Jenkins PA: Precipitin (FCH) test in farmer's lung. *Thorax* 20: 21-35, 1965.
45. Barboriak JJ, Sosman AJ, Reed LE: Serological Studies on pigeon breeder's lung. *J. Lab. Clin Med* 65: 600-604, 1965.
46. Barboriak JJ, Fink JN, Sosman J, Dhaliwal KS: Precipitating antibody against pigeon antigens in sera of asymptomatic pigeon breeder's. *J Lab Clin Med* 82: 372-376, 1973.
47. Wenzel FJ, Emanuel DA, Gray RL: Immunofluorescent studies in patients with farmer's lung. *J. Allergy Clin Immunol* 48: 224-229, 1971.
48. Hebert J, Beauoin J, Laviolette M et al: Absence of correlation between the degree of alveolitis and antibody levels of micropolyspora faeni. *Clin Exp Immunol* 60: 572-578, 1985.
49. Baur X, Dorch W, Becker T: Levels of complement factor in human serum during immediate and late asthmatics reactions and during acute hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 35: 383-390, 1980.
50. Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DA: The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 81: 142-146, 1982.
51. Chose T, Landrigan P, Killeen R, Dill J: Immunopathological studies in patients with farmer's lung. *Clin Allergy* 4: 119-129, 1974.

52. **Leatherman JW, A Michael AF, Schwatz BA, Hoidal JR:** Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 100: 390-392, 1984.
53. **Moore VL, Pdersen GM, Hauser WC, Fink JN:** A study of lung lavage materials in patients with hypersensitivity pneumonitis: "in vitro" response to mitogen and antigen in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* 65: 365-370, 1980.
54. **Costabel M, Bross KJ, Ruhle KH, Lohr GM, Mathys H:** Ia like antigens on T-cells and their sub-populations in pulmonary sarcoidosis and in hypersensitivity pneumonitis. Analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Am Rev Respir Dis* 131: 337-342, 1985.
55. **Fink JN, Moore VL, Barboriak JJ:** Cell mediate hypersensitivity in pigeon breeder's lung. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 49: 831-836, 1975.
56. **Caldwell JR, Pearce CE, Spencer C, Leder R, Waldman RH:** Immunologic mechanisms in hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 52: 225-230, 1973.
57. **Hausen P, Penny R:** Study of cell-mediated Immune response to pigeon antigens by the lymphocyte culture technique. *In Arch Allergy Appl Immunol* 47: 498-507, 1974.
58. **Peterson LB, Braley JF, Calvanico NJ, Moore JL:** An animal model of hypersensitivity pneumonitis in rabbits: development of chronic pulmonary inflammation and cell mediate hypersensitivity after repeated aerosol challenge. *Am Rev Respir Dis* 119: 991-999, 1979.
59. **Roberts RC, Moore VL:** Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 116: 1075-1090, 1977.
60. **Seal RME, Haphe EJ, Thomas FC:** The pathology of the acute and cronic stages of farmer's lung. *Thorax* 23: 469-89, 1988.
61. **Hensley GT, Garancis JC, Cherayil GD, Fink JN:** Lung biopsies of pigeon breeder's disease. *Arch Pathol* 87: 572-79, 1969.
62. **Fink NJ, Sosman A, Barboriak JJ, Schlueter DP, Holmes RA:** Pigeon breeder's disease: a clinical study of hypersensitivity pneumonitis. *Ann Int Med* 68: 1205-1219, 1968.
63. **Pepys J:** Hipersensitivity disease of lungs due to fungi and other organic dusts. *Monographs in Allergy n.º 4 Basel:* S. Karger 1969.
64. **Dickie HA, Rankin J:** Farmer's lung: an acute granulomatous interstitial pneumonitis occurring in agricultural workers. *JAMA* 167: 1069, 1958.
65. **Riley OJ, Saldana M:** Pigeon breeder's lung: Subacute course and the importance of indirect exposure. *Am Rev Respir Dis* 107: 456, 1973.
66. **Schlueter DP, Fink JN, Sosman AJ:** Pulmonary function in pigeon breeder's disease. A hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 70: 457-470, 1969.
67. **Bechtel JJ, Starr T et al:** Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 124: 759, 1981.
68. **J Pepys, BJ Hutchroft:** Bronchial provocation test in etiologic diagnosis. An analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis* Vol. 112: 829-859, 1975.
69. **Barbee RA, Callies Q, Dickie HA, Rankin J:** The long - term prognosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 97: 223-231, 1966.
70. **Barrowcliff DF, Arblaster PG:** Farmer's lung. A study of an early fatal case. *Thorax* 23: 490-500, 1968.
71. **Van Der Bosh JMM et al:** Bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. *Respiration* 49: 45, 1986.
72. **Fournier E, Tanner AB, Wallaert B, Ameisen JC, Voisin C:** Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 84 (4): 563-566, 1985.
73. **Bernardo J, Hunninghake GW, Gadek JE; Ferrans VJ, Crystal RG:** Acute hypersensitivity pneumonitis: serial changes in lung lymphocyte sub populations after exposure to antigen. *Am Rev Respir Dis* 120: 984-994, 1979.
74. **Haslam PL, Dewar A, Butchers P, Primett ZS, Vewman-Taylor A, Turner-Warwick M:** Mast cells atypical lymphocytes and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 135: 35, 1987.
75. **Basset F, Nioche S, Soler P, Valeyre D, Battesti JP, Georges R, Hance AJ:** The role of mast cells in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis (abstract). *Am Rev Respir Dis* 135 (pt2): 374A, 1987.
76. **Costabel U, Bross KJ, Marxeu J, Matthys H:** T Lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluids of hypersensitivity pneumonitis (changes in profile of T cells subsets during the course of disease). *Chest* 85; 4: 514-518, 1984.
77. **Costabel U, Bross KJ, Matthys H, Lohr GW:** Cell surface antigens of T lung lymphocytes subpopulations in sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis (abstract). *Bull Eur Physiopathol Respir* 18: 142, 1982.
78. **Hirata T, Nagai S, Oshima S, Izumi T:** Comparative studies of T cells subsets in BAL fluid in patients with hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis (abstract). *Chest* 82: 232, 1982.
79. **Solal-Céligny PH, Laviolette M, Hébert J, Cormier Y:** Imune reactions in the lung of asymptomatic dairy farmers. *Am Rev Respir Dis* 126: 964-967, 1982.
80. **Moore VL, Pederson GM, Hauser WC, Fink JN:** A study of lung lavage materials in patient with hypersensitivity pneumonitis in vitro response to mitogen and antigen in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* 65: 365-370, 1980.
81. **Cormier Y, Bélanger J, Beaudoin J, Laviolette M, Beaudoin R, Herbert J:** Abnormal bronchoalveolar lavage in asymptomatic dairy farmers: study of lymphoctes. *Am Rev Respir Dis* 130.: 1046-1049, 1980.
82. **Leblanc P, Belanger J, Laviolette M, Cormier Y:** Relationship among antigen contact, alveolitis, and clinical status in farmer's lung disease. *Arch Inter Med* 146: 153, 1986.
83. **Trentin L, Marcer G, Chilosi M et al:** Longitudinal study of alveolitis in hypersensitivity pneumonitis patients. An Immunologic evaluation. *J Allergy Clin Immunol* 82 (4): 577-585, 1988.
84. **Cormier Y, Bélanger HJ, Laviolette M:** Prognostic significance of bronchoalveolar lymphocytosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 135: 692-695, 1987.
85. **Kyosel Soda, Masayuki A et al:** Clq and C3 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 93: 76-80, 1988.
86. **Moore VL, Fink JN, Barboriak JJ, Ruff LL, Schlueter DP:** Immunologic events in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* 53: 319-328, 1974.
87. **Robertson J, Caldwell JR, Castle JR, Waldman RH:** Evidence for the presence of components of the alternative (properdin) pathway of complement activation in respiration secretions. *J Immunol* 117: 900-903, 1976.
88. **Soda K, Ando M, Shimazu K, Sakata T, Yoshida K, Araki S:** Different classes of antibody activities to trichosporon cutaneum antigen in summer-type hypersensitivity pneumonitis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am Rev Respir Dis* 133: 83-87, 1986.
89. **Ando M, Yoshida K, Soda K, Araki S:** Specific bronchoaleolar lavage. IgA antibody in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by trichosporon cutaneum. *Am Rev Respir Dis* 134: 177-79, 1986.
90. **Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD:** Legionnaires disease: Report of 65 nosoconially acquired cases and review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 59: 188-205, 1980.
91. **Cooper JA, White DA, Matthay RA:** State of art: Drug - induced pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 133: 321-340, 488-505, 1986.
92. **Evans RB, Ellenschn DB, Fawaz-Estuep F:** Gold-lung recent development in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 16: 196-205, 1987.
93. **Maycok RI, Bertrand P, Morrison CE et al:** Manifestations of sarcoidosis: Analysis of 145 patients with a review of nine series selected from the literature. *An J Med* 33: 67-69, 1963.
94. **Thrasher DR, Briggs DD:** Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 3: 537-563, 1982.
95. **Lewis MI, Horak DA:** Airflow obstruction in sarcoidosis. *Chest* 92: 582-583, 1984.

96. **Fauci AS, Haynes BF, Katz P et al:** Wegener's granulomatosis: perspective clinical an therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98: 76-85, 1983.
97. **Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD et al:** Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia. Clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* (Baltimore) 63: 65-65-91, 1984.
98. **Leavitt RY, Fauci AS:** State of art: Pulmonary vasculitis. *Am Rev Respir Dis* 134: 149-166, 1986.
99. **Hunninghak GN, Fauci AS:** State of art: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 119: 475-503, 1079.
100. **King TE, Dull TL:** Connective tissue disease. In Schwarz MI (ed): *Interstitial Lung Disease*, Toronto. BC Decker, 1988.
101. **Epler GR, Colby TV, McCloud NL, Wright JL:** Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *N Engl J Med* 321: 152-158, 1985.
102. **Guerry-Force ML, Muller NL, Wright JL:** Comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia and small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 135: 705-712, 1987.
103. **Muller NL, Guerry-Force ML, Staples CA et al:** Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia. Clinical functional and radiologic findings. *Radiology* 162: 151-156, 1987.
104. **Herbert FA, Orfard R:** Pulmonary hemorrhage and edema due to inhalation of resins containing trimellitic anhydride. *Chest* 76: 546-551, 1979.
105. **Leblanc P, Bélanger J, Laviollete M, Cormier Y:** Farmer's lung disease: relationship between continued exposure alveolitis and clinical status. *Arch Intern Med* 146: 153-157, 1986.
106. **Barbee RA, Callies Q, Dickie HA, Rankin J:** The long term prognosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 97: 223-231, 1968.
107. **Brau SR, do Pico GA, Tsiatis A et al:** Farmer's lung disease long-term clinical and physiologic outcome. *Am Rev Respir Dis* 119: 185-191, 1979.
108. **Cormier Y, Bélanger J:** Long term physiological outcome after acute farmer's lung disease. *Chest* 87: 796-800, 1985.
109. **Selman M, Chapela R, Tèran L, Hernandez C, Salas J, Barquin N et al:** Alveolitis alérgica extrínseca: retrospectiva y perspectiva. *Arch Bronchopneumol* (Spain) 21: 118-123, 1985.
110. **Selman M, Montañá M, Ramos C, Capela R, Gonzalez G, Vadillo F:** Lung collagen metabolism and the clinical course of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 94 (2): 347-353, 1988.
111. **Laurent GJ, McAnulty RJ:** Protein metabolism during bleomycin induced pulmonary fibrosis in rabbits: in vivo evidence for collagen accumulation because of increase synthesis and decreased degradation of newly synthesised collagen. *Am Rev Respir Dis* 128: 82-88, 1983.
112. **Kehrer JP, Witshi HP:** In vivo collagen accumulation in an experimental model of pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 1: 259-270, 1980.
113. **Anttinen H, Terho ED, Jarvensim PM, Savolainen ER:** Elevated serum galactosylhydroxylysyl glucosyltransferase, a collagen synthesis marker, in fibrosing lung disease. *Clin Chim Acta* 3: 3-8, 1985.
114. **Selman M, Montañá M, Ramos C, Chapela R:** Concentration, biosynthesis and degradation of collagen in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 41: 335-359, 1986.
115. **Selman M:** Pulmonary fibrosis: human and experimental disease. In Rojkind M ed. *Focus on Connective Tissue in Health and Disease*. Vol. I Boca Raton, Florida: CRS Press Inc.
116. **Gadek JE, Kelman JA, Fell G, Weinberger SF, Horwitz AL, Reynolds HY et al:** Collagenase in the lower respiratory tract of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 301: 737-742, 1979.
117. **Weiland JE, Garcia JGN, Davis WB, Gadek JE:** Neutrophil collagenase in rheumatoid interstitial lung disease. *J Appl Physiol* 62: 628-633, 1987.
118. **Kovacs EJ:** Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunology Today* 12 (1): 17-23, 1991.