

Pneumonite de Hipersensibilidade (PH)

Hypersensitivity Pneumonitis

Carlos Alberto de Castro Pereira (*), Ester Coletta (**)

1) Conceito

Pneumonite de hipersensibilidade é uma resposta imunologicamente mediada dos alvéolos e bronquíolos decorrente da inalação de antígenos finamente dispersos, usualmente partículas de proteínas animais e esporos microbianos; agentes químicos são ocasionalmente implicados.

A doença ainda é pouco diagnosticada em nosso meio (1,2).

2) Etiologia

A exposição é necessária mas não é suficiente para causar a doença. A natureza do antígeno inalado, as circunstâncias da exposição e a reatividade imunológica do hospedeiro contribuem para o risco de PH.

Os agentes devem ter tamanho suficiente para deposição bronquiolar e alveolar (<5µm). Uma grande variedade de ocupações e recreações que resultam em contato com antígenos orgânicos dispersos no ar, aumentam o risco para desenvolver PH. A lista é extensa, mais de 300 etiologias para PH tendo sido descritas.

As três maiores categorias de antígenos que causam PH são os agentes microbianos, proteínas animais e substâncias químicas de baixo peso molecular (3, 4, 5).

Agentes Microbianos: incluem bactérias, fungos e amebas. Contaminantes microbianos são ubiqüitários no ambiente e, provavelmente, causam muito mais casos de PH do que se reconhece clinicamente. Ambientes quentes e úmidos são ideais.

Bactérias: actinomicetos termofílicos, incluindo *Faenia reactivigula* (antigamente *Micropolyspora faeni*), *Thermactinomyces vulgaris*, *T. sachari*, *T. viridis* e *T. candidus* causam o pulmão do fazendeiro, o protótipo da PH, inexistente entre nós. Estas bactérias multiplicam-se em material orgânico úmido, em temperaturas entre 30 a 60°C. Sob certas condições de umidade, secretam enzimas que causam decomposição de material vegetal, tais como o feno e cana de açúcar. Elas são frequentemente encontradas contaminando sistemas de ventilação e umidificação, nos quais temperatura de 60°C e água estagnada são encontradas. Nos Estados Unidos, onde a umidificação por ar quente em fábricas e edifícios é comum, mais casos são relatados em comparação a países onde sistemas de ar frio são a norma.

Pulmão do umidificador é o nome genérico para uma forma de PH associada com a inalação de água contaminada de sistemas de condicionamento de ar e de umidificadores domésticos, de escritório e industriais (6,7). A doença também foi relatada por contaminação de chuveiros, piscinas e numa sauna. Vários organismos foram implicados como actinomicetos termofílicos, *sphaeropsidales*, *Penicillium*, protozoários e *Klebsiella oxytoca* (8). Recentemente, cinco casos associados a banhos térmicos foram descritos, onde se isolou *M. avium* (9). Seu papel ainda é tido como incerto. Cogumelos são cultivados em estrume animal. Posteriormente, no processo de pasteurização, actinomicetos termofílicos podem crescer e liberar toxinas quando do processamento.

* Responsável pelos ambulatórios de Doenças Intersticiais da Escola Paulista de Medicina e Hospital do Servidor Público Estadual - SP.

** Patologista da Escola Paulista de Medicina e Hospital do Servidor Público Estadual - SP.

Bactérias não termofílicas usadas em pós detergentes, contaminando umidificadores, também podem causar PH. Um surto de PH por *Bacillus subtilis* ocorreu em 6 membros de uma família exposta durante uma reforma doméstica, devido a pó de madeira contaminado do assoalho do banheiro. O *Bacillus subtilis* é bastante utilizado na fabricação de detergentes onde também pode causar PH.

Recentemente, vários casos de PH foram descritos em trabalhadores de fábricas de automóveis expostos a fluido metálico contaminado por *Pseudomonas fluorescens* (10, 11).

Fungos: muitos componentes podem tornar-se suspensos no ar e atuar como antígenos, incluindo esporos de fungos, fragmentos micelianos e toxinas. Os esporos são principalmente dispersos pelo vento e seu número depende de várias condições ambientais e climáticas. *Alternaria* e *Cladosporium* predominam no ambiente externo. Dentro das residências, a flora é dominada por *Penicillium*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor* e leveduras. Os locais com condições favoráveis para crescimento incluem: depósitos de lixo, áreas de depósitos de alimentos, papel de parede, móveis estofados e áreas de umidade aumentada, tais como cortinas de chuveiro, porões úmidos e emissões de vaporizadores (12). Saunas, reservatórios de água aquecida, banheiras quentes e piscinas podem tornar-se contaminados com fungos capazes de causar PH.

Exposição aos fungos domésticos associados com decomposição da madeira e paredes úmidas em habitações pobres é a causa mais comum de PH na Austrália. Esta forma de PH é provavelmente bastante usual no Brasil, embora pouco reconhecida. PH de verão, causada pela levedura do *Trichosporon cutaneum*, presente no tatame e madeiras, é a forma mais prevalente de PH no Japão (13).

Em muitos casos de PH, decorrente de exposição a fungos, múltiplas espécies são identificadas, sugerindo que uma mistura complexa de antígenos pode estar envolvida.

Outras situações em que os fungos têm sido casualmente associados a PH envolvem a contaminação de diversos tipos de madeira como em serrarias e corte de árvores.

Amebas: as espécies *Naegleria gruberi* e *Acanthamoeba castellanii* foram implicadas em PH pela exposição a umidificadores contaminados, mas seu papel precisa ser melhor esclarecido.

Proteínas Animais: particulados de uma variedade de fontes animais podem causar PH quando inala-

dos. Antígenos aviários têm sido demonstrados nas penas, excrementos e soro de pintos, patos, periquitos, papagaios, pombos, canários, perus, gansos e são altamente imunogênicos. As maiores exposições se associam com a limpeza de pombais, gaiolas e galinheiros. O pulmão dos criadores de pássaros (PCP) é a forma de PH mais comum no Reino Unido (14) e a mais observada no México e Brasil (15). Antígenos aviários representam uma mistura complexa de proteínas de alto e baixo peso molecular; os pacientes usualmente se tornam sensibilizados a uma larga variedade destes antígenos. A IgA secretória e suas subfrações foram tidas como componentes antigênicos maiores. A poeira que reveste as penas, composta de finas partículas de queratina de 1mm, coberta com IgA, seria um potente antígeno. Pássaros que voam produzem grande quantidade destas partículas, especialmente pombos e periquitos, o que explica porque estes pássaros são causa mais freqüente de PH do que pintos e perus.

Recentemente, a mucina intestinal dos pombos foi descrita como um antígeno importante. Conjuntamente com a IgA, a mucina é secretada pelos tratos gastrintestinal e respiratório e pode contaminar as penas e surgir nas fezes. A produção de frações da IgG contra mucina parece marcar a doença e separar, razoavelmente, resposta apenas decorrente da exposição (16).

PH pode também ser causada por exposição a penas de acolchoados, travesseiros e almofadas. Além disso, casos têm sido descritos por contato indireto – algumas mulheres adquiriram PH por manipulação de macacão dos maridos, criadores de pombos.

Trabalhadores de laboratório, veterinários e manipuladores de peles e pelos (peleteiros) estão sob risco de PH pela exposição a proteínas animais inaladas.

Processamento de grãos e farinha - durante o curso de processamento, os grãos podem tornar-se colonizados com uma variedade de microorganismos e insetos. Inalação de grãos infestados com gorgulho do trigo *Sitophilus granarius* pode causar uma forma de PH conhecida como pulmão do moleiro ou moageiro. O corte de casca de moluscos e o polimento para produzir botões causou PH em dois trabalhadores.

Substâncias Químicas: as formas induzidas por substâncias químicas de PH são geralmente menos reconhecidas do que os casos clássicos decorrentes de proteínas animais e antígenos microbianos, mas

muitos dos agentes inorgânicos que causam doença são comuns na indústria. Alguns agentes causadores de PH são de origem sintética (fabricação de plásticos, tintas, indústria eletrônica, piretro, resinas e outros químicos). A exposição ocupacional a químicos orgânicos em fase gasosa ou aerossolizados pode resultar em PH.

Isocianatos são largamente usados para produção de polímeros de poliuretano usados na fabricação de espumas flexíveis e rígidas, elastômeros, adesivos e revestimentos. Vários isocianatos podem causar PH, além de asma ocupacional (17,18).

Anidrido trimetílico, usado em plásticos, resinas e tintas e como um agente curador para resinas epoxi, se associa com uma síndrome PH-símile, acompanhada por anemia. Parece atuar como um hapteno. Raros casos de PH têm sido descritos pela exposição ao pesticida piretro, do reagente de Pauli, usado em cromatografia e do sulfato de cobre usado na mistura de Bordeaux para *spray* em parreiras.

História de Exposição Ambiental e Doméstica Deve Investigar:

- Animais domésticos (especialmente pássaros).
- *Hobbies* e atividades recreacionais (especialmente envolvendo produtos químicos, penas ou poeiras orgânicas).
- Presença de umidificadores, desumidificadores ou vaporizadores.
- Saunas e banheiras quentes.
- Vazamentos em porões e sótãos.
- Infiltração de móveis e carpetes.
- Mofo visível.
- Penas em travesseiros, almofadas ou roupas de cama.

História de Exposição Ocupacional:

- Cronologia das ocupações prévias e atuais.
- Descrição do trabalho e práticas específicas.
- Lista específica de exposições a substâncias químicas e poeiras.
- Melhora dos sintomas com afastamento (frequentemente ausente).
- Presença de sintomas respiratórios/constitucionais nos demais trabalhadores expostos.

3) Prevalência

É variada em diferentes países. No Brasil, a prevalência e a incidência são desconhecidas.

4) Tabagismo e PH

Em diversos grupos expostos às causas potenciais para PH, demonstrou-se que os fumantes têm níveis menores de anticorpos precipitantes e menor frequência da doença (19). Acredita-se que a fumaça do cigarro acentue as atividades supressoras de macrófagos e linfócitos. O fumo reduz a resposta inflamatória inicial, mas retarda uma eventual recuperação, uma vez desenvolvida a doença e mantida à exposição. Os fumantes podem ter uma forma mais insidiosa e crônica com pior prognóstico.

5) Patogenia

Poucos indivíduos expostos desenvolvem a doença, de modo que além do antígeno é necessária uma condição própria do indivíduo. Acredita-se que a patogenia da PH envolva dois mecanismos: hipersensibilidade mediada por imuno-complexos e uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por células T (20). As duas podem ocorrer seqüencialmente: o primeiro mecanismo inicia e media a síndrome da PH aguda, enquanto a última media as síndromes subaguda e crônica. Reações de hipersensibilidade desencadeadas por imunocomplexos induzem lesão pulmonar aguda mediada por neutrófilos dependentes do complemento. Em contraste, reações de hipersensibilidade tardia mediadas por células T induzem reação granulomatosa. Contudo, a despeito de múltiplas investigações, não existem evidências convincentes de que os imunocomplexos sejam importantes na PH e, assim, seu papel é especulativo (21).

Na PH, reações de hipersensibilidade tardia mediadas por células T ocorrem dentro de 24-48 horas depois do início da lesão pulmonar decorrente, supostamente, de imunocomplexos. As características patológicas envolvem infiltrados intensos de células mononucleares consistindo de linfócitos T, células plasmáticas, macrófagos ativados e células gigantes. A medida que a doença progride, os infiltrados de células mononucleares são acompanhados por granulomas não caseosos, graus variáveis de fibrose intersticial e remodelamento do parênquima pulmonar.

Análise do lavado broncoalveolar mostrou alguns achados com implicação para a fisiopatologia (22). O número de linfócitos está grandemente elevado. Ocorre aumento da população CD4 e CD8, com predomínio destas, de modo que a relação é menor que o normal. Contudo, em alguns grupos de PH esta relação é variável. Nos pulmões de criado-

res de pássaros freqüentemente a relação CD4/CD8 não é reduzida, tendo sido em média acima de 1 em 3 estudos publicados. A relação CD4/CD8 é variável, dependendo da fase da doença, tipo e dose do agente inalado e condições imunológicas.

As células CD4 exercem papel importante na formação do granuloma. O papel das células CD8 não é claro. CD4 de memória, circulantes, antígeno-reativos, gerados por sensibilização prévia, migram para o parênquima pulmonar em resposta a quimiocinas como o RANTES. Os linfócitos se diferenciam em TH1 que produzem IL-2 e INF- γ . Este induz a produção de TNF e IL-1 pelos macrófagos que ampliam a resposta. Os macrófagos produzem também uma larga variedade de mediadores ativos que atraem outros macrófagos para a lesão, resultando na formação do granuloma que consiste de células epitelióides e células gigantes multinucleadas (22).

Os macrófagos têm um papel importante na patogenia, processando e apresentando o antígeno dos linfócitos T-helper nas fases iniciais da resposta imune. Os mastócitos e seus produtos são também importantes nos eventos inflamatórios iniciais das doenças granulomatosas. Os mastócitos liberam citocinas pró-inflamatória tais como TNF- α e IL-1.

6) Achados Clínicos

Algumas classificações foram propostas, porém, a clássica, que divide a doença em aguda, subaguda e crônica, ainda é a mais aceita.

A forma aguda resulta da exposição intensa a um antígeno no ambiente ocupacional, doméstico ou atmosférico. É a forma mais clássica e mais facilmente reconhecida, mas os sintomas podem ser confundidos com uma infecção viral ou bacteriana, e os pacientes são freqüentemente tratados com antibióticos. Ao exame físico, taquipnéia e estertores são observados; sibilos são raros.

Os sintomas aparecem 4 a 8 horas após a exposição a um antígeno conhecido e incluem febre, calafrios, mal-estar, aperto no peito, tosse e dispnéia. Expectoração, quando presente, é escassa e mucóide. Cefaléia frontal e artralgia são comuns. Estes sintomas gradualmente diminuem nas próximas 24-48 horas mas, freqüentemente, recorem depois da próxima exposição antigênica. Exemplo típico é o pulmão de fazendeiro. O quadro freqüentemente é diagnosticado como pneumonia atípica. A remoção resulta na melhora em

dias ou semanas. A doença pode recorrer com re-exposição.

Os achados laboratoriais ajudam pouco. A prova de função pulmonar usualmente revela distúrbio restritivo e a gasometria hipoxemia arterial.

Os achados radiológicos têm correlação pobre com a gravidade dos sintomas ou impedimento funcional. Quando presentes, cessada a exposição, desaparecem em 4 a 6 semanas.

A radiografia é freqüentemente normal, mas pode revelar micronódulos, opacidade difusa em vidro fosco, ou mesmo extensas consolidações (Fig. 1). PH é uma das doenças difusas mais comuns associadas com radiografia normal. No estudo clássico de Epler, 10% dos pacientes com doenças intersticiais tinham radiografia simples normal; esta percentagem subiu para 38% nos pacientes com PH (23). Os granulomas e a pneumonite intersticial freqüentemente resultam em lesões discretas indetectáveis.

Em um estudo de indivíduos de risco, trabalhadores de uma piscina, 10 de 11 casos comprovados por biópsia tinham radiografias normais (24). Assim, a TC é freqüentemente necessária para confirmar a presença de pneumonite. Contudo, a sensibilidade da TCAR não é absoluta, tendo sido anormal em apenas 5 de 11 doentes da mesma série. Na presença de TCAR normal, o mapeamento com gálio pode detectar a doença.

A forma subaguda resulta de uma exposição menos intensa, mas contínua a antígenos inalados, usualmente no ambiente doméstico. O exemplo típi-



Figura 1

co é a exposição a pássaros em gaiolas. Os principais sintomas são dispnéia de exercício, fatigabilidade fácil, tosse com expectoração mucóide, anorexia, mal-estar e perda de peso. Ao exame físico são detectados estertores difusos. A prova funcional demonstra distúrbio restritivo ou misto com DCO reduzida. A radiografia pode ser normal ou mostrar opacidades micronodulares ou reticulares, às vezes predominando em lobos superiores. A TCAR mostra micronódulos difusos, atenuação em vidro despolido, alçaponamento de ar focal ou enfisema e alterações fibróticas leves (Fig. 2). A tomografia em expiração frequentemente revela alçaponamento de ar, o que se correlaciona com a presença de bronquiolite (25). Os nódulos refletem pneumonia intersticial, bronquiolite celular e granulomas, enquanto que as opacidades lineares e irregulares correspondem a áreas de fibrose (26). Opacidades em vidro fosco e nódulos usualmente indicam lesões reversíveis. Finalmente, se a inalação é mais insidiosa e crônica (longo tempo, baixa exposição) uma forma crônica de PH pode resultar. Se não reconhecida e não tratada, a PH subaguda pode progredir para PH crônica.

Na forma crônica, o principal sintoma é dispnéia de exercício. Outros achados incluem tosse e fadiga, as vezes acompanhada por anorexia e perda de peso acentuada. Baqueteamento digital pode ser encontrado e tem valor preditivo. Em PH de criadores de pássaros a presença de baqueteamento é observada em aproximadamente metade dos casos da forma crônica e aponta para um maior risco de progressão da doença.

Vários casos evoluem para fibrose irreversível e *cor pulmonale*. A doença frequentemente é confundida nesta fase com fibrose pulmonar idiopática.

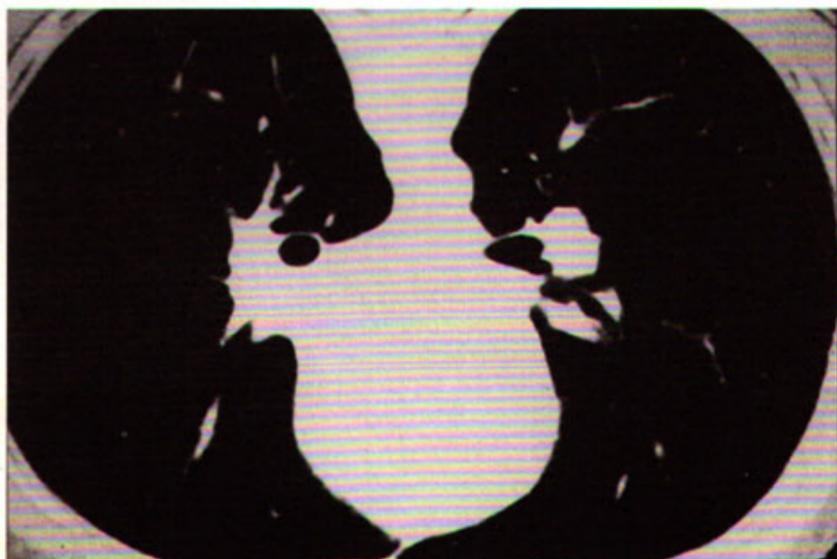


Figura 2

Estertores são comuns e sibilos podem ser achados ocasionalmente pela hiper-responsividade associada. Grasnidos à ausculta (*"squawks"*) são sons musicais breves que aparecem do meio para o final da inspiração; descritos como típicos da PH crônica, podem, entretanto, ser detectados em FPI e bronquiectasias. Decorrem da abertura das vias aéreas periféricas comprometidas frequentemente na PH.

Imagens em vidro despolido são comuns nas formas subaguda e crônica, e devem sugerir o diagnóstico na presença de fibrose pulmonar avançada se presente em áreas sem bronquiectasia de tração e faveolamento (27). A presença de nódulos centrolobulares é igualmente comum na PH e pode ajudar na diferenciação da fibrose pulmonar idiopática (28). Na forma crônica, faveolamento é observado em 50% dos casos.

Embora a fibrose decorrente da PH possa predominar em lobos superiores e poupar os seios costofrênicos, em vários casos os achados são idênticos aos encontrados na fibrose pulmonar idiopática. Quando a fibrose predomina nos lobos superiores, o que ocorre em aproximadamente metade dos casos, os principais diagnósticos diferenciais são: sarcoidose, tuberculose e aspergilose broncopulmonar alérgica.

7) Testes de Função Pulmonar

Os achados são os usuais das doenças difusas – restrição, hipoxemia que piora com exercício, hipocapnia e redução da DCO. A DCO é mais sensível. Testes sensíveis demonstram, frequentemente, obstrução de vias aéreas periféricas, mascaradas na espirometria pelo aumento da retração elástica com relação VEF1/CVF preservada (29). Hiper-responsividade brônquica é demonstrada numa percentagem variável de casos. Em expostos a pombos pode haver obstrução ao fluxo aéreo como manifestação principal (30).

Teste de provocação pode ser feito com a re-exposição ao local suspeito. A resposta é tardia e inclui sintomas e distúrbio restritivo. O teste pode não ser inócua e, em geral, não é indicado.

Não há correlação entre alterações funcionais e gravidade ou prognóstico da PH. Pacientes com acentuada redução da CV e DCO podem se recuperar completamente, enquanto outros com disfunção leve podem caminhar para fibrose irreversível.

Na fase aguda, 4 a 6 semanas podem ser necessárias para resolução completa, cessada a exposição.

8) Lavado Broncoalveolar (LBA)

Achados semelhantes podem ser encontrados em indivíduos assintomáticos com exposição antigênica.

Linfocitose marcada (maior que 20% e, frequentemente, excedendo 50% das células recuperadas) é um achado inespecífico mas de auxílio, desde que este nível de linfocitose é incomum em doenças geralmente consideradas no diagnóstico diferencial.

A relação CD4+/CD8+ é usualmente reduzida a menos que 1 (normal $2,3 \pm 0,2$). Este achado foi, entretanto, descrito na sarcoidose numa proporção de casos e não é observado em muitos casos de PH. Pacientes com maior número de linfócitos CD8 parecem ter doença menos progressiva. Os neutrófilos podem estar acima de 5% após exposição antigênica recente, ou na doença avançada (31). Nesta última, eosinófilos podem estar presentes (>5%).

Mastócitos elevados (> 1%) e o achado de células plasmáticas, associados com linfocitose marcada, parecem ser específicos para PH, e indicam resposta recente ao antígeno; declinam após 1 a 3 meses após cessada a exposição (32). Os achados do lavado broncoalveolar variam com o estágio da doença, agentes desencadeantes e tempo de cessação da exposição, embora as alterações possam persistir por anos, a despeito da melhora de outros parâmetros clínicos, limitando a utilidade do lavado broncoalveolar para acompanhamento da doença (33).

9) Testes Laboratoriais

Anticorpos IgG precipitantes podem ser pesquisados contra muitos antígenos potenciais, tais como fungos, sangue ou produtos de secreções animais.

A presença de precipitinas séricas é comum, mas meramente reflete exposição, desde que 10 – 50% (dependendo do antígeno investigado) dos expostos assintomáticos tenham anticorpos detectáveis no soro. A detecção também depende dos antígenos disponíveis; resultados falso-negativos também ocorrem. Purificação de antígenos aviários com valor diagnóstico são esperados futuramente.

A enzima conversora da angiotensina raramente se eleva na PH, o que auxilia no diagnóstico diferencial com a sarcoidose.

Outros exames como hemograma demonstram achados inespecíficos.

10) Biópsia e Histopatologia ⁽³⁴⁻³⁸⁾

É indicada em pacientes sem critérios clínicos suficientes para diagnóstico definitivo ou para excluir outras doenças que requerem tratamento diferente. Biópsias transbrônquicas são frequentemente suficientes, exceto nos casos avançados com muita fibrose. Nesta situação, biópsias abertas podem revelar achados mais característicos, além da fibrose. É essencial que o patologista seja informado da possibilidade diagnóstica; os achados podem ser sutis e devem ser interpretados com conhecimento dos dados clínicos; 5 a 7 fragmentos pela BTB devem ser retirados. Outras doenças granulomatosas devem ser excluídas.

A pneumonia de hipersensibilidade se apresenta histologicamente como uma pneumonia intersticial crônica não específica, com aparência temporal uniforme. Nos estágios iniciais as lesões constituídas por células inflamatórias estão distribuídas predominantemente em torno dos bronquíolos respiratórios e progressivamente formam acúmulos discretos distri-



Fig. 3A - Pneumonia de hipersensibilidade. Infiltrado inflamatório crônico peribronquiolar, estendendo-se para os septos alveolares. H.E. 50 X.



Fig. 3B - Pneumonia de hipersensibilidade. Células gigantes multinucleadas e infiltrado inflamatório crônico na parede de bronquíolo. H.E. 100X.

buídos difusamente nos pulmões, causando alargamento dos septos alveolares (figs. 3A e 3B). Linfócitos são a maioria das células inflamatórias. Plasmócitos, acúmulos de células epitelióides e histiócitos multinucleados podem ser observados em menor número. Neutrófilos e eosinófilos são ocasionais. Fibrose é mínima. Edema intra-alveolar e intersticial pode ser observado na fase aguda. Pequenos granulomas não necróticos constituídos por histiócitos epitelióides, células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho e do tipo Langhans e linfócitos podem ser observados em 70% das biópsias (figs. 4A e 4B). Estes granulomas são mal definidos e pobremente circunscritos, na maioria das vezes localizados no interstício peribronquiolar. Material tipo corpo estranho dentro do citoplasma de células gigantes pode ser encontrado em 60% do material de biópsia, podendo ser birrefringente ou não,

sendo melhor observado à luz polarizada (fig. 5A). Devido ao envolvimento da parede bronquiolar pelo processo inflamatório e granulomatoso, focos de bronquiolite obliterante ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO) acompanham outras alterações em 2/3 dos casos de pneumonia de hipersensibilidade. Estes achados são representados histologicamente por acúmulos intra-alveolares de células inflamatórias mononucleares e células do conjuntivo, fibroblastos e miofibroblastos. Chamados de corpos de Masson, são resultantes da organização do exsudato fibrinoso e proteináceo, podendo atapar e, as vezes, incorporar-se parcialmente à parede alveolar, causando fibrose dos septos alveolares. Uma pneumonia não resolvida com organização do exsudato fibrinoso e presença de neutrófilos intra-alveolares pode ser observado em mais da metade das biópsias pulmonares, e ede-

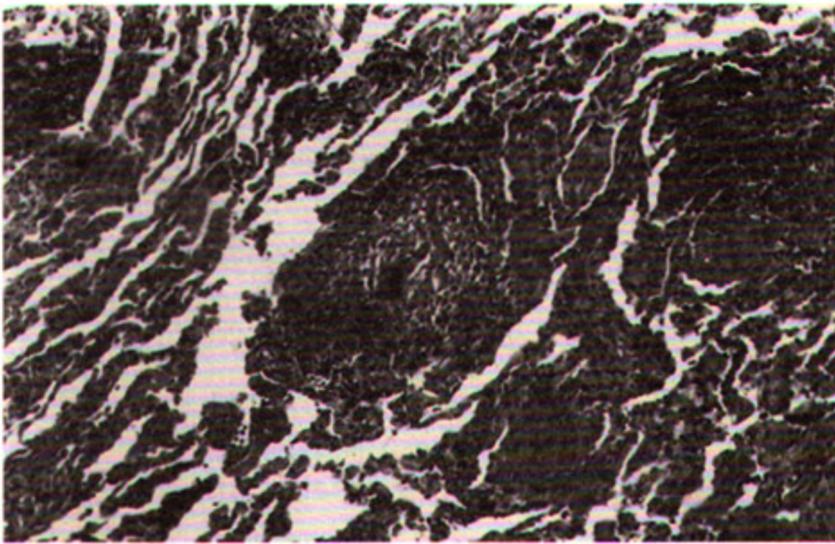


Fig. 4A - Pneumonia de hipersensibilidade. Granulomas não necróticos, mal definidos, localizados no interstício peribronquiolar. H.E. 40X.

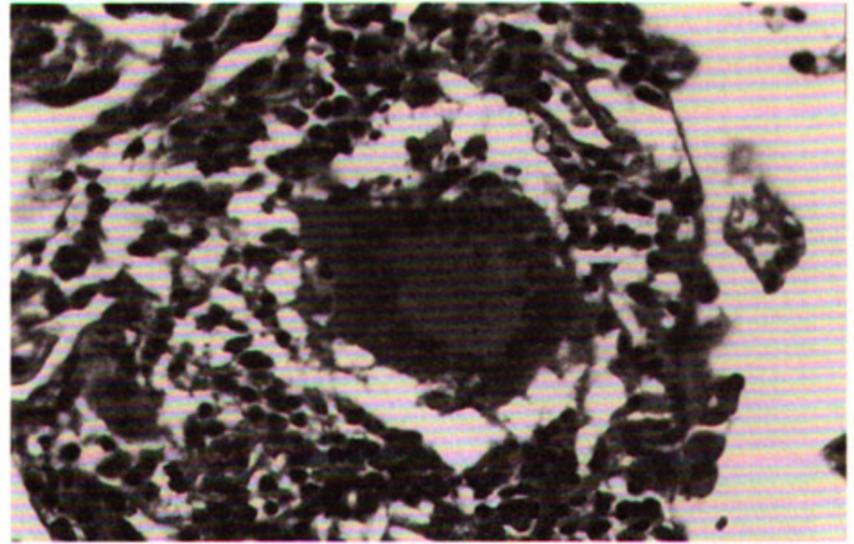


Fig. 4B - Pneumonia de hipersensibilidade. Acúmulos de histiócitos epitelióides e célula gigante multinucleada tipo corpo estranho alargando septos alveolares H.E. 400X.

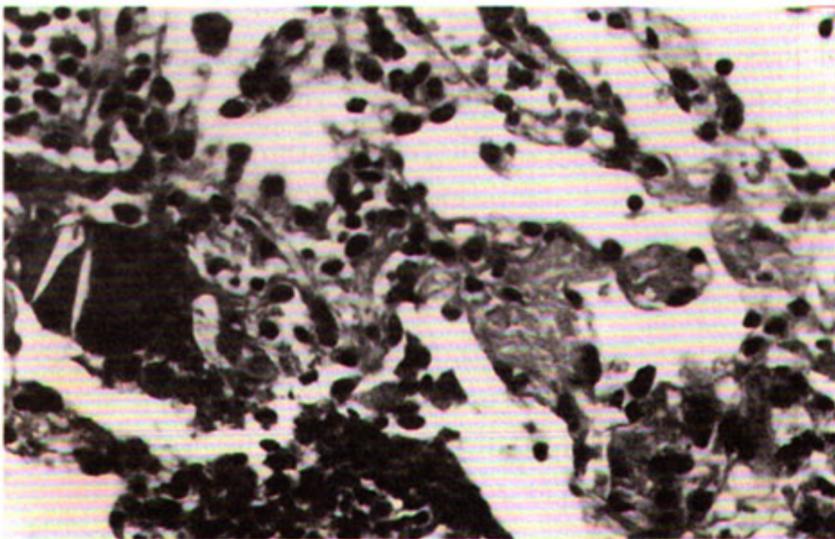


Fig. 5A - Pneumonia de hipersensibilidade. Célula gigante multinucleada contendo material tipo corpo estranho no citoplasma. Espessamento septal por mononucleares. H.E. 400X.

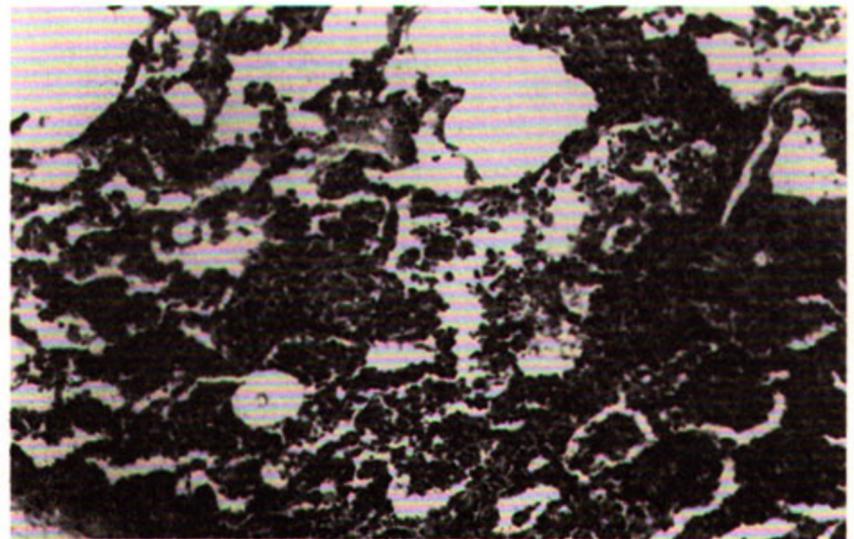


Fig. 5B - Pneumonia de hipersensibilidade. Exsudato fibrinoso e neutrofílico intra-alveolar. Edema focal. H.E. 40X.

ma intra-alveolar acompanha o quadro histológico (fig. 5B). Macrófagos xantomizados podem ser encontrados nos espaços alveolares, em muitos casos reflexo da obstrução bronquiolar (fig. 6A). Achados semelhantes no interstício alveolar são habitualmente associados à doença dos criadores de pombo, mas não são específicos desta entidade (fig. 6B).

Na fase crônica da doença observa-se fibrose intersticial mais extensa, usualmente em menor grau que a encontrada nas biópsias de pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Em muitos casos, há fibrose em torno de pequenas vias aéreas. As artérias pulmonares podem apresentar fibrose intimal caracterizando algum grau de hipertensão pulmonar, mas envolvimento inflamatório vascular não é usualmente presente. Com a progressão da doença, fibrose intersticial difusa com formação de áreas de "faveolamento" do parênquima pulmonar podem ser observadas. A fibrose é predominantemente peribronquiolar e em torno dos vasos e o componente inflamatório constituído por linfócitos e escassos plasmócitos. Granulomas não são facilmente identi-

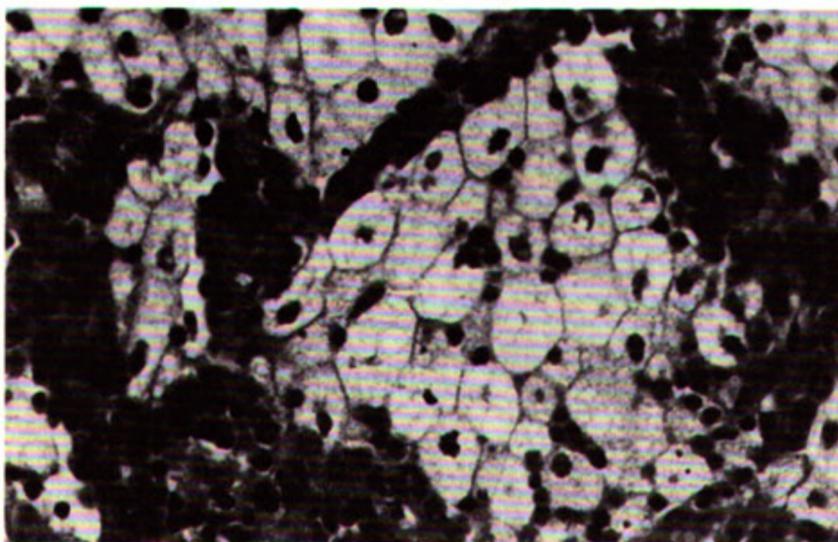


Fig. 6A - Pneumonia de hipersensibilidade. Histiócitos xantomizados preenchendo alvéolos. H.E. 400x

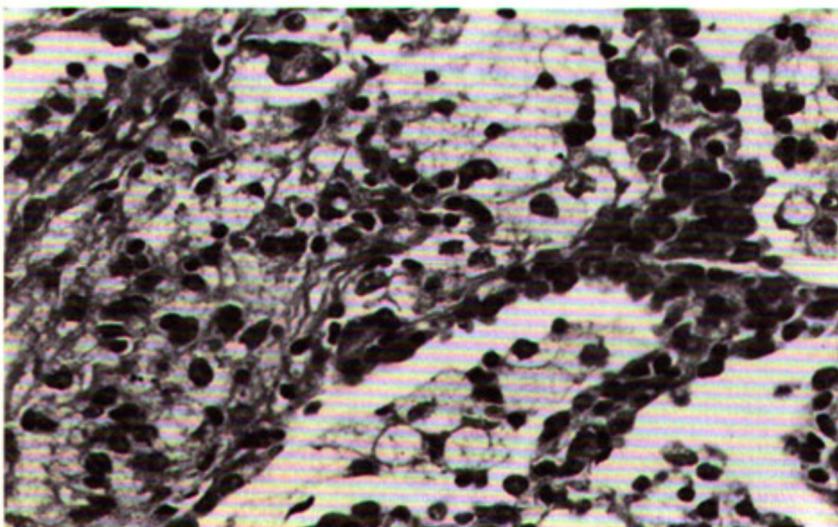


Fig. 6B - Pneumonia de hipersensibilidade. Acúmulo de histiócitos epitelióides e xantomizados do interstício intra-alveolar. H.E. 400x

ficados. Entre os diagnósticos diferenciais histológicos estão incluídas todas as inflamações granulomatosas e colorações específicas para fungos e micobactérias devem ser realizadas. Sarcoidose, beriliose, lesões induzidas por drogas, pneumonia intersticial linfóide (PIL), pneumonia intersticial usual (PIU) e bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO) devem ser afastadas. Na sarcoidose e beriliose os granulomas são mais definidos e a inflamação do interstício e dos bronquíolos é menos intensa. Os granulomas da sarcoidose são habitualmente encontrados na distribuição dos vasos linfáticos, sangüíneos e brônquios. Podem coalescer e substituir parte do parênquima. A extensão do processo inflamatório além do processo granulomatoso não é observada, como ocorre na pneumonia de hipersensibilidade.

Lesões pulmonares induzidas por drogas podem se apresentar histologicamente como reação de hipersensibilidade com granulomas e inflamação crônica não específica.

As pneumonias intersticiais linfóides (PIL) podem exibir granulomas intersticiais não necróticos. Infiltrado linfóide denso com centros germinativos, se estendendo para os septos alveolares com distorção dos mesmos, auxilia no seu diagnóstico. O diagnóstico diferencial de pneumonia de hipersensibilidade na sua fase crônica e final e pneumonia intersticial usual (PIU) é muitas vezes difícil. Na pneumonia intersticial usual granulomas são ausentes, o infiltrado inflamatório intersticial é menos celular, com distribuição ao acaso e caracteristicamente tem aparência temporal não uniforme.

Na bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO), embora possa ser observada fibrose com inflamação peribronquiolar e presença de "plugs" fibrosos (corpos de Masson) intrabronquiolares e intra-alveolares, o interstício não exhibe espessamento e granulomas não são observados.

Alguns achados histológicos podem ser considerados diagnósticos ou altamente sugestivos de pneumonia de hipersensibilidade, embora seu diagnóstico definitivo deva ser feito após correlação com dados clínicos e confirmado através de dados laboratoriais.

Três achados histológicos podem ser considerados diagnósticos desta entidade:

- Pneumonia intersticial crônica temporalmente uniforme com predomínio peribronquiolar.
- Granulomas não necróticos e/ou acúmulos de histiócitos epitelióides.
- Focos de bronquiolite obliterante.

Achados altamente sugestivos são representados por pneumonia intersticial crônica associada a granulomas e/ou histiócitos epitelióides, mas sem bronquiolite obliterante.

O encontro de pneumonia intersticial não específica, especialmente com bronquiolite obliterante e/ou predominância peribronquiolar, é achado que deve ser considerado como provável de pneumonia de hipersensibilidade.

11) Critérios Diagnósticos

Critérios diagnósticos foram sugeridos mas todos têm problemas significativos que limitam sua utilidade (39). Todos foram desenvolvidos antes da disponibilidade da TCAR e LBA. A maioria se aplica a casos agudos, típicos. Todos se baseiam em radiografia anormal ou precipitinas positivas, achados frequentemente ausentes. Não existem critérios diagnósticos para doença subaguda ou crônica aceitos universalmente (40,41,42). O diagnóstico de PH num paciente pode ter importância de Saúde Pública, desde que outros indivíduos expostos ao mesmo ambiente possam ser afetados.

A PH é pouco diagnosticada por diversas razões (43). História ocupacional e ambiental não é feita de rotina em pacientes com queixas respiratórias; os sinais e sintomas são inespecíficos e encontrados em muitas outras doenças, tais como asma, influenza, pneumonias virais e sarcoidose; a radiografia pode ser normal, bem como a função pulmonar.

Critérios diagnósticos:

1) Exposição identificada por:

- História.
- Investigação aerobiológica ou microbiológica.
- Presença de IgG específicos (precipitinas séricas).

2) Achados clínicos, radiológicos e funcionais compatíveis:

- Respiratórios (\pm constitucionais), específico se surgem ou pioram várias horas após a exposição.
- Opacidades em vidro fosco, reticulares ou nodulares na TCAR ou radiografia de tórax.

Espirometria anormal, DCO reduzida, hipoxemia repouso/exercício.

3) LBA – linfocitose, usualmente com relação CD4/CD8 baixa; presença de mastócitos e plasmócitos.

4) Teste de inalação positivo

- Se exposição ao mesmo ambiente

5) Histopatologia compatível

- Granulomas mal-formados, não caseosos.
- Infiltrado de células mononucleares.
- Bronquiolite.

Na presença de exposição evidente com quadro agudo, o diagnóstico pode ser aceito com a presença de um critério adicional (2,3,4 ou 5). Nas formas subaguda e crônica, na presença de exposição, dois critérios adicionais devem ser preenchidos; a biópsia pode ser diagnóstica isoladamente. Na ausência de exposição, três critérios devem estar presentes para o diagnóstico.

Em pacientes não expostos a suspeita pode ser levantada por achados tomográficos, ou do LBA, ou biópsia transbrônquica, ou aberta. Neste caso é crítico que seja feita uma tentativa detalhada para identificar o antígeno específico. Isto frequentemente requer um levantamento detalhado do ambiente doméstico e de trabalho. Completa remoção do paciente de seu ambiente usual por 2 a 3 semanas pode resultar em melhora espontânea, e a re-exposição pode resultar em sintomas agudos que ajudam a identificar precipitantes ambientais.

Se há um caso índice confirmado, outros casos serão aceitos com exposição comum, por dados clínicos e de imagem apenas. Exposição a pássaros, se for comum em determinado país ou local, perde o valor como indicador de exposição, tornando-se a biópsia mais necessária.

Erros diagnósticos comuns – o diagnóstico não é feito ou é tardio por vários motivos:

- História de exposição detalhada não é feita.
- A radiografia é normal em muitos casos.
- Interpretação da biópsia é dada como inespecífica.

A suspeita de PH deve ser levantada nas seguintes situações:

- "Pneumonias ou gripes recorrentes", especialmente se regulares (em certas estações, dias da semana ou após certos eventos).
- Presença de animais domésticos, mesmo sem contato direto.
- Vazamentos ou infiltrações de água em casa ou no trabalho, ou contato com piscinas, saunas e banheiras quentes.
- Outras pessoas têm sintomas semelhantes ou deixaram o emprego por sintomas recorrentes.
- Paciente melhora longe de casa ou do trabalho (como após férias).

- Doença intersticial nodular e/ou com padrão em vidro fosco associados a perfusão em mosaico na TCAR expiratória na ausência de tabagismo.
- Diagnóstico de fibrose pulmonar de causa inaparente.

12) Tratamento e Prevenção

O afastamento do agente usualmente resulta em regressão da doença, mas tratamento com corticosteróide pode ser necessário em casos mais graves.

Identificação dos antígenos responsáveis é de importância crítica no manejo do caso índice e para prevenção da sensibilização de outros indivíduos. A eliminação completa da exposição às vezes não é possível sem o afastamento do ambiente causal. Isto significa, às vezes, mudança de residência ou de trabalho, mas não garante melhora. Medidas mais enérgicas devem ser tomadas para afastamento, especialmente quando a doença é progressiva.

Pessoas que criam pássaros freqüentemente relutam em livrar-se deles. Se o fazem, a recuperação pode não estar assegurada já que altos níveis de antígenos podem ser detectados no ambiente doméstico por períodos prolongados de tempo após a remoção dos animais e limpeza ambiental (44).

Prevenção: A redução à exposição pode ser conseguida minimizando-se o contato com agentes incitantes potenciais, pela redução da contaminação microbiana no ambiente de trabalho ou doméstico, ou usando-se equipamento protetor. Contaminação dentro de casa usualmente está relacionada com umidade. Deve ser feita a manutenção preventiva dos equipamentos de ar condicionado e ventilação. Umidificadores e vaporizadores devem ser esterilizados freqüentemente com cloro ou peróxido de hidrogênio.

Vazamentos devem ser consertados e se infiltrações de papéis de parede e carpetes forem demonstradas, estes devem ser trocados.

Dispositivos que limitam a inalação de antígenos podem ser úteis quando a eliminação completa dos antígenos é impossível.

Um declínio acelerado da função pulmonar com a exposição continuada foi demonstrado na maioria das formas de PH. Entretanto, alguns pacientes apresentam remissão completa da doença a despeito da exposição subsequente.

Tratamento Farmacológico: Apenas um estudo controlado comparando o afastamento com e sem uso de corticosteróides foi realizado em pacientes com pulmão de fazendeiro. A DCO elevou-se mais rapidamente nas primeiras semanas no grupo tratado, porém, a longo prazo os resultados foram semelhantes (45). Corticóides devem ser usados na doença aguda grave e na doença progressiva. Prednisona deve ser usada em dose alta, 1mg/kg/dia por 30 dias, seguida de redução para manutenção de 10-15 mg/dia. Medir função pulmonar após 30 dias. Com melhora, iniciar a redução gradual. A prednisona é interrompida quando o paciente é considerado curado ou se não há resposta clínica ou funcional. Se as anormalidades pulmonares ocorrem ou pioram durante a redução da prednisona, o esquema de manutenção é prolongado indefinidamente. Num estudo recente de 18 casos, nove foram tratados com prednisona e nove com beclometasona por 6 meses, tendo havido melhora funcional semelhante (46). Os dois grupos foram afastados da exposição. Outros estudos devem ser feitos para confirmar estes achados.

Após afastamento do antígeno aviário, o tempo médio para normalização ou melhora da função pulmonar com a remoção da exposição é de três meses.

Se há hiper-reatividade brônquica ou obstrução ao fluxo aéreo, broncodilatador e corticóide inalatório podem ser dados.

13) Prognóstico

O prognóstico é variável, dependendo da forma clínica. Nas formas aguda e subaguda pode haver recuperação completa; pacientes com a forma crônica podem melhorar, permanecer estáveis, ou progredir apesar do afastamento e tratamento (47, 48).

O prognóstico é influenciado por vários fatores:

- quanto maior o tempo de exposição, pior é o prognóstico. Dois ou mais anos de exposição indicam menor possibilidade de recuperação.
- Maior intensidade de exposição resulta em declínio acelerado da função pulmonar.
- A presença de baqueteamento digital, fibrose na biópsia e faveolamento indicam evolução desfavorável (49, 50).

A natureza da apresentação (aguda vs subaguda) e o grau ou tipo de anormalidade funcional na ocasião do diagnóstico não se correlacionam claramente com a recuperação ou progressão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Rubin AS, Hetzel JL, Zelmanovitz S, Porto NS. Pneumopatia alérgica extrínseca. Relato de um caso. *J Pneumol* 1994; 20:40-42.
- 2-Scarpinella-Bueno MA, Martinez FAB, Rodrigues Jr M, Faresin SM, Ferreira RG, Bogossian M. Pneumonite de hipersensibilidade: relato de dois casos e revisão de literatura. *J Pneumol* 1995; 21:255-260.
- 3-Selman M. Hypersensitivity pneumonitis In: Schwarz MI, King TE (Eds) *Interstitial Lung Disease*. BC Dekker Inc. 1998:393-422.
- 4-Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Sem Resp Med* 1993, 14:353-364.
- 5-Sharma OP, Fujimura N. Hypersensitivity pneumonitis: a noninfectious granulomatosis. *Sem Respir Infect* 1995; 10:96-106.
- 6-Garnier M, Lieberman P, Fink J, Lockwood DG. Humidifier lung. An outbreak in office workers. *Chest* 1980; 77:183.
- 7-Suda T, Sato A, Ida M, Gemma H, Hayakawa H, Chida K. Hypersensitivity pneumonitis associated with home ultrasonic humidifiers. *Chest* 1995; 107:711-717.
- 8-Kane GC, Marx JJ, Prince DS. Hypersensitivity pneumonitis secondary to *Klebsiella oxytoca*. A new case of humidifier lung. *Chest* 1993, 104:627.
- 9-Embil J, Warren P, Yakus M, et al. Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium-avium* complex in hot tube water- hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest* 1997:813-816.
- 10-Bernstein DL, Lummus ZL, Santilli G, et al. Machine operator's lung. A hypersensitivity pneumonitis disorders associated with exposure to metalworking fluid aerosol. *Chest* 1995; 108:636.
- 11-Kreiss K, Cox-Ganser J. Metalworking fluid-associated hypersensitivity pneumonitis: a workshop summary. *Am J Ind Med* 1997; 32:423-432.
- 12-Hogan MB, Patterson R, Pore RS, Corder WT, Wilson NW. Basement shower hypersensitivity pneumonitis secondary to *Epilobium nigrum*. *Chest* 1996; 110:855-856.
- 13-Ando M, Suga M. Hypersensitivity pneumonitis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 1997; 3:391-395.
- 14-Bourke SJ, Boyd G. Pigeon fancier's lung. *BMJ* 1997; 315:70-71.
- 15-Selman M, Salas J, Pardo A, Pérez-Padilla R. Pigeon breeder's disease: a paradigm for understanding hypersensitivity pneumonitis. *Clin Pulm Med* 1995; 2:98-105.
- 16-Baldwin CI, Todd A, Bourke SJ, Allen A, Calvert JE. IgG subclass responses to pigeon intestinal mucin are related to development of pigeon fanciers' lung. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:349-357.
- 17-Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:1004-1010.
- 18-Simpson C, Garabrant D, Torrey S, et al. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction and occupational asthma associated with 1,3-bis(isocyanatomethyl) cyclohexane prepolymer. *Am J Ind Med* 1996; 30: 48.
- 19-McSharry C, Banham SW, Boyd G. Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. *Clin Allergy* 1985; 15:487.
- 20-Kaltreider HB. Hypersensitivity pneumonitis. *West J Med* 1993; 159:570-578.
- 21-Schkade PA, Routes JM. Hypersensitivity pneumonitis in a patient with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98:710-712.
- 22-Suga M, Yamasaki H, Nakagawa K, Kohrogi H, Ando M. Mechanisms accounting for granulomatous responses in hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasculitis and Lung Diseases* 1997; 14:131-138.
- 23-Epler G, McLoud T, Gaensler E, et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *New Engl J Med* 1978; 298:934-939.
- 24-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; 159:469-472.
- 25-Small H, Flower CDR, Traill ZC, Gleeson FV. Air-trapping in extrinsic allergic alveolitis on computed tomography. *Clin Radiol* 1996; 51:684-688.
- 26-Hansell DM, Wells AU, Padley SPG, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996; 199:123-128.
- 27-Sansores R, Salas J, Chapela R, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:957.
- 28-Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:807-811.
- 29-Pérez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, Mejía M, Ramos C, Selman M. Bronchiolitis in chronic pigeon breeder's disease: morphologic evidence of a spectrum of small airway lesions in hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigens. *Chest* 1996; 110:371-377.
- 30-Bourke SJ, Carter R, Anderson K, et al. Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fancier's lung. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:629.
- 31-Reynolds HY. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of cellular and immunologic changes with clinical phases of disease. *Lung* 1988; 166:189.
- 32-Drent M, van Nierop MAMF, Gerritsen FA, Wouters EFM, Mulder PGH. A computer program using BALF analysis results as a diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:736-741.

- 33-Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Muller NL. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: Sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 189:111.
- 34-Flint A, Colby TV. The pulmonary eosinophilias, hypersensitivity pneumonitis, and drug-induced lung disease. In: _____. *Surgical pathology of diffuse infiltrative lung disease*, Flórida: Grune & Stratton, 1987: 63-90.
- 35-Hasleton PS. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). In: Hasleton PS, ed. *Spencer's pathology of the lung*. 5th ed. 1996, 433-447.
- 36-Katzenstein ALA. Immunologic lung disease. In: _____. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*, Third edition. United States of America: WB Saunders Company, 1997: 138-167.
- 37-Kawanami O, Basset F, Barrios R, et al. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 1983; 110: 275-289.
- 38-Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, et al. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 1982; 81: 142-146.
- 39-Rose C, King TE Jr. Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:151.
- 40-Cormier Y, Lacasse Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: The role of serum precipitins, lung biopsy, and high-resolution computed tomography. *Clin Pulm Med* 1996; 3:72.
- 41-Krasnick J, Meuwissen HJ, Nakao MA, Yeldandi A, Patterson R. Hypersensitivity pneumonitis: problems in diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1027-1030.
- 42-Schuyler M. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997; 111:534-536.
- 43-Salvaggio JE. The identification of hypersensitivity pneumonitis. *Hosp Pract* 1995; 30:57.
- 44-Craig TJ, Hershey J, Engler RJ, et al. Bird antigen persistence in the home environment after removal of the bird. *Ann Allergy* 1992; 69:510.
- 45-Kokkarinen J, Tukiainen 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.
- 46-Ramirez A, Sansores R, Chapela R, et al. Inhaled beclomethasone versus oral prednisone. A clinical trial in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995, 151:A 605.
- 47-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.
- 48-Bourke SJ, Banhan SW, Carter G, et al. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax* 1989; 44:415-458.
- 49-Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Sánchez M, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:49-53.
- 50-Sansores R, Salas J, Chapela R, et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med* 1990; 84:839-844.