

# Pneumonia de Hipersensibilidade

## *Hypersensitivity Pneumonia*

Rogério de Mattos Bártholo <sup>1</sup>, Carminda Maria Campanate Ribeiro <sup>2</sup>, Salomão Assis Gerecht <sup>3</sup>, Hamilton Campanate Ribeiro <sup>4</sup>, Thiago Prudente Bártholo <sup>5</sup>.

**Descritores:** *Pneumonia de hipersensibilidade (PH), alveolite alérgica extrínseca (AAE), tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR).*

**Key words:** *Hypersensitivity pneumonia, extrinsic allergic alveolitis, high resolution computed tomography (HRCT).*

### Introdução

A Pneumonia de Hipersensibilidade (PH) ou Alveolite Alérgica Extrínseca (AAE) compreende um grupo de doenças mediadas imunologicamente. São causadas pela inalação repetida de substâncias orgânicas em indivíduos suscetíveis, desencadeando uma reação inflamatória localizada na parede dos alvéolos, bronquíolos e interstício pulmonar. Essas doenças apresentam um acentuado comprometimento monocítico-macrofágico, que com frequência é acompanhado pela formação de granulomas. É também conhecida como Alveolite Alérgica Extrínseca<sup>1</sup>. As partículas inaladas, que são geralmente de 1 a 5 mm em diâmetro, se depositam nos espaços aéreos distais e produzem uma resposta inflamatória imunomediada em indivíduos sensibilizados<sup>2</sup>.

O pulmão está constantemente exposto a uma larga variedade de insultos ambientais. Na sua defesa contra essas agressões, contudo, o pulmão responde por meio de um número limitado de mecanismos fisiopatológicos<sup>3</sup>.

Em 1713, Ramazzini<sup>4</sup> descreveu a primeira relação entre inalação de pequenas partículas orgânicas e doença em tratadores de gado. Campbell<sup>5</sup>, em 1932,

descreveu a entidade conhecida como pulmão do fazendeiro. Este autor observou a relação entre o quadro clínico de febre, calafrios, tosse e dispnéia em trabalhadores de fazenda que ocorria após contato com feno mofado. O quadro, de início, foi acreditado tratar-se de uma verdadeira infecção micótica dos pulmões. Em 1953, foi constatado por Fuller<sup>6</sup> que este resultava da sensibilização a produtos do feno mofado que ocasionavam uma resposta inflamatória pulmonar. Pepys<sup>7</sup> enfatizou a natureza imune da doença, demonstrando a presença de anticorpos precipitantes para antígenos extraídos do feno mofado no soro de pacientes afetados. Logo após, o mesmo grupo relatava que os antígenos responsáveis vinham especificamente de um grupo de bactérias relacionadas com morfologia fúngica, os actinomicetos termofílicos. Williams<sup>8</sup> reproduziu a síndrome clínica em pacientes com a doença por meio de provocação inalatória com feno mofado. Dickie e Rankin<sup>9</sup> descreveram a mesma síndrome em trabalhadores em fazenda em Wisconsin e relataram que a biópsia pulmonar nesses casos demonstrava a natureza linfóide e granulomatosa da resposta patológica no pulmão.

<sup>1</sup> Mestre em Pneumologia pela UFRJ. Médico do Ambulatório de Doenças Intersticiais do Hospital Cardoso Fontes, <sup>2</sup> Médica do Ambulatório de Doenças Intersticiais do Hospital Cardoso Fontes, <sup>3</sup> Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital Cardoso Fontes, <sup>4</sup> Médico Pneumologista do Hospital das Mercês – São João Del Rey – MG, <sup>5</sup> Curso de graduação em Medicina. Faculdade de Ciências Médicas – UERJ.

**Endereço para correspondência:** Rogério de Mattos Bártholo. Rua Arquias Cordeiro, 324, sala 306 – Méier, Rio de Janeiro – RJ. Cep: 20720-000. E-mail: rogerio.bartholo@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 28/11/2003 e aceito no dia 30/12/2003, após revisão.

Desde então, mais de 300 etiologias para pneumonia de hipersensibilidade têm sido evidenciadas. Em 1965, Reed et cols<sup>10</sup> descreveram o primeiro caso de pulmão dos criadores de pássaros. Em 1987, Weiss<sup>11</sup> relatou o pulmão do trabalhador com conchas de moluscos e Morell et cols<sup>12</sup>, em 1995, relataram o pulmão dos trabalhadores com gesso. Em 1999, Wright<sup>13</sup> descreveu o pulmão do "El Niño", quando este fenômeno meteorológico ocasionou uma precipitação de chuvas sem precedentes, com inundações em porões na Califórnia, sendo detectado um fungo - *Pezizia domiciliana* - como agente etiológico da PH. Neste mesmo ano, Rivero et cols<sup>14</sup> descreveram o pulmão do trabalhador com salame, entre outros relatos envolvendo a detecção de novos agentes causadores da doença.

Uma grande variedade de precipitantes orgânicos podem ser inalados como finas partículas de aerossol e induzir o aparecimento da pneumonia de hipersensibilidade em pacientes suscetíveis. Entre estes, encontram-se bactérias, fungos, proteínas animais, proteínas de inseto, amebas e agentes químicos de baixo peso molecular<sup>15</sup>. A tabela 1 relaciona algumas das etiologias de pneumonia de hipersensibilidade, o agente e a doença ocasionada por este<sup>15</sup>. Algumas drogas induzem um quadro de pneumonia de hipersensibilidade, por meio de uma patogenia

diferente. Alguns contestam esse conceito<sup>16</sup>.

As mais bem estudadas formas de pneumonia de hipersensibilidade são o pulmão do fazendeiro e o pulmão do criador de pássaros<sup>2</sup>. O primeiro é raro no Brasil, havendo talvez só um caso não publicado<sup>16</sup>. Como se pode constatar, a maioria das exposições são ocupacionais, porém, alguns passatempos, como criar pássaros, podem estar relacionados também à etiologia da doença<sup>2</sup>.

A pneumonia de hipersensibilidade do criador de pássaros, por sua vez, é a mais freqüente em vários países, tais como o Brasil<sup>16</sup> e o México<sup>17,18</sup>. É mais comum no sexo feminino em pessoas que tratam dos pássaros em ambiente doméstico<sup>16</sup>. Durante o contato com as aves (pombos, periquitos, canários e outras aves), pode haver sensibilização a antígenos aviários presentes nas fezes e penas desses animais. O antígeno pode permanecer no ambiente por longos períodos (até 18 meses) após a retirada das aves e mesmo após uma boa limpeza do local. Ainda que não se conheça qual o principal componente antigênico das aves, tem sido sugerido que a Imunoglobulina A (IgA) e a mucina intestinal das aves sejam os antígenos predominantes. Deve-se considerar ainda que a prática de uso de travesseiros e edredons com penas de aves, muito freqüente nos dias atuais, deve ser pesquisada na anamnese, pois pode ser responsável pelo aparecimento da doença<sup>19</sup>.

Em relação à exposição doméstica, deve-se enfatizar a importância da detecção da presença de pássaros, travesseiros de penas, umidificadores, desumidificadores ou vaporizadores que, assim como saunas ou banheiras quentes, podem sofrer contaminação da água por várias espécies de bactérias potencialmente sensibilizantes e causadoras da doença<sup>20,21,22</sup>. Outro detalhe que não pode ser esquecido na anamnese é a presença de infiltrações em paredes, especialmente em áreas mal ventiladas (porões, sótãos), assim como a detecção de mofos nas paredes, sinais de ambiente propício ao crescimento de fungos, cuja aspiração e

**Tabela 1** – Exemplos de agentes, e seu local de origem, que causam a Pneumonia por Hipersensibilidade

Agente	Origem	Doença
<b>Bactérias:</b>		
Actinomicetos termofílicos	feno mofado	pulmão do fazendeiro
<b>Fungos:</b>		
Alternaria sp	madeira mofada	pulmão trabalhador madeira
Aspergillus sp	malte mofado	pulmão trabalhador malte
Penicillium casei	queijo mofado	pulmão trabalhador queijo
Pullularia sp	madeira mofada	sequoiose
Penicillium frequentans	poeira da cortiça	suberose
<b>Proteínas animais:</b>		
Proteínas aviárias	fezes e penas	pulmão criador pássaros
Proteína urina rato	urina animal	pulmão técnico laboratório
<b>Amebas:</b>		
Naegleria gruberi	água do umidificador	pneumonite de ventilação
<b>Químicos:</b>		
Diisocianato de tolueno	indústria de plásticos	PH
<b>Drogas:</b>		
Ouro	drogas	PH induzida por drogas
Procarbazina		
Amiodarona		
Nitrofurantóina		
Methotrexate		
Sulfasalazina		
Nadolol		

sensibilização pode induzir pneumonia de hipersensibilidade em pacientes suscetíveis<sup>23</sup>. Esse tipo é o segundo tipo de PH mais freqüente em nosso meio<sup>16</sup>.

Alguns grupos particulares de PH são descritos e designados com nomes não usuais como Pulmão do Sax (crescimento de *Cândida* no ambiente úmido e quente da peça bucal de um saxofone, levando à sensibilização e PH)<sup>24</sup>, ou PH da casa de verão japonesa, tipo mais freqüente de PH no Japão, cujo agente seria o *Trichosporon cutaneum*<sup>25</sup>, ou ainda os banhos em banheiras de água quente, onde cresce o complexo *M.avium*<sup>26</sup>.

A incidência de PH por vários agentes sofre a influência da modernização das práticas agrícolas e industriais. Doenças outrora freqüentes, como a bagassose na Louisiana, (EUA) desapareceram<sup>27</sup>, enquanto que novas doenças são descritas em ambientes recentemente reconhecidos, como os que permitem exposição a antígenos potenciais como a *Pseudomonas fluorescens* no pulmão dos operadores de máquinas<sup>28</sup>. Isso nos dá a medida do constante desafio, para o clínico, que representa o diagnóstico de PH.

A amiodarona é uma droga lipofílica que tende a se concentrar em órgãos com alto conteúdo lipídico tais como gordura, pulmões e fígado. Apresenta uma longa meia-vida, de 45 a 60 dias. Dois mecanismos distintos de toxicidade existem. O primeiro sem qualquer evidência de uma resposta imune alterada. É a toxicidade direta que ocorre por ação da droga ou de seus metabólitos. Um segundo mecanismo seria a toxicidade indireta, caracterizado por um aumentado número de células inflamatórias e efectoras imunes no pulmão. Este último mecanismo ocorre na pneumonia por hipersensibilidade a drogas<sup>29</sup>. De um terço a metade dos pacientes com toxicidade pulmonar por amiodarona tem um marcado aumento em números absolutos e relativos de leucócitos polimorfonucleares e linfócitos no trato respiratório inferior. Além disso, muitos desses pacientes se apresentam com uma doença febril aguda, com rápida resolução seguindo a retirada da amiodarona. A população de linfócitos no pulmão que aumenta em pacientes com toxicidade por amiodarona é a de linfócitos CD8+, uma população com propriedades "supressoras-citotóxicas". Esses achados são idênticos ao perfil linfocitário descrito com reações de hipersensibilidade associadas com inalação de antígenos orgânicos que são vistas no pulmão do fazendeiro ou na doença dos criadores de pombos<sup>29</sup>. Alterações similares têm sido observadas com outras drogas<sup>30</sup>. Daí ser a PH por droga, tendo por mecanismo a toxicidade indireta, considerada uma pneumonia de hipersensibilidade.

O tabagismo afeta vários órgãos da economia e permanece a mais evitável causa de morte prematura<sup>31,32</sup>. Algumas doenças intersticiais pulmonares guardam uma relação positiva com o tabagismo, tais como a fibrose intersticial pulmonar tipo usual, a pneumonia intersticial descamativa, a bronquiolite respiratória, a bronquiolite respiratória associada a doença intersticial pulmonar, e a histiocitose de células de Langherans<sup>33</sup>. Em contraste, o tabagismo parece ter um efeito protetor em relação ao desenvolvimento de outras doenças como a pneumonia de hipersensibilidade, a sarcoidose e a pneumonite de irradiação<sup>33</sup>.

O antígeno orgânico inalado é fagocitado pelo macrófago, degradado até peptídios e exposto na membrana desta célula associado ao MHC (complexo principal de histocompatibilidade) classe II, sendo então apresentado ao linfócito. Para que um linfócito seja ativado é necessário que ocorra a interação de diversas moléculas de sua superfície com ligantes específicos das mesmas nas membranas das células apresentadoras de antígeno. A interação do receptor do linfócito T (TCR) na membrana deste com um antígeno-MHC na membrana do macrófago é o primeiro sinal de ativação. É necessário que a célula receba outros sinais de outras moléculas da membrana do linfócito com seu ligante do macrófago. A molécula CD28 na superfície do linfócito é capaz de interagir com duas moléculas distintas na superfície dos macrófagos, as moléculas B7-1 e B7-2 (respectivamente CD80 e CD86), transmitindo então um forte sinal de ativação para o linfócito T. São as moléculas co-estimulatórias.

Em estudo interessante, Israel-Assayag e colaboradores<sup>34</sup> avaliaram macrófagos de pacientes com pneumonia de hipersensibilidade para verificar se estes aumentavam sua capacidade de apresentação de antígenos por aumentar sua expressão de moléculas co-estimulatórias B7 em suas membranas (CD 80 e CD 86). Avaliaram também se uma infecção viral poderia aumentar essa expressão, enquanto que o tabagismo a aboliria. Eles estudaram o lavado broncoalveolar e concluíram que um aumento da expressão de moléculas B7 está envolvido na alveolite linfocítica da pneumonia de hipersensibilidade. Uma infecção viral poderia aumentar a pneumonia de hipersensibilidade por aumentar a expressão dessas moléculas B7. O efeito protetor do tabagismo na PH pode ser devido ao fato de que os macrófagos de tabagistas têm um baixo nível de expressão de moléculas co-estimulatórias sobre suas membranas e que não o aumenta mesmo no momento da interação macrófago / linfócito para apresentação de antígeno.

Dakhama e colaboradores<sup>35</sup>, em 1999, detectaram a presença do vírus influenza A nas vias aéreas inferiores de pacientes com pneumonia de hipersensibilidade aguda. Esses achados podem implicar em um papel potencial para influenza A na modulação da PH durante exposição ao antígeno.

As selectinas são moléculas de adesão que contribuem para o recrutamento de leucócitos até o tecido após a injúria. A pneumonia de hipersensibilidade é uma alveolite linfocitária. Estudo sugere que durante o desenvolvimento da PH há um aumento das L-selectinas pulmonares, o que pode contribuir para a persistência da inflamação linfocítica<sup>36</sup>.

Um estudo de Suda et cols<sup>37</sup> sugere a ocorrência de um aumento do tecido linfóide associado ao brônquio na pneumonia de hipersensibilidade crônica. Este aumento decorreria, na PH crônica, da estimulação antigênica e / ou da inflamação. O tecido linfóide associado ao brônquio pode desempenhar um papel importante na imunidade mucosa nesta doença por atuar como seu local de indução.

Em relação à patogênese da PH ocorre uma reação de hipersensibilidade tipo III – reação antígeno-anticorpo nas fases precoces da alveolite. Mais tarde ocorre a reação de hipersensibilidade retardada, tipo IV<sup>38</sup>.

Na PH podemos considerar as seguintes fases<sup>19</sup>:

**Fase aguda:** Ocorre uma resposta de macrófagos e linfócitos. Os linfócitos CD4 aumentam a produção de interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e ativam os macrófagos. As citocinas resultantes desta ativação - IL-1(interleucina 1) e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa) - causam febre e outras reações próprias desta fase. O aumento de células CD4 no líquido do lavado broncoalveolar aparece logo após a exposição, mas os linfócitos CD8 predominam mais tarde, ao contrário do que ocorre em outras entidades, como a sarcoidose.

**Fase subaguda:** é a fase de formação de granulomas. A proteína inflamatória do macrófago (MIP-1 $\alpha$ ) estimula a sua própria transformação em células epitelióides e células multinucleares gigantes.

**Fase crônica:** ou de fibrose, onde ocorre a formação de colágeno por miofibroblastos.

O **quadro clínico** se apresenta de acordo com a forma da doença<sup>19</sup>

**Forma aguda:** É resultante da exposição intermitente e intensa, geralmente ocorrendo em ambientes ocupacionais. Simula uma infecção respiratória viral aguda, com febre, calafrios, cefaléia frontal, dispnéia, tosse, opressão torácica, ocorrendo poucas horas (4 a 8 horas) após a exposição ao antígeno. Pode ceder de forma gradual em 24 a 48 horas, podendo porém haver recorrências. Geralmente o

quadro é confundido com pneumonite viral.

**Forma Subaguda:** ocorre após contatos menos intensos e mantidos com o antígeno. Os pacientes apresentam dispnéia aos esforços rapidamente progressiva, febrícula, astenia e perda ponderal. Esses pacientes podem levar semanas a meses para procurar socorro médico após início dos sintomas. O diagnóstico diferencial desta forma da doença inclui doenças granulomatosas infecciosas (tuberculose miliar e histoplasmose) e não infecciosas (sarcoidose, beriliose), assim como bronquiolite obliterante com pneumonia em organização.

**Forma crônica:** esta evolui para fibrose pulmonar. Pode ser proveniente de uma forma subaguda progressiva ou então da inalação insidiosa e prolongada de baixas concentrações de antígeno sem qualquer quadro agudo prévio. A dispnéia de esforço ou em repouso, taquipnéia, cansaço fácil, tosse e expectoração são sinais de aparecimento progressivo. Em qualquer dessas formas podem ser evidenciados estertores crepitantes e subcrepitantes bilaterais. A presença de sibilos só é vista ocasionalmente<sup>19</sup>.

O **exame físico:** Pode ser normal ou evidenciar estertores crepitantes e subcrepitantes bilaterais. Ocorrem logo após o início da doença e podem persistir por muitas semanas ou no estágio crônico da doença. A presença de sibilos só é vista ocasionalmente. Tem sido sugerido que a presença de obstrução de vias aéreas tem uma implicação prognóstica negativa<sup>39</sup>. Dois sinais, o grasnido ou “squawk” e o baqueteamento digital merecem ser lembrados.

Earis et cols<sup>40</sup> estudaram o grasnido ou “squawk” respiratório em 14 pacientes com fibrose pulmonar difusa. O primeiro grupo era constituído de nove pacientes com alveolite alérgica extrínseca (sete portadores de doença dos criadores de pássaros e dois com pulmão do fazendeiro). O outro era constituído por cinco pacientes com doença reumatóide, granulomatose de Wegener, esclerose sistêmica progressiva e sarcoidose. Foi realizado um estudo clínico e análise fonopneumográfica de dez “squawks” consecutivos. Observaram que o som no grupo da alveolite alérgica extrínseca era de mais curta duração, ocorria mais tardiamente na inspiração e era de mais alta frequência. Constataram que ele resultava da abertura das vias aéreas e diferenças refletiam o tamanho das vias aéreas. Esses sons são indicativos de bronquiolite.

Sansores e cols<sup>41</sup> estudaram a prevalência do baqueteamento digital e o seu valor prognóstico em pacientes com pneumonia de hipersensibilidade - 82 pacientes portadores de doença dos criadores de aves. Quarenta e quatro desses pacientes (51%) apresentaram

baqueteamento digital ao diagnóstico. Desse grupo, 16 pacientes evidenciaram agravamento do quadro pneumológico comparado com só 5 dos 38 que não apresentavam o baqueteamento. Foi feito seguimento por até cinco anos em pacientes afastados da exposição. Esse achado clínico é, portanto, significativo e pode indicar mau prognóstico mesmo nos pacientes que se afastam dos antígenos.

Em relação aos **exames laboratoriais**, leucocitose de 12 a 15.000 células/mm<sup>3</sup> pode ocorrer. Em alguns casos pode chegar a 20 ou 30.000 células/mm<sup>3</sup>. O VHS é normal na maioria dos casos, podendo ser elevado (20 a 40mm/1ª hora) em 31% dos casos e maior que 40mm/1ª hora em 18% dos casos<sup>3</sup>.

A proteína C reativa é elevada e o fator reumatóide pode estar presente. Aumento das imunoglobulinas IgG, IgM e, ocasionalmente, IgA podem ocorrer. No entanto, os eosinófilos e a IgE não aumentam em pacientes com PH. Os níveis de complemento são normais<sup>3</sup>. Níveis séricos de KL-6 e molécula de adesão intercelular -1 solúvel podem ser marcadores úteis de atividade da doença<sup>42</sup>.

Não há um único teste laboratorial ou anormalidade que seja patognômica de pneumonia de hipersensibilidade.

No que concerne ao lavado broncoalveolar, nas primeiras 24 horas após exposição maciça, os neutrófilos migram para o interstício pulmonar. Esses diminuem no lavado broncoalveolar e voltam ao normal em 8 horas. Os linfócitos continuam a aumentar<sup>43</sup>.

O lavado broncoalveolar apresenta achados clássicos nas fases subaguda e crônica da PH. A celularidade total aumenta, marcadamente, até cinco vezes o normal. Os linfócitos freqüentemente aumentam, até mais que 50%. A relação CD4/CD8 está diminuída. Em nenhuma doença os linfócitos do lavado broncoalveolar são tão altos em números absolutos e relativos (em média 70%). Plasmócitos isolados no lavado broncoalveolar, nunca vistos em sarcoidose, e vistos em poucas condições (PH, BOOP, Pneumonia eosinofílica crônica e pneumonia de aspiração), são sugestivos de pneumonia de hipersensibilidade. Macrófagos freqüentemente evidenciam citoplasma espumoso<sup>44</sup>.

O lavado broncoalveolar está sempre indicado no diagnóstico de pneumonia de hipersensibilidade. Ele pode ser mais sensível que radiografia de tórax, provas de função respiratória ou presença de precipitinas séricas. É um método menos invasivo que a biópsia pulmonar. Um dado muito importante é que uma citologia normal no lavado broncoalveolar exclui virtualmente o diagnóstico de pneumonia de

hipersensibilidade. A persistência de anormalidades no lavado permite ainda inferir o não adequado afastamento do antígeno. O lavado broncoalveolar não permite, entretanto a diferenciação de uma alveolite subclínica em pacientes saudáveis sensibilizados daqueles com doença intersticial parenquimatosa<sup>44</sup>.

A sarcoidose se constitui em um dos principais diagnósticos diferenciais da pneumonia de hipersensibilidade. Algumas diferenças entre as duas seriam: a sarcoidose não tem etiologia conhecida, enquanto a PH sabe-se que decorre da inalação de poeiras orgânicas em indivíduos suscetíveis. O granuloma da sarcoidose é sistêmico, enquanto o da PH é localizado no pulmão. A sintomatologia muitas vezes não ocorre na sarcoidose, sendo freqüente, entretanto, na PH. A presença de adenomegalia, bastante freqüente em sarcoidose, é rara na PH. A enzima conversora da angiotensina sérica elevada, presente em 80% dos casos de sarcoidose, só se encontra elevada em 14% dos casos de PH. As precipitinas séricas, ausentes na sarcoidose, estão presentes na PH. As células T do lavado broncoalveolar estão aumentadas em ambas, porém, algo mais acentuadamente na PH. Os linfócitos CD4 no lavado broncoalveolar se apresentam aumentados na sarcoidose e diminuídos na PH. Ao contrário, os linfócitos CD8 do lavado broncoalveolar são diminuídos na sarcoidose e aumentados na PH, sendo a relação CD4/CD8 aumentada na sarcoidose e diminuída na PH, um importante aspecto no diagnóstico diferencial. A ausência de plasmócitos e macrófagos na sarcoidose e sua presença na PH são outros pontos diferenciais. A presença de macrófagos espumosos pode estar presente na PH e está ausente na sarcoidose<sup>44</sup>.

O achado de anticorpos precipitantes específicos no soro de um paciente suspeito de ser portador de PH indica uma exposição suficiente para gerar uma resposta imunológica humoral. Isto pode ser uma pista útil. As precipitinas não parecem ter um papel na patogênese da doença, porém servem como marcadores da exposição antigênica. Precipitinas são freqüentemente encontradas em indivíduos expostos a antígenos, sem evidência clínica de doença. Além disso, anticorpos precipitantes específicos são freqüentemente não demonstráveis em pacientes com pneumonia de hipersensibilidade, especialmente na fase crônica. Resultados podem ser negativos também pela pobre padronização comercial dos antígenos ou pela escolha errada destes<sup>45</sup>.

As provas cutâneas podem ser realizadas com soro de aves, feno, etc. diluído em soro fisiológico. Pápula maior que 10mm é critério de positividade. A leitura

imediate em 15 minutos é mais sensível e específica. As leituras semiretardada (4-8 horas) e retardada em 72 horas podem ser realizadas<sup>19</sup>. A sua especificidade é considerada baixa por alguns autores<sup>46</sup>. Morell et cols<sup>47</sup> observaram em pacientes com pulmão do fazendeiro uma resposta imediata em 83% dos casos e só em 28% dos trabalhadores assintomáticos, enquanto a resposta semi-retardada foi positiva em 100% e 68% respectivamente.

O teste de provocação pode ser feito com antígeno inalado (soro de ave ou feno a 1/100). Se for negativo, repetir com concentração 1/10. Se ainda negativo, repetir por três dias consecutivos a 1/10. Se negativo, pode-se fazer a exposição direta à fonte antigênica. Se há uma queda de 15% na CVF e VEF<sub>1</sub>, considera-se a prova positiva<sup>19</sup>. Estudo evidenciou que um teste de provocação pode ser um teste útil e sem complicações para o diagnóstico de pneumonia de hipersensibilidade crônica<sup>48</sup>.

A avaliação funcional respiratória demonstra um padrão restritivo com diminuição da capacidade vital e da capacidade pulmonar total. Observa-se ainda diminuição da capacidade de difusão, sendo esta um bom preditor da capacidade de exercício. Um padrão obstrutivo pode aparecer nas fases mais crônicas da doença. Áreas de diminuição da atenuação e perfusão em mosaico são um achado auxiliar importante na TCAR na PH e anormalidades funcionais obstrutivas indicam que este fenômeno é causado por bronquiólite<sup>49</sup>.

A histopatologia da PH evidencia um infiltrado inflamatório mononuclear, envolvendo primariamente os alvéolos, paredes alveolares e bronquíolos terminais. Os linfócitos predominam com a presença de alguns plasmócitos. A presença de histiócitos xantomizados grandes, representando macrófagos ativados, são comuns dentro dos alvéolos. Os granulomas não caseosos são comuns, estando presentes em 67% a 90% dos casos. Os granulomas diferem daqueles da sarcoidose. São menores, contêm mais linfócitos e ocorrem mais comumente no tecido alveolar, mais que nos bronquíolos<sup>50</sup>.

Como os achados clínicos e laboratoriais da PH muitas vezes se sobrepõem aos de muitas outras doenças pulmonares (em particular pneumonia infecciosa para PH aguda e fibrose pulmonar idiopática na PH crônica), o diagnóstico pode ser difícil. Schuyler et cols<sup>51</sup> consideram os seguintes critérios para o diagnóstico de pneumonia de hipersensibilidade: *Critérios maiores*: 1- sintomas compatíveis com PH; 2- evidência de exposição a antígeno apropriado por história e/ou detecção de anticorpos no soro ou lavado

broncoalveolar; 3- achados compatíveis com PH na radiografia de tórax ou na TCAR; 4- linfocitose no lavado broncoalveolar, caso seja realizado; 5- alterações histológicas pulmonares compatíveis com PH (se biópsia é realizada) e 6- "desafio natural" (reprodução dos sintomas e anormalidades laboratoriais após exposição ao ambiente suspeito). Os *critérios menores* seriam: 1- estertores bibasais; 2- diminuída capacidade de difusão e 3- hipoxemia arterial em repouso ou em exercício. O diagnóstico seria feito com o preenchimento de quatro dos critérios maiores e no mínimo dois dos menores e se outras doenças como sarcoidose e fibrose idiopática podem ser afastadas<sup>51</sup>.

Um detalhamento da história com vistas a provável exposição é essencial nos pacientes com dispnéia crônica. **Radiologia de tórax** pode ser normal em até 87% dos casos. A tomografia computadorizada de alta resolução tem sensibilidade baixa, de 45%, e portanto se for normal não afasta definitivamente o diagnóstico. É relatado que existe uma pobre correlação entre achados radiológicos, as provas funcionais respiratórias e a histopatologia<sup>52</sup>.

A tomografia computadorizada de alta resolução pode detectar anormalidades quando o raios X de tórax é normal. Pode ainda mostrar melhor algumas alterações radiográficas equívocas, assim como delinear melhor a extensão da doença. Há que se considerar que as anormalidades radiológicas e patológicas em pacientes com pneumonia de hipersensibilidade são inteiramente semelhantes a despeito do antígeno orgânico responsável pela doença<sup>53</sup>.

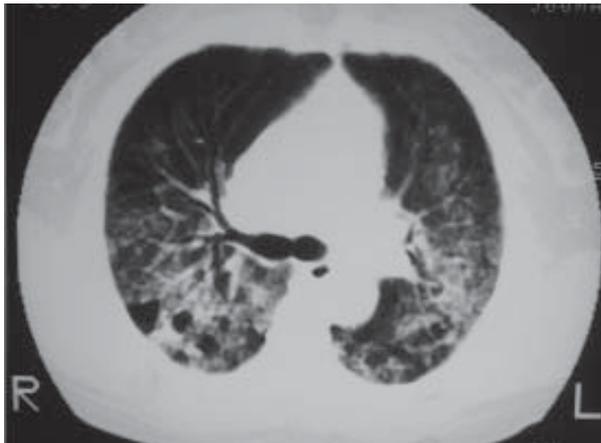
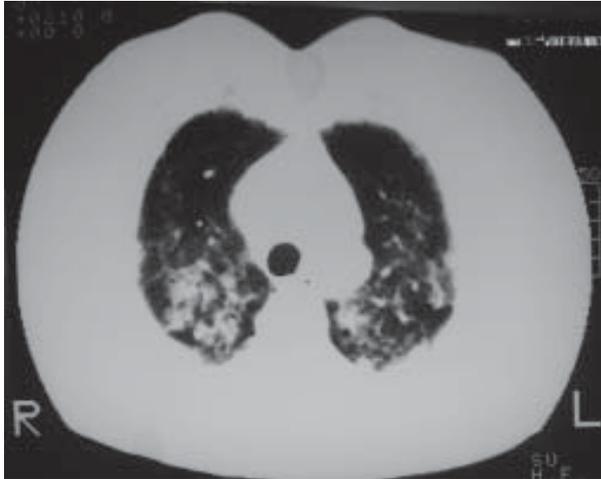
Os achados radiológicos são influenciados pelo estágio da doença<sup>54</sup>.

A exposição maciça **aguda** ao agente incitante pode resultar na consolidação difusa do espaço aéreo. Isso reflete a presença de edema pulmonar. Mais comumente, há opacidades em vidro fosco bilateral, o que reflete a presença de alveolite e bronquiólite respectivamente<sup>54</sup>.

Na fase **subaguda** ocorre um padrão nodular fino. Este se correlaciona com a presença de alveolite, infiltrados intersticiais, pequenos granulomas e bronquiólite celular. As anormalidades histológicas são geralmente mais graves em uma distribuição peribronquiolar. Os granulomas são irregulares em forma e mal definidos<sup>53</sup>.

Na fase **crônica** temos a presença de fibrose, cujo desenvolvimento se dá meses ou anos após a exposição inicial. A fibrose pode ser irregular em distribuição e radiográfica e patologicamente pode imitar a fibrose intersticial pulmonar com a presença de faveolamento<sup>53</sup>.

**Figs. 1 e 2** - TCAR de tórax de PH aguda. Mostra áreas de opacidade em vidro fosco e consolidação parenquimatosa bilateralmente. Quadro agudo com febre alta, dificuldade respiratória e crepitanes bilaterais. Já tinha sido tratada com antibióticos sem melhora. Em sua casa tratava de 200 pombos que ficavam em um único quarto. Melhora com afastamento do local e uso de corticóide.



Uma aparência de consolidação mal definida, recorrente, transitória sobreposta sobre um padrão de pequenos nódulos é considerada típica e altamente sugestiva de pneumonia de hipersensibilidade. As repetidas exposições ao agente podem levar a uma confusa superposição de diferentes padrões radiológicos e estágios do processo de doença. Assim sendo, alterações das fases aguda, subaguda e fibrose crônica podem estar presentes concomitantemente<sup>55</sup>.

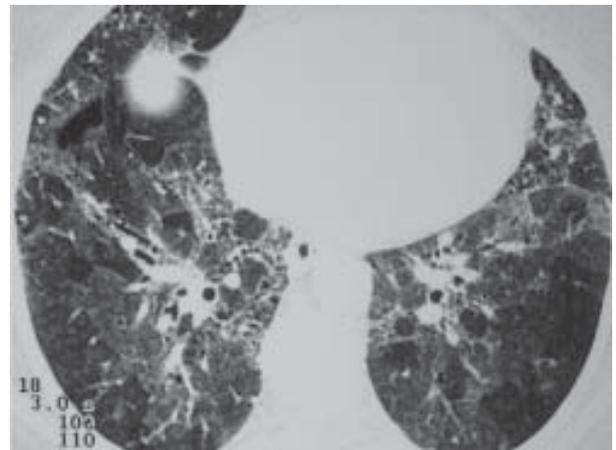
A tomografia computadorizada de alta resolução na fase aguda da PH pode evidenciar consolidação de espaço aéreo bilateral e presença de opacidades mal definidas de 1 a 3mm de diâmetro<sup>53</sup>. Na fase subaguda da PH teremos opacidades em vidro fosco esparsas e a presença de nódulos pequenos, mal definidos, freqüentemente centrilobulares em distribuição. Pode

ocorrer uma superposição desses dois aspectos anteriores e ainda o aparecimento de sinais incipientes de fibrose<sup>53</sup>. Na fase crônica da PH, a tomografia computadorizada de alta resolução evidencia os achados de fibrose. Assim, esses achados se traduzem por espessamento intersticial intralobular, sinal da interface, espessamento septal interlobular irregular, bronquíolos intralobulares visíveis, presença de faveolamento e bronquiectasia de tração. Pode aparecer opacidade em vidro fosco sobreposta a este padrão. Observa-se uma distribuição esparsa ou aleatória das anormalidades. Não há zonas predominantes de fibrose, porém observa-se que esta poupa relativamente os ângulos costofrênicos<sup>53</sup>.

**Fig. 3** - Radiografia de tórax em PA de PH crônica. Mostra infiltrados reticulares em ambos os pulmões comprometendo mais os terços médio e inferiores. Paciente com 79 anos de idade que há mais de 50 anos trata de mais de cem aves no sítio onde mora. Quadro de dispnéia de esforço progressiva, tosse, cansaço e presença de estertores crepitanes bilaterais e "squawk".



**Fig. 4** - TCAR de tórax de PH crônica - Mesma paciente da figura anterior. Presença de espessamento interlobular, bronquiectasias de tração, distorção do padrão arquitetural com discreto faveolamento. Observa-se ainda a presença de inúmeros nódulos centrilobulares que devem corresponder a reexposição ao antígeno.



Um dado tomográfico importante no diagnóstico diferencial entre PH e FIP seria a relativa preservação das bases pulmonares na primeira. Entretanto, deve-se ter em mente que até 31% dos casos de pneumonia de hipersensibilidade podem predominar nas bases. É de suma importância considerar sempre a história clínica associada aos achados laboratoriais<sup>56</sup>.

Lynch *et cols*<sup>57</sup> avaliaram a importância da tomografia computadorizada de alta resolução no diagnóstico diferencial da PH. Concluíram que a TCAR pode diferenciar PH de FIP na maioria, porém não todos os casos. A pneumonia intersticial descamativa não pode ser confiavelmente diferenciada da PH aguda ou subaguda. A PH crônica pode ter achados idênticos aos da pneumonia intersticial usual. A predominância em zonas periféricas ou inferiores, a presença de faveolamento ou bronquiectasias de tração são os sinais mais úteis para diferenciar pneumonia intersticial usual da pneumonia de hipersensibilidade. A presença de micronódulos pode sugerir diagnóstico de PH aguda ou subaguda. Porém, a falta de certeza diagnóstica de PH e a importância clínica desse diagnóstico levam a considerar a biópsia pulmonar.

A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução é mais sensível que a radiografia de tórax. Assim é que 7 de 21 pacientes com PH evidenciaram raios X de tórax normal e TCAR anormal<sup>58</sup>. A Pneumonia de Hipersensibilidade é a doença que teve a mais alta prevalência de radiografia normal em um estudo de doenças pulmonares infiltrativas difusas<sup>59</sup>. Em outro estudo, uma radiografia de tórax normal foi encontrada em um quinto dos pacientes com alveolite alérgica extrínseca com sintomas moderados a graves<sup>60</sup>. A explicação poderia ser que os granulomas são muito pequenos e muito poucos para serem visíveis radiograficamente, a pneumonia intersticial difusa acompanhante seria muito tênue para produzir um aumento visível na densidade radiográfica e/ou ainda que uma marcada bronquiolite poderia ter importantes conseqüências fisiológicas sem nenhuma tradução radiológica<sup>59</sup>.

Pequenos nódulos e áreas de opacificação em vidro fosco representam doença potencialmente tratável ou reversível. Já as regiões de fibrose, tais como áreas lineares irregulares, distorsão arquitetural e faveolamento, são irreversíveis<sup>58</sup>.

Em paciente com história de meses de tosse seca e dispnéia progressiva, e apresentando TCAR com áreas de opacidade em vidro fosco bilateral, o diagnóstico diferencial deve ser feito entre pneumonia de hipersensibilidade, pneumonia intersticial descamativa e proteinose alveolar<sup>53</sup>.

Jacobs *et cols*<sup>61</sup> consideram que PH é subdiagnosticada. Acreditam que os aspectos histopatológicos de pneumonia intersticial usual, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, pneumonia intersticial não específica, pneumonia eosinofílica crônica/infiltrado pulmonar eosinofílico e outros padrões morfológicos não classificáveis representam um espectro de doença intersticial pulmonar que pode ser causado pela inalação de poeiras orgânicas em ambiente doméstico ou de trabalho.

O **tratamento** da pneumonia de hipersensibilidade tem como prioridade o afastamento do antígeno. Alguns pacientes têm dificuldades para tal, já que muitas vezes isto implica em mudanças de ambientes e recomendações para readaptação profissional. Uso de capacetes especiais e filtro de poeira eletrostática já foram tentados<sup>62,63</sup>.

O uso de corticóides sistêmicos em geral melhora as manifestações clínicas e funcionais. A dose de prednisona via oral em geral é de 0,5 a 1mg por quilo de peso por um mês, com redução gradativa da dose segundo parâmetros clínicos e funcionais<sup>63</sup>. Alguns autores têm empregado corticóide tópico e obtido bons resultados<sup>64,65</sup>.

A eritromicina, um macrolídeo com propriedades antiinflamatórias potentes, tem se mostrado promissor em estudos experimentais no tratamento da PH<sup>66</sup>.

Um aspecto muito importante é a alta argúcia do clínico para que o diagnóstico se faça precocemente, antes que alterações estruturais irreversíveis venham a acometer os pulmões.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morell F, Murio C. Neumonitis por hipersensibilidad: nuevas entidades. Arch Bronconeumol 1996;32:377-8.
2. Matar LD, McAdams HP, Sporn TA. Hypersensitivity pneumonitis. AJR 2000; 174:1061-6.
3. Pitcher WD. Southwestern Internal Medicine Conference: Hypersensitivity pneumonitis. Am J Med Sci 1990;300:251-66.
4. Ramazzini B. A treatise on the diseases of tradesman. London: Bell, Smith, Midwinter, Hawes, Davis, Straughtan, Lintot, Round et Wale; 1707.
5. Campbell JM. Acute symptoms following work with hay. Br Med J 1932;2:1143-4.
6. Fuller CJ. Farmer's lung: A review of present knowledge. Thorax 1953;8:59-64.
7. Pepys J, Jenkins PA, Festenstein GN, Lacey ME, Gregory PH, Skinner FA. Farmer's lung. Thermophilic actinomycetes as a source of "farmer's lung hay" antigen. Lancet 1963;2:607-12.
8. Williams JV. Inhalation and skin tests with extracts of hay

- and fungi in patients with farmer's lung. *Thorax* 1963;18:182-96.
9. Dickie HA, Rankin J. Farmer's lung. An acute granulomatous interstitial pneumonitis occurring in agricultural workers. *JAMA* 1958;167:1069-76.
  10. Reed CE, Sosman A, Barbee R A. Pigeon Breeder's Lung. *JAMA* 1965;193:261-4.
  11. Weiss W, Baur X. Antigens of powdered pearl-oyster shell causing hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1987;91:146-8.
  12. Morell F, Gómez F, Uresandi F, González A, Suárez I, Rodrigo M J. Espartosis: un nuevo tipo de alveolitis alérgica extrínseca en los escayolistas de la construcción. *Med Clin (Barcel)* 1995;105:19-23.
  13. Wright RS, Dyer Z, Liebhaber MI, Kell DI, Harber P. Hypersensitivity pneumonitis from *Pezizia domiciliana*. A case of El Niño lung. 1999;160:1758-61.
  14. Rivero MG, Basile LM, Salvatore AJ, Fridlender H, Maxit M. Salami worker's lung. *Medicina (B Aires)* 1999;59(4):367-9.
  15. Fink JN. Hypersensitivity Pneumonitis. *Clin Chest Med* 1992;13:303-9.
  16. Pereira CAC. Pneumonia por Hipersensibilidade. In: Silva SCC, editor. *Conduitas em Pneumologia*. 2001. p. 518-21.
  17. Pérez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, Mejía M, Ramos C, Selman M. Bronchiolitis in chronic pigeon breeder's disease. *Chest* 1996;110:371-7.
  18. Carrillo-Rodríguez J C, Sansores R H, Castrejon A, Perez-Padilla R, Ramirez-Venegas A, Selman M. Neumonitis por hipersensibilidad en la ciudad de México. *Salud Pública de México* 2000;42:201-7.
  19. Mesa Redonda: Patologia pulmonar pediátrica de escassa prevalência. Neumonitis por hipersensibilidad. Alveolitis alérgica extrínseca. *An Esp Pediatr* 2002;56:46-53.
  20. Apostolakos M J, Rossmoore H, Beckett W S. Hypersensitivity pneumonitis from ordinary residential exposures. *Environ Health Perspect* 2001;109(9):979-81.
  21. Embil J, Warren P, Yakus M, Stark R, Corne S, Forrest D, Hershfield E. Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium-avium* Complex in hot-tub water. *Chest* 1997;111:813-6.
  22. Schwartzstein RM, Mark EJ. A 61-year-old man with rapidly progressive dyspnea. *N Engl J Med* 2000;343:642-9.
  23. Ando M, Sakata T, Yoshida K, Yamasaki H, Araki S, Onoue K, Shinoda T. Serotype-related antigen to *Trichosporon cutaneum* in the induction of Summer-type hypersensitivity pneumonitis: correlation between serotype of inhalation challenge-positive antigen and that of the isolates from patients' homes. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:36-44.
  24. Lodha S, Sharma OP. Hypersensitivity pneumonitis in a saxophone player.[letter] *Chest* 1988;93:1322.
  25. Ando M, Konishi K, Yoneda R, Tamura M. Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with Summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung: Report of a nationwide epidemiologic study in Japan. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:1002-9.
  26. Aksamit TR. Hot tub lung: infection,infammation or both? *Semin Respir Infect* 2003;18(1):33-9.
  27. Lehrer SB, Turer E, Weill II. Elimination of bagassosis in Louisiana paper manufacturing plant workers. *Clin Allergy* 1978;8:15-20.
  28. Bernstein DI, Lummus ZL, Santilli G. Machine operator's lung: A hypersensitivity pneumonitis disorder associated with exposure to metalworking fluid aerosols. *Chest* 1995;108:636-41.
  29. Martin WJ. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin in Chest Med* 1990;11:131-8.
  30. Akoun GM, Mayaud CM, Milleron BJ. Drug-related pneumonitis and drug-induced hypersensitivity pneumonitis. [letter] *Lancet* 1984;1:1362.
  31. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:861-5.
  32. Bartecchi CE, Mackenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use. *N Engl J Med* 1994;330:907-12.
  33. Selman M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders. *Chest* 2003;124:1185-7.
  34. Israel-Assayag E, Dakhama A, Lavigne S, Laviolette M, Cormier Y. Expression of costimulatory molecules on alveolar macrophages in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1830-4.
  35. Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, Israel-Assayag E, Cormier Y. Common respiratory viruses in lower airways of patients of patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1316-22.
  36. Navarro C, Mendoza F, Barrera L, Segura-Valdez L, Gaxiola M, Páramo I, Selman M. Up-regulation of L-selectin and E-selectin in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2002;121:354-6.
  37. Suda T, Chida K, Hayakawa H, Imokawa S, Iwata M, Nakamura H, Sato A. Development of bronchus-associated lymphoid tissue in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1999;115:357-63.
  38. Gurney JW. Hypersensitivity Pneumonitis. *Radiol Clin North Am* 1992;30:1219-30.
  39. Barbee R A, Callies Q, Dickie H A, Rankin J. The long-term prognosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1968;97:223-31.
  40. Earis JE, Marsh K, Pearson MG, Ogilvie CM. The inspiratory

- "squawk" in extrinsic allergic alveolitis and others pulmonary fibroses. *Thorax* 1982;37:923-6.
41. Sansores R, Salas J, Chapela R, Barquin N, Selman M. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis: its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med* 1990;150:1849-51.
  42. Ando M, Suga M, Kohrogji H. A new look at hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5(5):299-304.
  43. Fournier E, Tonnel AB, Gosset P, Wallaert B, Ameisen JC, Voisin C. Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1985;88:563-6.
  44. Costabel U. BAL: Findings in specific diseases. In: Atlas of bronchoalveolar lavage. First edition. Philadelphia; 1998. p. 23-64.
  45. Rose C. Hypersensitivity pneumonitis and others disorders caused by organic agents. In: Parsons P E, Heffner J E, editors. *Pulmonary Respiratory Therapy Secrets*; 1997. p. 298-302.
  46. Terho E, Frew AJ. Type III allergy skin test. Position statement for EAACI Subcommittee on skin test and allergen standardization. *Allergy* 1995;50:392-5.
  47. Morell F, Orriols R, Molina C. Usefulness of skin test in farmer's lung. *Chest* 1985;87:202-5.
  48. Ramirez-Venegas A, Sansores R H, Pérez-Padilla R, Carrillo G, Selman M. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care* 1998;158:862-9.
  49. Hansell DM, Wells AU, Padley SPG, Muller NL. Hypersensitivity Pneumonitis: Correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996;199:123-8.
  50. Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacronique JC, Ferrans VJ, Crystal RG. Hypersensitivity Pneumonitis in man. Light and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 1983;110:275-89.
  51. Schuyler M, Albuquerque NM, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. [editorial]. *Chest* 1997;111:534-6.
  52. Highland KB, Flume PA. A 12-year old girl with dyspnea and a normal chest radiographic finding. *Chest* 2001;120:1372-6.
  53. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Diseases characterized primarily by parenchymal opacification. In: Webb WR, Müller NL, Naidich DP, editors. *High-Resolution CT of the Lung*. Second edition. Pennsylvania: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 193-225.
  54. Müller NL, Fraser RS, Lee KS, Johkoh T. Occupational lung disease. In: Müller NL, Fraser RS, Lee KS, Johkoh T. Editors. In: *Diseases of the Lung*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 183-207.
  55. Fraser RG, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP. Diseases of altered immunologic activity. In: *Diagnosis of Diseases of the Chest*. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p. 1177-1326.
  56. Grenier P, Chevret S, Beigelman C, Brauner MW, Chastang C, Valeyre D. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT with Bayesian analysis. *Radiology* 1994;194:383-90.
  57. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King Jr TE, Müller NL. Can CT distinguish Hypersensitivity Pneumonitis from Idiopathic Pulmonary Fibrosis? *AJR* 1995;165:807-11.
  58. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Müller NL. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993;198:111-8.
  59. Epler GR, Mc Loud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978;298:934-9.
  60. Hargreave F, Hinson K F, Reid L. The radiological appearances of allergic alveolitis due to bird sensitivity (bird fancier's lung). *Clin Radiol* 1972;23:1-10.
  61. Jacobs RL, Andrews CP, Coalson J. Organic antigen-induced interstitial lung disease: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(1):4-6.
  62. Jacobs LJ, Andrews CP, Jacobs FO. Hypersensitivity pneumonitis treated with an electrostatic dust filter. *Annals of Intern Med* 1989;110:115-8.
  63. Rodrigues Jr M. Pneumonia por Hipersensibilidade. In: *Pneumologia: Atualização e Reciclagem*. Cukier A, Nakatani J, Morrone N, editors. 2nd ed. São Paulo: Editora Ateneu; 1997. p. 375-7.
  64. Carlsen KH, Leegaard J, Lund OD, Skajaervka H. Allergic Alveolitis in a 12 year-old boy: Treatment with budesonide nebulizing solution. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:257-9.
  65. Ramirez A, Sansores R, Chapela R, Carrillo G, Selman M. Inhaled beclomethasone versus oral prednisone. A clinical trial in patients with Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:605.
  66. Miyajima M, Suga M, Nakagawa K, Ito K, Ando M. Effects of erythromycin on experimental extrinsic allergic alveolitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29(2):253-61. ■