

Artigo original

Pneumonite de Hipersensibilidade Crônica

Chronic Hypersensitivity Pneumonitis

Olívia M. Dias¹, Bruno G. Baldi², André N. Costa²

RESUMO

A pneumonite de hipersensibilidade é uma síndrome com apresentação clínica variável, cuja inflamação no parênquima pulmonar é causada pela inalação de antígenos específicos em indivíduos previamente sensibilizados. A forma crônica da doença cursa com dispneia e fibrose progressivas, padrão restritivo em testes funcionais pulmonares e pior prognóstico, representando um desafio diagnóstico no diferencial com outras pneumopatias intersticiais idiopáticas. Recentes estudos permitiram um maior entendimento sobre a fisiopatogênese, especificamente no estudo da suscetibilidade genética e na modulação da resposta imune frente a determinados antígenos. A TCAR tem permitido correlações cada vez mais fidedignas com os achados histológicos, podendo muitas vezes evitar a biópsia cirúrgica. Pelo aspecto tomográfico, muitas vezes indistinguível entre aquele de pneumonia intersticial não específica e o de pneumonia intersticial usual, um inquérito sobre exposições sempre deve ser ativamente buscado na investigação clínica dos pacientes com doenças intersticiais fibrosantes. Recentemente, formas de exacerbação aguda semelhantes à fibrose pulmonar idiopática também foram descritas e se associam a um pior prognóstico. O diagnóstico precoce permite o tratamento com o afastamento da exposição e eventual uso de medicação anti-inflamatória. Ainda faltam estudos sobre o real papel da utilização de imunossuppressores e corticosteroides no tratamento dessa doença.

Descritores: Alveolite alérgica extrínseca/diagnóstico; Alveolite alérgica extrínseca/terapia; Fibrose pulmonar.

ABSTRACT

In sensitized individuals, the inhalation of specific antigens causes inflammation of the lung parenchyma. This condition is known as hypersensitivity pneumonitis, a syndrome with multiple clinical presentations. Chronic hypersensitivity pneumonitis is characterized by progressive dyspnea and parenchymal fibrosis, together with a restrictive pattern on lung function tests. For individuals with hypersensitivity pneumonitis, the prognosis is poor. In the differential diagnosis, it is difficult to distinguish hypersensitivity pneumonitis from other idiopathic interstitial pneumonias. Recent studies have led to a better understanding of pathogenesis, particularly in terms of genetic susceptibility and modulation of the immune response to specific antigens. Because of technological advances, HRCT findings now correlate well with histological features, which can make surgical biopsy unnecessary in specific cases. Given that the tomography findings in nonspecific interstitial pneumonia are often indistinguishable from those observed in usual interstitial pneumonia, the history of exposure should always be investigated in individuals with hypersensitivity pneumonitis. Recently, forms of acute exacerbation similar to idiopathic pulmonary fibrosis and with a poor prognosis have also been described. Early diagnosis enables treatment by removal of or from the source of exposure and, in some cases, through the use of anti-inflammatory drugs. To date, there have been few studies investigating the true role played by immunosuppressants and corticosteroids.

Keywords: Alveolitis, extrinsic allergic/diagnosis; Alveolitis, extrinsic allergic/therapy; Pulmonary fibrosis.

1. Programa de Pós-Graduação, Grupo de Doenças intersticiais, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Olívia M. Dias. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César, CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel: 55 11 2661-5000. E-mail: meiradias@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

Embora a definição não seja consensual, admite-se que a pneumonite de hipersensibilidade (PH) seja uma síndrome com apresentação clínica variável, na qual a inflamação no parênquima pulmonar é causada pela inalação de antígenos orgânicos específicos ou substâncias de baixo peso molecular em indivíduos previamente sensibilizados (1,2). Os sintomas sistêmicos podem ou não estar presentes.

A PH crônica representa o estágio final, no qual a exposição prolongada a um determinado antígeno levaria à fibrose. O diagnóstico diferencial é desafiante, frente à sobreposição da história clínica e de achados funcionais e tomográficos dessas patologias nos estágios terminais. Desse modo, na presente revisão, abordaremos com mais ênfase a PH crônica e suas particularidades.

ETIOLOGIA

A relação de novos antígenos é crescente; porém, os principais ainda são mofo e pássaros (3). Componentes químicos, como isocianatos, atuam como haptenos facilitando a apresentação antigênica. Mais recentemente, outras formas de exposição têm sido reconhecidas, como a PH secundária à exposição a *Mycobacterium avium* (*hot tube disease*) e a PH secundária à exposição a micobactérias encontradas em óleo de corte utilizado no resfriamento de peças metalúrgicas (3).

FISIOPATOLOGIA

Nem todos os indivíduos expostos desenvolvem PH. A fisiopatologia envolve a exposição inicial e uma posterior diminuição da tolerância antigênica. A suscetibilidade genética — como polimorfismo dos transportadores e moléculas apresentadoras de antígenos MHC classe II (4,5) —, casos de PH em famílias (6), presença de fatores ambientais — antígenos virais encontrados em LBA (7) — ou mesmo o microquimerismo, que é o encontro de material genético fetal em amostras de sangue maternas, achado relacionado à autoimunidade (8), podem causar imunomodulação da resposta a um determinado antígeno.

Com a exposição contínua, ocorre uma resposta do tipo IV. Há dano persistente e não reparado das células epiteliais com estímulo à secreção de IL-12 por macrófagos, promovendo a diferenciação dos linfócitos para uma resposta do tipo Th1. Imunocomplexos ligam-se a receptores Fc na superfície dos linfócitos, estimulando a produção de interleucinas, principalmente TNF- α e IL-1. Essas estimulam os linfócitos Th1 a produzirem IFN- γ . Esse último estimula ainda mais a produção de TNF- α , TGF- β e IL-1, gerando um mecanismo de feedback positivo que culmina em quimioatração de fibroblastos, aumento da produção local de colágeno, remodelamento intersticial e, finalmente, fibrose.

Em contrapartida, há uma subpopulação de linfócitos T CD4+, chamados “reguladores” (LyTreg), que parecem ter um papel na tolerância antigênica em indivíduos normais, atuando no equilíbrio entre o dano tecidual e os efeitos protetores da resposta imune pulmonar (9). Um estudo encontrou um aumento de interleucinas pró-inflamatórias no LBA na PH crônica, notadamente IL-17, IL-1 β e IL-6, que teriam um papel na supressão da atividade reguladora dos LyTreg (9).

Alguns autores postulam ainda que a incapacidade do linfócito em debelar um determinado antígeno polarizaria a resposta imune para Th2 — nesses casos, haveria maior chance de a doença tornar-se crônica e de surgir fibrose (10,11).

Em relação aos antígenos inalados, parece haver influências da resposta imune culminando em diferentes fenótipos. Em indivíduos expostos a mofo, há uma maior presença de sintomas sistêmicos a despeito de exames radiológicos normais, assemelhando-se à forma aguda. Já na exposição a pássaros, a doença tende a tornar-se crônica com o desenvolvimento de fibrose (5).

Indivíduos tabagistas têm um menor risco de desenvolver a doença. A nicotina diminui a resposta inflamatória pela diminuição da ativação macrófagica, da proliferação de linfócitos e da função das células T (12). Entretanto, uma vez que o paciente desenvolva a doença, esses tendem a apresentar um pior prognóstico.

EPIDEMIOLOGIA

Não há dados epidemiológicos confiáveis sobre a incidência ou a prevalência da PH. Diferenças quanto ao tipo de antígeno sensibilizante, falta de padronização dos critérios diagnósticos e subnotificação de casos são possíveis fatores. No México, um dos poucos inquéritos populacionais mostrou uma incidência estimada de 30 casos para cada 100.000 habitantes entre os anos de 1988 e 1990 (13); entretanto, as características climáticas da região, onde predominam altas temperaturas e baixa umidade, limitam a extrapolação desses dados.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

É raro o paciente associar espontaneamente o início dos sintomas com uma exposição relevante, tornando importante a busca ativa de fatores ambientais frente a queixas respiratórias. Acredita-se que a exposição intermitente a um antígeno, a exposição de longo prazo a uma pequena carga de antígeno ou ainda um efeito cumulativo de múltiplos episódios de exposição aguda possam desencadear a PH crônica. Vale ressaltar que somente uma pequena parcela dos pacientes com um episódio único de exposição aguda irá apresentar a forma crônica da PH (14).

Na PH crônica, o paciente queixa-se de dispneia aos esforços e tosse seca. Sintomas sistêmicos, como febre e perda ponderal, raramente são relatados e podem estar associados aos episódios de exposição aguda.

O exame físico revela estertores crepitantes e pode haver baqueteamento digital. A ausculta pode revelar a presença de grunhidos (*squawks*) e sons agudos teleinspiratórios decorrentes da abertura abrupta de pequenas vias aéreas (15). A hipoxemia é encontrada em pacientes com um maior comprometimento pulmonar.

EXAMES COMPLEMENTARES

Não há um exame padrão ouro para o diagnóstico; esse resulta da combinação de achados epidemiológicos, clínicos, radiológicos e de outros exames.

Precipitinas séricas IgG-específicas não são amplamente disponíveis, e sua positividade por si só não define o diagnóstico, pois carecem de sensibilidade e especificidade. São úteis para evidenciar a exposição antigênica, mas não têm papel na patogênese. Pacientes com PH crônica também podem ter exame negativo quanto à variação temporal dos títulos dos anticorpos. Um estudo mostrou níveis decrescentes de precipitinas com a cessação da exposição (16).

A prova de função pulmonar (PFP) mostra distúrbio ventilatório restritivo com diminuição da DLCO. Pode haver distúrbio ventilatório obstrutivo concomitante, secundário ao acometimento das vias aéreas. A espirometria mostra uma boa correlação com os achados tomográficos, tendo sido demonstrado que a extensão das áreas de aprisionamento aéreo correlaciona-se com o volume residual, e a extensão das opacidades em vidro fosco e reticulado correlacionam-se com a gravidade da restrição (17).

Testes de broncoprovocação podem ser utilizados em casos selecionados, especialmente com etiologia ocupacional, porém carecem de padronização e não são recomendados rotineiramente (18).

O LBA revela um aumento de linfócitos, com predominância do subtipo T CD8 na fase aguda. Entretanto, a baixa relação CD4/CD8 (abaixo de 1,5) não é específica para o diagnóstico. Nas formas crônicas e em indivíduos fumantes, há predominância de CD4. Além disso, pode haver variação dos valores da relação CD4/CD8 dependendo da fase da doença (aguda ou crônica), do antígeno responsável, da carga de exposição, do tempo decorrido desde a última exposição e do uso de corticosteroides (19). Neutrofilia no LBA sugere a presença de fibrose (20).

A TCAR tem papel fundamental no diagnóstico diferencial (Figuras 1 e 2). Entretanto, em fases avançadas, as alterações tomográficas podem demonstrar um padrão indistinguível da pneumonia intersticial não específica (PINE) fibrótica ou da pneumonia intersticial usual (PIU), com presença de reticulado periférico, distorção arquitetural, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração, mínimo vidro fosco e faveolamento (21,22). Esses achados correlacionam-se histologicamente com fibrose (23).

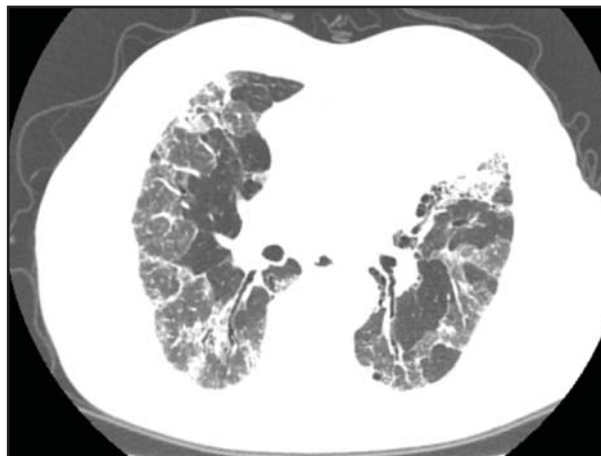


Figura 1 - Pneumonite de hipersensibilidade crônica por exposição a mofo. Nota-se a presença de áreas em vidro fosco, reticulado periférico e pequenos focos de consolidação entremeados a áreas com atenuação em mosaico, evidenciando aprisionamento aéreo.



Figura 2 - Pneumonite de hipersensibilidade crônica por exposição a pássaro. Nota-se a presença de espessamento septal, bronquiolectasias de tração e ténues opacidades em vidro fosco com predomínio periférico e em campos médios.

A interpretação da TCAR permite “pistas” para o diagnóstico diferencial com outras pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs). Em um estudo comparativo de TCAR em pacientes com PH crônica, PINE fibrosante e PIU, foi observado que os achados mais específicos para PH crônica foram áreas lobulares com atenuação e vascularização diminuídas, aprisionamento aéreo, vidro fosco ou micronódulos centrolobulares (24), e ausência de predominância dos achados em lobos inferiores (25). Um padrão tomográfico compatível com PIU mostrou uma boa correlação com a presença de PIU histológica (26). Outros achados com menor especificidade incluem alterações sugestivas de fibrose acometendo o feixe peribroncovascular, cistos e padrão de atenuação em mosaico no exame em expiração. Tais achados caracterizam o acometimento da pequena via aérea (25-27).

HISTOPATOLOGIA

A biópsia cirúrgica pode auxiliar no diagnóstico diferencial da PH crônica com outras PIIs, principal-

mente quando a exposição não é clara. Já a biópsia transbrônquica, embora tenha um papel em casos selecionados, apresenta utilidade restrita ao diagnóstico da PH subaguda por tipicamente oferecer material insuficiente para o diagnóstico da forma crônica. O padrão clássico encontrado na forma subaguda é composto pela tríade de pneumonia intersticial crônica bronquiocêntrica celular, bronquiolite crônica e granulomas não necrotizantes mal formados no interstício peribronquiolar (28).

Na PH crônica, verifica-se a presença de espessamento dos septos alveolares por um infiltrado inflamatório peribronquiolar composto por linfócitos, pequena quantidade de plasmócitos, células epitelioides e, raramente, eosinófilos e neutrófilos (28).

Muitas vezes o patologista depara-se com achados indistinguíveis da PINE, especialmente quando granulomas mal formados, achado mais habitualmente encontrado nas formas subagudas, não são representados (29). Em estágios avançados, a histologia pode assemelhar-se ao padrão de PIU, embora não preencha todos os critérios da PIU idiopática (30).

A acentuação da inflamação ao redor das pequenas vias aéreas é o achado mais encontrado. Outros achados não específicos incluem "fibrose em ponte", unindo áreas de fibrose centrolobular com os septos interlobulares, áreas de hiperplasia linfóide peribronquiolar com centros germinativos, fibrose peribronquiolar com hiperplasia (metaplasia bronquiolar), focos de pneumonia em organização (podem estar presentes em até metade das biópsias), achados de macrófagos com citoplasma espumoso no interior dos espaços aéreos peribronquiolares, presença de corpúsculos de colesterol no interior do citoplasma de macrófagos e focos de calcificação (corpúsculos de Schaumann). Esses corroboram a presença de bronquiolite com disfunção da pequena via aérea (28,29,31,32).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico nas formas crônicas é desafiante pela sobreposição de padrões de outras PIs e baseia-se em história clínica, história de exposição (quando houver), achados de TC compatíveis e de biópsia cirúrgica em casos duvidosos.

Foram identificados seis preditores clínicos para o diagnóstico nas formas aguda e subaguda: exposição a antígeno conhecido; presença de precipitinas específicas para o antígeno envolvido; sintomas recorrentes e episódicos; estertores inspiratórios; sintomas ocorrendo de 4-8 h após a exposição; e perda ponderal (1). A presença desses apresenta uma acurácia de 93% e pode poupar o paciente de um procedimento diagnóstico invasivo.

TRATAMENTO

O afastamento da exposição é o cerne do tratamento. O uso de corticosteroides diminui a duração da fase aguda, porém não altera o prognóstico (33); entre-

tanto, essa evidência é baseada em estudos antigos; a literatura carece de ensaios randomizados, duplo-cegos, com um maior número de pacientes para avaliar o real papel do tratamento medicamentoso.

Mesmo em pacientes com PH crônica e com áreas extensas de fibrose na TCAR, um teste terapêutico com corticosteroides pode ser instituído com o intuito de reverter áreas de inflamação não totalmente remodeladas. Em uma série de 11 casos, mesmo os pacientes com padrão histológico compatível com PIU ou PINE fibrótica responderam ao tratamento com corticosteroide e ao afastamento da exposição (31). Havendo resposta, recomenda-se um desmame gradual do corticosteroide ao longo de seis meses.

Corticosteroides inalatórios e broncodilatadores podem ser utilizados quando há limitação ao fluxo aéreo; porém, não há evidência embasando seu uso rotineiro.

Nossa experiência mostra que muitos pacientes não se afastam totalmente da exposição, muitas vezes por motivos socioeconômicos, com a necessidade de manutenção prolongada do corticosteroide. Em outros, a presença de comorbidades limita seu uso. Nesses casos, apesar de a literatura não corroborar o uso indiscriminado dos imunossupressores, lançamos mão de azatioprina e ciclofosfamida como poupadores de corticosteroides, com boa resposta. Em alguns pacientes, a despeito da cessação da exposição e da terapia anti-inflamatória e imunossupressora, há progressão para fibrose. Nos estágios mais avançados, o transplante pulmonar é a principal alternativa.

São fundamentais ensaios terapêuticos visando estabelecer o papel dos corticosteroides e imunossupressores no tratamento da PH crônica.

PROGNÓSTICO

Diversos estudos evidenciaram fatores relacionados à pior evolução dos pacientes com PH crônica, como a presença de fibrose, estertores à ausculta pulmonar e PFP caracterizada por distúrbio ventilatório restritivo mais acentuado (34).

Em um estudo evolutivo tomográfico, áreas de consolidação e faveolamento foram preditores de maior mortalidade (22). A gravidade e a extensão das bronquiolectasias de tração e do faveolamento foram superiores aos resultados da PFP para prever uma maior mortalidade (35).

Em um estudo no Brasil analisando prospectivamente 103 pacientes, fatores associados a mau prognóstico foram idade avançada ao diagnóstico, queda da saturação de oxigênio durante o teste de caminhada e ausência de atenuação em mosaico ou de sinais de aprisionamento aéreo na TC, com maior extensão da fibrose. O padrão PINE histológico correlacionou-se com um melhor prognóstico em comparação com biópsias com achados típicos de PH ou com evidências de bronquiolite constritiva (36).

Outra publicação cita um pior prognóstico com histologia com padrão de PIU, seguido por PINE fibrótica e presença de hipertensão pulmonar (37).

Alguns pacientes evoluem para insuficiência respiratória aguda no curso da PH, caracterizando uma exacerbação aguda semelhante à da fibrose pulmonar idiopática. São fatores de risco CPT reduzida,

DLCO reduzida, baixa contagem de linfócitos, maior grau de neutrofilia no LBA e padrão histológico semelhante à PIU (38). O padrão histológico mais encontrado foi o dano alveolar difuso (38). Há relatos episódicos de melhora com corticosteroides (39). Entretanto, o prognóstico ainda é reservado com elevada mortalidade (40).

REFERÊNCIAS

1. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):952-8.
2. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(2):161-6.
3. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2012; 142(1):208-217.
4. Selman M, Pardo A, Barrera L, Estrada A, Watson SR, Wilson K et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):188-98.
5. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (4): 314-324.
6. Okamoto T, Miyazaki Y, Tomita M, Tamaoka M, Inase N. A familial history of pulmonary fibrosis in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration*. 2012; Jun 9. [Epub ahead of print].
7. Cormier Y, and Israël-Assayag E. The role of viruses in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6(5):420-3
8. Bustos ML, Frías S, Ramos S, Estrada A, Arreola JL, Mendoza F et al. Local and circulating microchimerism is associated with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(1):90-5.
9. Girard M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2011; 37(3): 632-9.
10. Jinta T, Miyazaki Y, Kishi M, Akashi T, Takemura T , Inase N et al. The pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis in common with idiopathic pulmonary fibrosis - expression of apoptotic markers. *Am J Clin Pathol* 2010; 134:613-620.
11. Barrera L, Mendoza F, Zuniga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro El et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 44-55.
12. Blanchet MR, Israel-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 903-909.
13. Coultas DB , Zumwalt RE , Black WC , Sobonya RE . The epidemiology of interstitial lung diseases *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(4): 967 - 972.
14. Wang P, Xu ZJ, Xu WB, Shi JH, Tian XL, Feng RE et al. Clinical features and prognosis in 21 patients with extrinsic allergic alveolitis. *Chin Med Sci J* 2009; 24 (4): 202 - 207.
15. Earis JE, Marsh K, Pearson MG, Ogilvie CM. The inspiratory "squawk" in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. *Thorax* 1982; 37(12): 923-6.
16. McSharry C, Dye GM, Ismail T, Anderson K, Spiers EM, Boyd G. Quantifying serum antibody in bird fanciers' hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2006; 26;6:16.
17. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996; 199(1):123-8.
18. Ohtani Y , Kojima K, Sumi Y, Sawada M, Inase N, Miyake S et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000; 118 (5): 1382- 1389.
19. 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(5):1002-9.
20. Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, Segura-Valdez L, Carrillo G, Estrada A et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(5): 1698-704.
21. 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(4):807-11.
22. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008; 246(1): 288-97.
23. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology*. 2007;244(2):591-8.
24. Buschman DL, Gamsu G, Waldron JA Jr, Klein JS, King TE Jr. Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 159(5):957-60.
25. Silva CIS, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR* 2007; 188:334-344.
26. Tadeishi T, Ohtani Y, Takemura T, Akashi T, Miyazaki Y, Inase N et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 272-279.
27. Adler BD, Padley SP, Müller NL, Remy-Jardin M, Remy J. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology*

- 1992; 185(1): 91-5.
28. Myers J. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. *Modern Pathology*. 2012; 25, S58–S67.
 29. Akashi T, Takemura T, Ando N, Eishi Y, Kitagawa M, Takizawa T et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/ usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol*. 2009; 131(3): 405-15.
 30. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol*. 2008; 39(9):1275-94.
 31. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30:201–208.
 32. Takemura T, Akashi T, Kamiya H, Ikushima S, Ando T, Oritsu M et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2012 May 17. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04322.x. [Epub ahead of print].
 33. Mönkäre S, Haahtela T. Farmer's lung - a 5-year follow-up of eighty-six patients. *Clin Allergy* 1987; 17 (2): 143 - 151 .
 34. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008; 134(1):133-8.
 35. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol*. 2012; 22(8):1672-9.
 36. Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, Jasinowodolinski D, Arakaki JS, Rodrigues SC et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med*. 2009;103(4):508-15.
 37. Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Höffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung*. 2012;190(3):295-302.
 38. Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008;134(6):1265-70.
 39. Fujita H, Mukae H, Sakamoto N, Nakashima S, Hara S, Amenomori M, Urabe K et al. Case of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic surgery in a patient with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008; 46(10): 847-52.
 40. Olson AL, Huie TJ, Groshong SD, Cosgrove GP, Janssen WJ, Schwarz MI et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest*. 2008 Oct;134(4):844-50.