



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE  
INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRA**

**NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD**

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

**QUE PRESENTA EL  
DR. LUIS CARLOS CRUZ SÁNCHEZ**

**PARA OBTENER DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN:**

**ALERGIA E INMUNOLOGIA  
CLÍNICA PEDIATRICA**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. GERARDO T. LÓPEZ PÉREZ**



**CD DE MEXICO**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



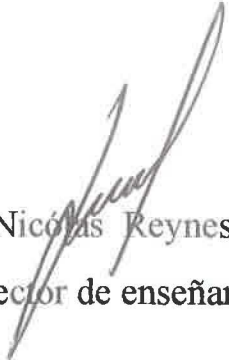
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


## NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD




Dr. José Nicolás Reynes Manzur  
Director de enseñanza



Dr. Manuel Enrique Flores Landero  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. José G. Huerta López  
Profesor Titular del Curso



Dr. Gerardo T. López Pérez

Tutor de tesis

## **DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios:**

A ti padre por permitirme estar aquí, por permitirme llegar hasta donde estoy, porque día a día me permites abrir los ojos y estar junto a todos mis seres queridos. Soy lo que soy Gracias a ti.

### **A mis Padres:**

A ustedes les debo el estar aquí el haberme convertido en una profesionista, por enseñarme a levantarme, a sonreír, tanto en las alegrías como en las tristezas, a enseñarme a amar, por haber formado esta hermosa familia a la que pertenezco. Gracias a ustedes dos porque sin ustedes no sería lo que hoy soy. Gracias Dios por regalarme a las mejores personas del mundo como mis padres. Los Amo.

### **A mis maestros:**

Gracias por toda su dedicación, por el compromiso que tienen con nosotros sus residentes. Hasta ver su aprendizaje y su buen desarrollo. Gracias por su labor tan valiosa que lleva adelante día a día sin desmayar, pido a Dios que siempre les de fuerzas y sabiduría en todo lo que hagan. Los residentes llegan y se van, pasan por su mirada, sus enseñanzas, sus consejos y su actuar pero ustedes deja en nosotros su significativa huella de responsabilidad y buen desempeño. Que siempre les vaya bien, que tenga buena salud y mucha alegría, que Dios bendiga cada uno Ustedes. Gracias maestros.

## INDICE

01. Definición .....	5
02. Fisiopatología .....	5
03. Genética .....	6
04. Epidemiología .....	7
05. Mortalidad y Morbilidad .....	7
06. Historia Clínica .....	7
07. Sintomatología y Exploración Física .....	9
08. Causas .....	9
09. Diagnósticos diferenciales .....	9
10. Estudios de laboratorio .....	9
11. Estudios de Gabinete .....	11
12. Otros estudios .....	15
13. Hallazgos histológicos .....	16
14. Tratamiento médico .....	16
15. Recomendaciones .....	16
16. Dieta .....	17
17. Actividades .....	17
18. Mecanismo de acción de los medicamentos .....	18
19. Atención para pacientes hospitalizados .....	18
20. Atención ambulatoria .....	18
21. Prevención .....	18
22. Complicaciones .....	19
23. Pronóstico .....	19
24. Educación del paciente .....	19
25. Algoritmo del diagnóstico .....	20
26. Bibliografía .....	21

## NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

### DEFINICION

Neumonitis por hipersensibilidad (NH) se refiere a un grupo de trastornos causados por una respuesta inmunológica no atópica a un agente inhalado. En su forma aguda o subaguda, neumonitis por hipersensibilidad puede ser una causa de neumonitis recurrente. En su forma crónica, la neumonitis por hipersensibilidad puede insidiosamente conducir a la fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar en fase terminal.

Brotos agudos o subagudos graves pueden ser potencialmente mortales, (1) y la enfermedad recurrente o crónica puede conducir a daño pulmonar permanente, grave. [2] Aunque raros casos, fatales de neumonitis por hipersensibilidad crónica se han reportado en los niños. [3] La NH son considerados clásicamente enfermedades profesionales y tienen nombres de colores que reflejan la ocupación asociada. Nuevas fuentes de exposición causando neumonitis por hipersensibilidad continúan siendo identificadas

Algunas de estas enfermedades y sus causas asociadas son las siguientes: [4]

- Pulmón del trabajador agrícola - actinomicetos termófilos y otros patógenos
- Pulmón -Botrytis cinerea del Enólogo
- Pulmón del trabajador de café - Café polvo
- Pulmón de Vigilante – Aerosol de endotoxina
- Pulmón del trabajador Aves - Antígenos aviares
- Pulmón del trabajador de laboratorio - Antígenos de roedores
- Pulmón de Miller - Gorgojo del trigo
- Pulmón del Carpintero - Penicillium chrysogenum
- Pulmón del trabajador de detergente - Subtilis -Bacillus
- Pulmón de instrumento de viento - Las bacterias y/o la contaminación del molde de instrumentos de viento [5, 6, 7]
- Pulmón de edredón de plumas - El polvo orgánico debido al ganso o pato plumas en edredones o almohadas. [8, 9]

### FISIOPATOLOGIA

Numerosos antígenos orgánicos e inorgánicos pueden causar neumonitis por hipersensibilidad. Para provocar neumonitis, el antígeno debe penetrar en las vías respiratorias pequeñas; por lo tanto, su tamaño debe estar dentro del rango respirable (<5 mm). Antígenos implicados incluyen (de aves) antígenos aviares, proteínas de mamíferos, hongos y esporas de hongos, antígenos bacterianos, y productos químicos de bajo peso molecular. [10]

### LAS RESPUESTAS INMUNES

Aunque la investigación se ha hecho, cómo la desregulación inmune causal de la enfermedad todavía no está claro. Una producción exuberante de anticuerpo (especialmente inmunoglobulina G [IgG]) contra el antígeno causal se identifica con frecuencia. Sin embargo, muchos pacientes con precipitación de anticuerpos contra antígenos asociados

con neumonitis por hipersensibilidad no tienen la enfermedad, lo que sugiere que los anticuerpos precipitantes por sí mismos no son la causa de la enfermedad. [11, 12]

Aunque el lavado broncoalveolar (LBA) de los adultos con neumonitis por hipersensibilidad revela una relación CD4 / CD8 la disminución de los linfocitos T y el aumento de las células NK, este hallazgo no se ha demostrado de forma consistente en los estudios pediátricos. Los niños sanos tienden a tener naturalmente un predominio CD8, y esto no parece estar alterado significativamente en niños con neumonitis por hipersensibilidad. Sin embargo, en todas las edades, la linfocitosis parece estar presente. [12, 13, 14]

Un papel importante de la respuesta inmune Th1 es sugerido por la producción y liberación de factor de necrosis tumoral (TNF), interferón-gamma, interleucina (IL) -12 y la IL-18 por los pacientes con modelos de neumonitis por hipersensibilidad y animales de neumonitis por hipersensibilidad. [15, 16, 17] Las respuestas inflamatorias observadas en la neumonitis por hipersensibilidad crónica difieren de los de la neumonitis por hipersensibilidad aguda y subaguda. Los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad crónica no tenían tan prominente una linfocitosis lavado broncoalveolar y tuvo un aumento de las células CD4 +/ CD8 + proporción en comparación con aquellos con enfermedad subaguda.

Los perfiles de citoquinas se parecían más al fenotipo Th2 con la demostración de fluido del LBA con aumento de la expresión de CXCR4 y la disminución de la expresión de CXCR3. Los sobrenadantes de las células estimuladas con el antígeno específico de la neumonitis por hipersensibilidad crónica producen niveles más altos de IL-4 y menores niveles de IFN-gamma en comparación con NH subaguda. [18]

La IL-8 (un quimioatrayente de neutrófilos) es liberado por una línea celular con propiedades de las células alveolares pulmonares cuando son estimuladas por bacterias termófilas. [19] Los altos niveles de IL-8 son liberados por los macrófagos alveolares en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad aguda. [20] Esto corresponde a la neutrofilia en el LBA observado inmediatamente después de la exposición al antígeno en la neumonitis por hipersensibilidad aguda. [21]

La neumonitis por hipersensibilidad parece ser menos común entre los fumadores activos. Esta relativa infrecuencia podría ser el resultado de la supresión de la función de los macrófagos alveolares. [23, 24, 25] Sin embargo, una revisión de un brote de la neumonitis por hipersensibilidad entre los trabajadores metalúrgicos sugirió que las bajas tasas de enfermedad entre los fumadores de tabaco pueden reflejar una alta proporción de resultados falsos negativos en lugar de una tasa realmente baja de la enfermedad. [26]

## **GENETICA**

Una agrupación familiar de los casos sugiere una predisposición genética, pero un locus genético claro todavía no ha sido identificado. Asimismo, las asociaciones con diferente antígeno leucocitario humano (HLA) se han sugerido. [28, 29, 30] Un estudio de LBA de los niños con neumonitis por hipersensibilidad en comparación con los pacientes sanos sin enfermedad pulmonar mostró un aumento de los linfocitos que expresan HLA-DR fenotipo. [14]

## **INFECCIONES VIRALES**

Los modelos animales han sugerido que las infecciones virales pueden jugar un papel en el desencadenamiento o aumentar los casos de neumonitis por hipersensibilidad en sujetos genéticamente susceptibles. [ 31 ] El examen de LBA de personas con cáncer pulmonar de granjero mostró virus respiratorios durante las exacerbaciones agudas de pulmón de granjero . [ 22 ]

## **EPIDEMIOLOGIA**

### Frecuencia

Estados Unidos: La frecuencia en los niños es desconocido.

### Internacional

Neumonitis por hipersensibilidad aguda en niños es más común en áreas donde las carreras de palomas y la cría de palomas son populares. Enfermedad crónica es más común en áreas donde las aves enjauladas son mascotas típicas de las casas.

## **MORTALIDAD / MORBILIDAD**

En contraste con la enfermedad en los adultos, la mortalidad debida a la neumonitis por hipersensibilidad en la infancia es poco común. En la infancia, sin embargo, se han reportado casos fatales. [3] La morbilidad significativa puede resultar si el niño no se quita del medio ambiente causal porque las llamaradas de la neumonitis por hipersensibilidad aguda pueden ser graves y potencialmente mortales.

La progresión de la enfermedad crónica puede conducir a la fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar en fase terminal. La Fibrosis pulmonar severa con patrón de panal de abeja y neumotórax espontáneo como consecuencia de la neumonitis por hipersensibilidad crónica se ha descrito en un adolescente. [2] Tal cuadro clínico se asocia con altas tasas de mortalidad. [39]

## **HISTORIA CLINICA**

Una historia ambiental integral y alto índice de sospecha son piedra angular para el diagnóstico. La neumonitis por hipersensibilidad debe ser considerado en pacientes con tos crónica o recurrente, falta de aire, o un historial de síntomas respiratorios agudos recurrentes sin desencadenantes infecciosos definidos.

Preguntar sobre exposiciones específicas; el paciente puede no darse cuenta de ellos. Debido a que el pulmón del cuidador de aves es la neumonitis por hipersensibilidad más común en los niños; asegúrese de preguntar acerca de la exposición de las aves. El contacto necesariamente no puede estar en la casa y puede no ser tan obvio. Las exposiciones pueden estar en o cerca de la casa, en la escuela, en los lugares de juego, como parte de las aficiones, en el lugar de empleo, o en cualquier otro lugar que el niño pasa el tiempo. Interrogatorios repetidos, inspección de la casa, y/o inspección de los sitios donde el niño



pasa el tiempo pueden ser necesarios para identificar el antígeno causal.

Como nuevas exposiciones que conducen a la neumonitis por hipersensibilidad continúan siendo identificado, la exposición a cualquier área probable que contenga altas concentraciones de antígenos orgánicos respirables, particularmente antígenos fúngicos o aviar, debe llevarnos a incluir neumonitis por hipersensibilidad en el diagnóstico diferencial.

Las pistas que sugieren el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad son los siguientes:

- Historia de neumonías recurrente, particularmente con una regularidad o un patrón
- Otras personas en el hogar o en la escuela que tengan los síntomas similares
- El desarrollo de síntomas respiratorios después de que el paciente se traslada a un nuevo hogar o una nueva escuela
- Mejoría de los síntomas cuando el paciente está fuera de casa o de la escuela por un período prolongado
- El contacto con aves
- Los daños por el agua a las instalaciones de la casa o la escuela del paciente
- El uso de una bañera, sauna o piscina caliente

La clave para el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad se encuentra en una historia detallada. El médico tiene que mantener un alto índice de sospecha. Alcanzar el diagnóstico puede ser difícil porque los síntomas suelen ser inespecíficos y las pruebas de diagnóstico disponibles son imperfectos. Tomando el caso, medidas eficaces para eliminar la exposición incitar puede prevenir la morbilidad pulmonar y mortalidad.

Un estudio multicéntrico fue diseñado para obtener y validar una regla de predicción clínica en pacientes adultos que presentan con una afección pulmonar para que la neumonitis por hipersensibilidad era en el diagnóstico diferencial. El estudio observó 6 predictores significativos para un diagnóstico definitivo, de la siguiente manera: [40]

- La exposición a un antígeno causal conocido
- Anticuerpos precipitantes positivas al antígeno causal
- Los episodios recurrentes de síntomas
- Crepitaciones inspiratorias en el examen físico
- Los síntomas que se producen 4-8 horas después de la exposición
- La pérdida de peso

Aunque las probabilidades asociadas de neumonitis por hipersensibilidad de estos predictores no pueden generalizarse a los niños que tienen un espectro de diferentes enfermedades, son preguntas útiles para incorporarse en la historia.

Las manifestaciones de la neumonitis por hipersensibilidad se clasifican como aguda, subaguda o crónica. Estas clasificaciones deben ser considerados como puntos a lo largo de un espectro de la enfermedad. [41] Esta clasificación se basa en la presentación clínica, no en la histopatología. En los pacientes con enfermedad aguda, una relación temporal entre

los síntomas respiratorios y la exposición antigénica por lo general puede ser identificado. En casos de la exposición subaguda o crónica, la asociación entre la exposición antigénica y el desarrollo de la enfermedad no puede ser tan obvia.

## **SINTOMATOLOGIA Y EXPLORACION FISICA**

Neumonitis por hipersensibilidad aguda se caracteriza por la aparición brusca (4-6 hrs después de la exposición) de la fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, tos seca, opresión en el pecho y disnea. El examen físico puede revelar taquipnea y estertores crepitantes finos localizados en las bases pulmonares; las sibilancias es inusual. Su presentación se confunde fácilmente con la de una neumonía infecciosa. La eliminación de la exposición por lo general resulta en la resolución de los síntomas en cuestión de horas o días.

Neumonitis por hipersensibilidad subaguda se caracteriza por el desarrollo gradual de la tos productiva, disnea, fatiga, anorexia, pérdida de peso y fiebre de bajo grado. La exploración física y la auscultación del tórax puede revelar taquipnea y estertores crepitantes difusos. En los pacientes con enfermedad muy severa, la cianosis puede estar presente. [1] La resolución de la enfermedad puede llevar semanas o meses después de la eliminación de la exposición.

La neumonitis por hipersensibilidad crónica puede ser difícil de diagnosticar en sus primeras etapas. Una tos crónica con resultados normales del examen físico puede ser la primera presentación. Con el tiempo, la enfermedad puede progresar a la disnea, fatiga, pérdida de peso e intolerancia al ejercicio. La auscultación del tórax puede revelar crepitaciones. Un "graznido de inspiración" o "estertores piar" se han descrito. [42, 43]

## **CAUSAS**

### *Tipos y causas de neumonitis por hipersensibilidad en los niños*

Un amplio espectro de antígenos respirables puede desencadenar la neumonitis por hipersensibilidad, incluyendo antígenos aviáres , antígenos de roedores , hongos , bacterias y productos químicos de bajo peso molecular . Las esporas de hongos pueden estar presentes allí donde la humedad está presente suficiente; por ejemplo, en los montones de heno mohoso ( pulmón de granjero ), en los sistemas de ventilación contaminados por moho (pulmón humidificador ), o en casas antiguas contaminadas estacionalmente (tipo verano neumonitis). [ 10 , 44 ]

El tipo más común de la neumonitis por hipersensibilidad en los niños es el pulmón del cuidador de aves. Muy a menudo, el ave es un animal doméstico, pero, en muchos casos, el contacto puede ser menos obvio. La neumonitis por hipersensibilidad se ha reportado después de la exposición de aves de pasatiempos u ocupacionales, incluida la cría de palomas [46], la cría de faisanes, [47] y trabajando en una granja de pavos. [48]

Las aves vivas no son necesarios para causar el pulmón del cuidador de aves. La exposición a antígenos aviáres de un edredón de plumas (pluma edredón pulmón) se ha relacionado

con la neumonitis por hipersensibilidad. [53, 54]

La exposición a material orgánico húmedo contaminado es una causa frecuente de neumonitis por hipersensibilidad. El pulmón del granjero se ha reportado entre los niños que viven en granjas, sobre todo en los niños expuestos a heno o grano húmedo o mohoso. [55, 56] De tipo Summer neumonitis se describe clásicamente en la parte sur de Japón, aunque no exclusivamente, con inicio durante el verano, la resolución a mediados de otoño, y la recurrencia en el verano siguiente. Es causada por el crecimiento de hongos (*Trichosporon cutaneum*) en casas de madera mayores estimuladas por veranos cálidos y húmedos. [44, 57, 58]

Fuentes de moho en el ambiente del niño pueden no ser evidentes. Un montón de composta en un área de juego causó la neumonitis por hipersensibilidad en un niño. [59] Neumonitis por hipersensibilidad fue diagnosticado en un niño expuesto a heno mohoso en una escuela de equitación. [60] Una familia presento neumonitis por hipersensibilidad crónica que fue causada por el moho recogido detrás de papel tapiz desgarrado y debajo de las alfombras desgastadas. [61] El moho que contaminó una ducha en el sótano fue identificado como la causa de neumonitis por hipersensibilidad en varios niños. [62]

Cuando el agua está presente en forma de aerosol, se puede producir neumonitis por hipersensibilidad. La contaminación de los humidificadores con hongos ha conducido a la enfermedad en adultos y niños. [63, 64] Un sistema de humidificación donde el agua nebulizada en el sistema de calefacción causó un grupo de casos de neumonitis por hipersensibilidad en una familia. [63] Pulmón de Hot-tina para ser una reacción de hipersensibilidad a la contaminación de agua de la bañera de hidromasaje por *Mycobacterium avium intracellulare* en una tina caliente. [66, 67 ]

Un reporte de caso describe anticuerpos confirmado neumonitis por hipersensibilidad crónica a *Aureobasidium pullulans*, un hongo asociado con la hidroponía bajo techo, en una niña de 14 años de edad. Su función pulmonar se normalizó después de la eliminación de los cultivos hidropónicos de la casa. [68] Instrumentos de viento, con la colonización de bacterias y hongos dentro del instrumento, se han implicado como una causa de neumonitis por hipersensibilidad. [6, 7]

Productos químicos de bajo peso molecular , tales como isocianatos (por ejemplo, en la pintura de aerosol y el pegamento ), anhídrido ftálico ( en resina epoxi ), y piretro (insecticida ), se cree que causan neumonitis por hipersensibilidad mediante la combinación con proteínas humanas para formar antígenos completos. [ 69 ]

## **DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES**

Los siguientes son los diagnósticos diferenciales:

- Coccidioidomicosis
- Toxicidad Pulmonar Inducida por Medicamentos
- Histoplasmosis
- Neumonía Bacteriana
- Psitacosis

- Fibrosis Pulmonar Idiopática
- Sarcoidosis
- Tuberculosis

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

La precipitación de anticuerpos contra el antígeno agresor están comúnmente presentes en neumonitis por hipersensibilidad; sin embargo, no es un hallazgo específico, existen personas expuestas sin enfermedad y además pueden tener anticuerpos precipitantes al antígeno. [ 72, 73 ] Los informes han atribuido diagnósticos fallidos, con falsos resultados negativos de los estudios de precipitina, aunque al repetir la prueba mostró resultados positivos verdaderos de precipitación en muchos casos . [ 74 ]

## ESTUDIOS DE IMAGEN

La radiografía de tórax es un primer paso útil, ya que está ampliamente disponible, de bajo costo, y se puede utilizar para detectar otros trastornos cardiopulmonares. Sin embargo, la radiografía de tórax no se puede utilizar para excluir neumonitis por hipersensibilidad, porque los hallazgos normales de una radiografía de tórax se observan en sujetos que cumplen con otros criterios de diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad.

(Fig 1)

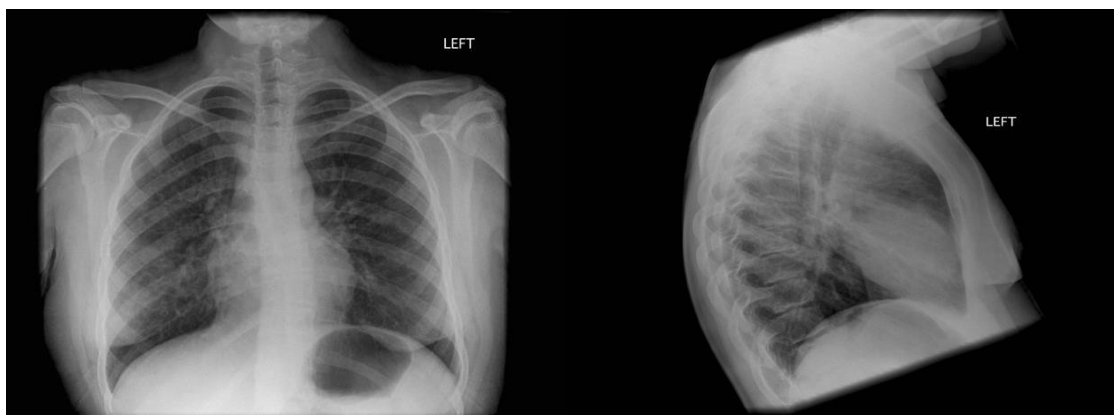


Fig. 1 Varias características pueden aparecer en cualquier etapa de la enfermedad:

1. Opacidad homogénea en vidrio esmerilado : bilateral y simétrica , pero a veces irregular y se concentra en la parte media y la base de los pulmones o en una distribución broncovascular
2. Las numerosas opacidades centrilobulillares redondas : generalmente menos de 5 mm de diámetro ( ocasionalmente estas opacidades tienen bordes bien definidos y con atenuación de los tejidos blandos ).
3. La hipoatenuación y hipovascularización de diversos lóbulos secundarios : regiones hipodensa que persisten en la TC espiratorias son indicativas de atrapamiento aéreo , que es causada por la inflamación y obstrucción bronquiolar: esto puede dar un patrón de atenuación de mosaico.

4. El signo de cabeza de queso : es la combinación de opacidades en vidrio esmerilado irregulares , regiones normales y atrapamiento aéreo .

La TC de tórax es más sensible que la radiografía de tórax, y alrededor del 40% de los casos de neumonitis por hipersensibilidad con resultados normales en la radiografía de tórax muestran alteraciones pulmonares en la TC de tórax. Los hallazgos de imagen dependen de la fase de la enfermedad, y los resultados de más de una fase pueden ser observados si la exposición al antígeno causal está en curso. [75, 76]

- Neumonitis por hipersensibilidad aguda: presenta imágenes nodulares, en vidrio esmerilado, o consolidación de opacidades que se asemejan a un edema agudo pulmonar o neumonía infecciosa que se pueden ver en la radiografía de tórax o tomografía computarizada de tórax en la fase aguda, sobre todo después de una fuerte exposición a antígenos causantes. Estas opacidades pueden ser fugaces. (Fig. 2 y 3 )

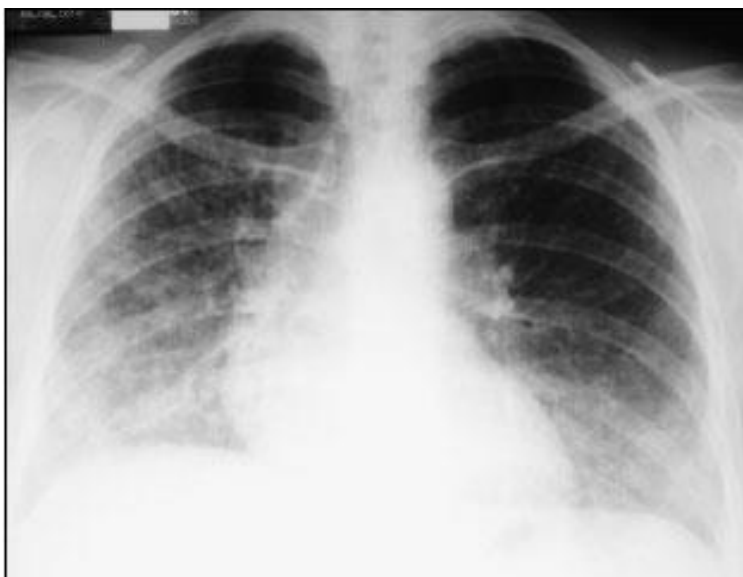


Fig. 2 Se muestra predominantemente una imagen de “vidrio esmerilado” y en algunas áreas hay condensación leve. En las áreas menos comprometidas tiene un aspecto “moteado”, mal definido, algo granular, que corresponde a compromiso de regiones centro acinares.



Fig 3. Patrón finamente nodulillar (vidrio esmerilado)

- Neumonitis por hipersensibilidad subaguda: Hallazgos radiológicos son similares a los observados en la enfermedad aguda, con los hallazgos de la TC torácica adicionales de nódulos centrilobulares mal definidas que corresponden a granulomas mal formados en la biopsia de pulmón, y focos de atrapamiento aéreo. (Fig. 4 y 5)



Fig 4. Imagen intersticial difusa



Fig. 5 Imagen micronodular con fondo de vidrio esmerilado.

- Neumonitis por hipersensibilidad crónica: la TC de tórax muestra nódulos mal definidos centrolobulillares, así como opacidades lineales irregulares, distorsión de la arquitectura, y panalización relacionada con la fibrosis pulmonar. (Fig. 6).

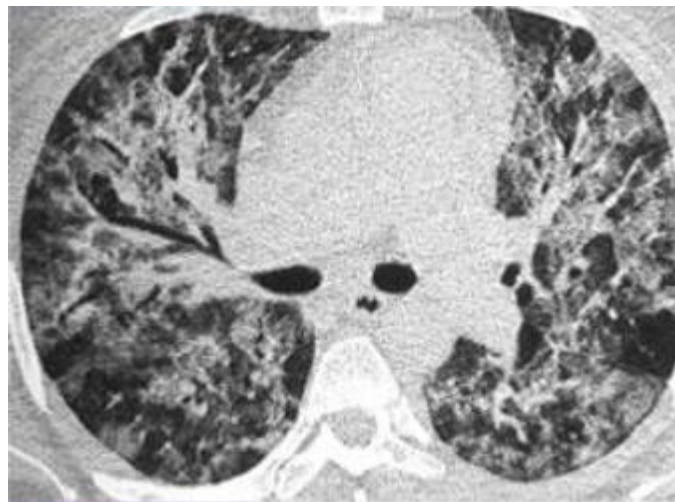


Fig 6 . Zona de consolidación en parches en forma difusa

Los hallazgos de imagen de la neumonitis por hipersensibilidad aguda y subaguda pueden tardar varias semanas en desaparecer con el tratamiento. Los hallazgos de la TC torácica en la fibrosis pulmonar persisten a pesar de la eliminación de la exposición al antígeno causal.

La hipertensión pulmonar se presenta en los adultos mayores con neumonitis por hipersensibilidad crónica complicada con restricción pulmonar moderada a severa e hipoxemia. [ 77 ] En niños con neumonitis severa por hipersensibilidad crónica la hipertensión pulmonar se valoraría mediante un ecocardiografía Doppler lo cual es lo mas razonable.

## **OTROS ESTUDIOS**

### Estudios de la función pulmonar

Neumonitis por hipersensibilidad aguda: La función pulmonar puede ser normal entre los episodios agudos de la neumonitis por hipersensibilidad. La capacidad de función normal observada entre las exacerbaciones de la neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda, no excluye el diagnóstico. Las pruebas durante los episodios agudos de neumonitis por hipersensibilidad revela cambios predominantemente restrictivas; Sin embargo, la obstrucción y la hiperreactividad bronquial también se pueden ver. La hipoxemia puede ser visto en pacientes con neumonitis activa si el paciente afectado se encuentra en reposo o el ejercicio. [45]

En la neumonitis por hipersensibilidad subaguda: las pruebas de función pulmonar puede demostrar hipoxemia leve, restricción y/o obstrucción y una menor capacidad de difusión de monóxido de carbono.

En neumonitis por hipersensibilidad crónica: una capacidad de difusión reducida del pulmón para el monóxido de carbono puede ser la primera anomalía observada. La restricción pulmonar, hipoxemia en reposo, y/o desaturación durante la prueba de marcha por 6 minutos indica la presencia de una enfermedad más avanzada.

Prueba de Provocación: El papel de provocación por inhalación es controvertido, ya que puede provocar enfermedades y preparaciones de antígeno estandarizado clínicamente significativos, no está disponible todavía. Debido al riesgo de las reacciones tardías graves, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por al menos 24 horas después de administrar la provocación por inhalación. [78]

Prueba de reto Natural: El desarrollo de los signos y síntomas después de que el paciente se vuelve a exponerse al ambiente antigénica apoya un diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda.

Las pruebas cutáneas: Las pruebas cutáneas no es útil en la evaluación de la neumonitis por hipersensibilidad [79]

## **PROCEDIMIENTO INVASIVO**

Análisis de lavado broncoalveolar (LBA) es la herramienta más sensible para la detección de alveolitis en pacientes con sospecha de neumonitis por hipersensibilidad. El Análisis del BAL en neumonitis por hipersensibilidad generalmente revela lo siguiente: [78, 14]

Linfocitosis (> 20% de los glóbulos blancos)

Proporción elevada de neutrófilos (puede ser a > 5%), sobre todo después de la exposición antigénica reciente o en la enfermedad avanzada

Proporción elevada de eosinófilos (puede ser > 5%), sobre todo en la enfermedad avanzada

El análisis del líquido de lavado broncoalveolar en adultos con neumonitis por hipersensibilidad revela frecuentemente una relación CD4 / CD8 de menos de 1. Los niños, naturalmente, tienen una baja relación CD4 / CD8 debido a un elevado número de células



CD8. Por lo tanto, este hallazgo no es sensible ni específico para la neumonitis por hipersensibilidad en los niños. [80, 81]

El esputo inducido se ha propuesto como una alternativa no invasiva a BAL. En los adultos con neumonitis por hipersensibilidad, la distribución de las subpoblaciones de células T es similar en el esputo inducido y el LBA; sin embargo, el porcentaje de linfocitos fue sustancialmente menor en el esputo inducido. [82] A pesar de la linfocitosis y el porcentaje elevado de células CD8 + en el esputo inducido es consistente con neumonitis por hipersensibilidad, el esputo inducido no deben ser considerado para excluir el diagnóstico. Se puede considerar la biopsia del pulmón para el diagnóstico, cuando no pueden establecerse otros métodos menos invasivos. El papel de la biopsia transbronquial es polémica, con algunos autores que defienden como una prueba menos invasiva; [78] otros son mucho menos entusiastas porque el rendimiento diagnóstico es pobre y la interpretación no es coherente. [83]

## **HALLAZGOS HISTOLOGICOS**

La neumonitis por hipersensibilidad predomina la inflamación donde intervienen las células mononucleares de las pequeñas vías aéreas y el parénquima pulmonar. La inflamación se asocia a menudo con formación de granulomas no necrotizantes. [84] Existe una distribución bronquiolocéntrica de la inflamación intersticial que es el resultado de la de la puerta de entrada a la vía aérea para el agente agresor. Los hallazgos histológicos pueden incluir los siguientes: [85, 86]

Inflamación intersticial bronquiolocéntrica crónica en la que predominan linfocitos, macrófagos, lo cual nos conduce a una fibrosis densa, en panal de abeja y focos fibroblásticos en la enfermedad crónica..

En la patología no clásica y no específica se han descrito pacientes que cumplían los criterios de otro modo para la neumonitis por hipersensibilidad. Los casos de neumonitis por hipersensibilidad clínica se han documentado con resultados de la biopsia que demuestran solamente neumonitis intersticial no específica (NINE) o una bronquiolitis obliterante. [14, 87]

## **TRATAMIENTO MEDICO**

La clave para el tratamiento eficaz de la NH es identificar el antígeno causal y la eliminación de la exposición adicional. Estos objetivos pueden ser difícil de lograrlo debido a que el antígeno causal puede no ser tan obvio y puede soportarse mucho después se retirarse la fuente antigénica (es decir, los antígenos aviares). [88]

La eliminación de la exposición por lo general resulta en la resolución completa de los síntomas, aunque se requiere sustancialmente más tiempo en clase subaguda que en la enfermedad aguda. En muchos pacientes, la resolución completa requiere semanas a meses. El daño pulmonar permanente, la progresión continua, o ambos pueden verse en casos avanzados de neumonitis por hipersensibilidad crónica.

Los corticosteroides pueden acelerar la resolución de neumonitis por hipersensibilidad; Sin embargo, el tratamiento con corticosteroides no elimina o reduce la necesidad de identificar

el antígeno causal y la eliminación de la exposición a la misma, ni cambia el pronóstico a largo plazo. Si se utiliza la terapia con corticosteroides sistémicos, el mismo régimen de dosificación debe continuar hasta que se observe mejoría clínica de la función pulmonar. La dosis debe entonces disminuirse gradualmente hacia abajo. En la enfermedad crónica avanzada, la progresión de la fibrosis pulmonar y la muerte puede ocurrir a pesar de la terapia con corticosteroides. Si el paciente tiene factores de riesgo para la tuberculosis, la infección latente de tuberculosis debe excluirse antes de comenzar el tratamiento con corticosteroides.

La terapia con antibióticos no está indicada para el tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad. Sin embargo, en muchos casos, los antibióticos se administran hasta que un diagnóstico de la neumonía infecciosa se descarta.

Algunos informes de casos han descrito una mejoría clínica con Rituximab cuando se utiliza como tratamiento de rescate en adultos con neumonitis por hipersensibilidad crónica progresiva grave. [89, 90] Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que reduce las células B de la circulación periférica. Uno de los informes de experiencia clínica con rituximab en 6 adultos con grave neumonitis por hipersensibilidad progresiva encontró que la función pulmonar se estabilizó o mejoró en 3 y continuó deteriorándose en los otros 3, todos los cuales murieron dentro de los 4 meses de tratamiento. [90] Hay no hay informes de experiencia pediátrica con este medicamento en la neumonitis por hipersensibilidad.

Rituximab no se debe considerar la terapia estándar para la neumonitis por hipersensibilidad crónica. Rituximab puede ser considerada como terapia de rescate en un paciente con NH crónica severa, progresiva y potencialmente mortal, en los que las terapias estándar (incluyendo intentos agresivos para identificar y eliminar la exposición al antígeno agresor) han fracasado claramente. Esto sería muy inusual para un niño.

## **RECOMENDACIONES**

Consultar a un alergólogo o neumólogo, o los dos que tienen experiencia en el tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad quienes son útiles también para confirmar el diagnóstico, la evaluación de las complicaciones, la educación del paciente y su familia, y la prestación de atención de seguimiento a largo plazo para el paciente.

## **DIETA**

No se necesitan restricciones dietéticas.

## **ACTIVIDADES**

Si el paciente tiene fibrosis pulmonar, u obstrucción de las vías respiratorias, las actividades que pueden aumentar la presión intratorácica (por ejemplo, buceo, tocar instrumentos de aire) están contraindicados debido al riesgo de neumotórax. De lo contrario, los niveles de actividad se deben ajustar según la comodidad del paciente; la disnea es causa de la mayoría de los pacientes para reducir de forma espontánea su actividad física. Si es

necesario, la tolerancia de la actividad física puede ser evaluada objetivamente con la prueba de marcha de 6 minutos .

## **MECANISMO DE ACCION DE LOS MEDICAMENTOS**

El uso de los corticosteroides sistémicos mejoran los síntomas, pero la progresión a la fibrosis pulmonar y la muerte puede ocurrir a pesar de la terapia con corticosteroides . El tratamiento con corticoides no es un sustituto para identificar y eliminar el antígeno agresor.

Estos agentes reducen la inflamación, suprimen la migración de leucocitos , revierten el aumento de la permeabilidad capilar, y amortiguan el sistema inmunológico.

La prednisona (Meticorten), disminuye la inflamación mediante la inversión de un aumento de la permeabilidad capilar y la supresión de la actividad de los neutrófilos. Debe ser metabolizado a la prednisolona metabolito activo para tal efecto.

## **ATENCION PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS**

Monitorear las dosis de corticosteroides y los efectos adversos. Poco a poco disminuir la dosis después de la respuesta clínica, compensación visible en las radiografías, y la función pulmonar mejora.

## **ATENCION AMBULATORIA ADICIONAL**

Las pruebas de función pulmonar nos ayuda a la evaluación de los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión y nos puede (si el paciente es capaz de realizar las maniobras) documentar la resolución de anormalidades. Supervisar el cumplimiento de las recomendaciones para eliminar la exposición al antígeno agresor.

En algunos casos, la evitación de antígenos puede incluir intervenciones que son muy perjudiciales para la vida del individuo o la vida de la familia, tales como la eliminación de una mascota de la familia, pasando a otra casa, cambiar de ocupación o ambos.

La dosis de los corticosteroides y los efectos adversos deben ser monitoreados. Una vez que se ha logrado una respuesta clínica, la dosis aguda se disminuya gradualmente. Los marcadores de la respuesta clínica consisten en la resolución de las anomalías en la exploración física y radiológica, la mejoría en las pruebas de función pulmonar, incluyendo la capacidad vital, la capacidad de difusión, y la saturación de oxígeno.

## **PREVENCION**

La familia inmediata de los niños con NH crónica debe ser examinado para la enfermedad subclínica porque tanto la exposición y la predisposición genética pueden ser compartidos.

## **COMPLICACIONES**

Las complicaciones pueden incluir los siguientes :

- El neumotórax espontáneo
- La fibrosis pulmonar
- Enfisema
- Insuficiencia respiratoria o insuficiencia
- Cor pulmonale
- Muerte

## **PRONOSTICO**

En general, el pronóstico es bueno si el antígeno se identifica y la exposición antigénica es eliminado. En la neumonitis por hipersensibilidad aguda , la eliminación de la exposición generalmente resulta en la mejora dentro de 12 horas a varios días . La resolución completa de los hallazgos clínicos y radiográficos puede tomar varias semanas. Se necesitan Los períodos más largos para la resolución de la enfermedad subaguda.

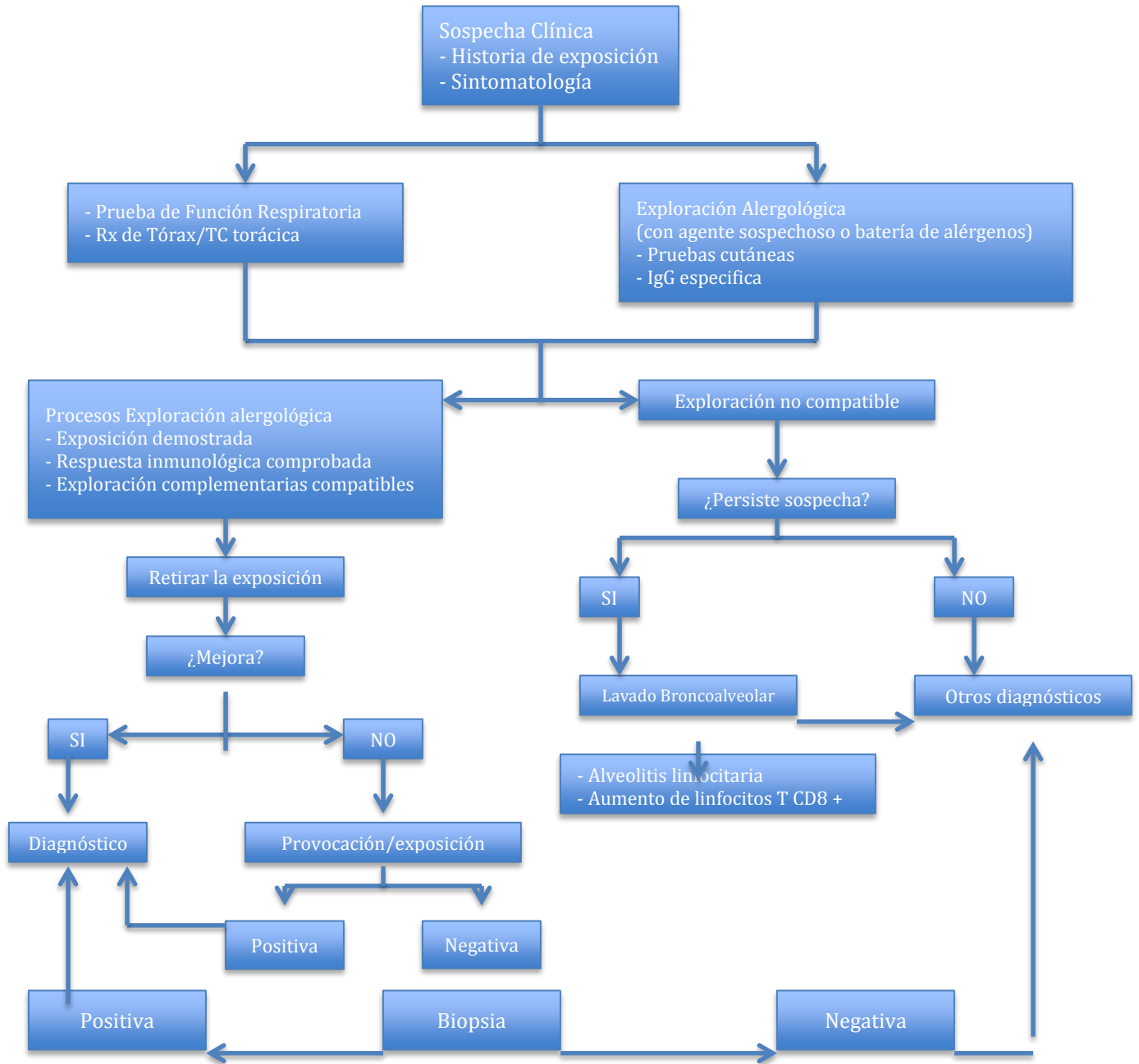
El hipocratismo digital, la fibrosis pulmonar, y la exposición prolongada todos sugieren daño pulmonar permanente y un riesgo para la progresión de la enfermedad. Los estudios han descrito esta progresión de neumonitis por hipersensibilidad crónica a pesar de una reducción o eliminación de sus exposiciones antigénicas .

## **EDUCACION DEL PACIENTE**

Educar al paciente y su familia sobre la importancia de la exposición eliminando al antígeno ofensor.

## ALGORITMO DIAGNOSTICO DE NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

(MODIFICADO DE GUIA RAPIDA PARA RESIDENTES EN ALERGOLOGIA,  
MADRID 2009, LUZÁN 5, S. A. DE EDICIONES)



## BIBLIOGRAFÍA

- Schullian DM. Farmer's Lung Disease: A new historical perspective from Iceland. *J Hist Med.* 1982.
- Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 15 2012;186(4):314-24. [Medline].
- Blatman KH, Grammer LC. Chapter 19: Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc.* May-Jun 2012;33 Suppl 1:S64-6. [Medline].
- Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* Jul 2012;142(1):208-17. [Medline].
- Basis of Disease. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. *Robbins and Cotran Pathologic.* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2010.
- Adkinson NF. Hypersensitivity Pneumonitis. In: *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* 8th Ed. Saunders; 2013.
- Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med.* Sep 2008;14(5):
- José G. Carrillo-Rodríguez, M.C.,<sup>(1)</sup> Raúl H. Sansores, M. en C.,<sup>(1)</sup> América Castrejón, Téc. en T.S.,<sup>(1)</sup> Rogelio Pérez-Padilla, M.C.,<sup>(2)</sup> Alejandra Ramírez-Venegas, M.C., M. en C.,<sup>(1)</sup> Moisés Selman, M. en C.
- Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol.* Sep 2008;39(9):1275-94.
- Ohshimo S, Bonella F, Guzman J, Costabel U. Hypersensitivity Pneumonitis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2012;32:537-556.
- Gruchow HW, Hoffmann RG, Marx JJ Jr, Emanuel DA, Rimm AA. Precipitating antibodies to farmer's lung antigens in a Wisconsin farming population. *Am Rev Respir Dis.* Oct 1981;124(4):411-5.
- Gerke AK, Hunninghake GW. Hypersensitivity Pneumonitis and Pulmonary Infiltrates with Eosinophilia. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Global Education Holdings.
- Dalphin JC, Debieuvre D, Pernet D, et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *Br J Ind Med.* Oct 1993;50(10):941-4.
- Depierre A, Dalphin JC, Pernet D, Dubiez A, Faucompre C, Breton JL. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax.* Jun 1988;43(6):429-35. [Medline].
- Terho EO. Work-related respiratory disorders among Finnish farmers. *Am J Ind Med.* 1990;18(3):269-72.
- Xaubet A, Ancochea J, Morell F, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* Mar 2004;21(1):64-70.
- Fan LL1. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2002 Jun;14(3):323-6.
- Olson AL, Huie TJ, Groshong SD, Cosgrove GP, Janssen WJ, Schwarz MI. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest.* Oct

- 2008;134(4):844-50.
- Hanley A, Hubbard RB, Navaratnam V. Mortality trends in asbestosis, extrinsic allergic alveolitis and sarcoidosis in England and Wales. *Respir Med.* Sep 2011;105(9):1373-9.
  - Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax.* Aug 2005;60(8):665-71.
  - Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc.* Jul 2007;82(7):812-6.
  - Ganier M, Lieberman P, Fink J, Lockwood DG. Humidifier lung. An outbreak in office workers. *Chest.* Feb 1980;77(2):183-7.
  - Kane GC, Marx JJ, Prince DS. Hypersensitivity pneumonitis secondary to *Klebsiella oxytoca*. A new cause of humidifier lung. *Chest.* Aug 1993;104(2):627-9. [Medline].
  - Rose CS, Martyny JW, Newman LS, et al. "Lifeguard lung": endemic granulomatous pneumonitis in an indoor swimming pool. *Am J Public Health.* Dec 1998;88(12):1795-800. [Medline].
  - Gamboa PM, de las Marinas MD, Antepará I, Jauregui I, Sanz MM. Extrinsic allergic alveolitis caused by esparto (*Stipa tenacissima*). *Allergol Immunopathol (Madr).* Nov-Dec 1990;18(6):331-4.
  - Zamarrón C, del Campo F, Paredes C. Extrinsic allergic alveolitis due to exposure to esparto dust. *J Intern Med.* Aug 1992;232(2):177-9. [Medline].
  - Rosenman KD. Asthma, hypersensitivity pneumonitis and other respiratory diseases caused by metalworking fluids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* Apr 2009;9(2):97-102. [Medline].
  - Roussel S, Reboux G, Dalphin JC, Pernet D, Laplante JJ, Millon L. Farmer's lung disease and microbiological composition of hay: a case-control study. *Mycopathologia.* Nov 2005;160(4):273-9. [Medline].
  - Cappelluti E, Fraire AE, Schaefer OP. A case of "hot tub lung" due to *Mycobacterium avium* complex in an immunocompetent host. *Arch Intern Med.* Apr 14 2003;163(7):845-8.
  - Embil J, Warren P, Yakrus M, et al. Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium-avium* complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection?. *Chest.* Mar 1997;111(3):813-6. [Medline].
  - Jacobs RL, Thorner RE, Holcomb JR, Schwietz LA, Jacobs FO. Hypersensitivity pneumonitis caused by *Cladosporium* in an enclosed hot-tub area. *Ann Intern Med.* Aug 1986;105(2):204-6. [Medline].
  - Kahana LM, Kay JM, Yakrus MA, Wasserman S. *Mycobacterium avium* complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. *Chest.* Jan 1997;111(1):242-5.
  - Khor A, Leslie KO, Tazelaar HD, Helmers RA, Colby TV. Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). *Am J Clin Pathol.* May 2001;115(5):755-62. [Medline].
  - Travaline JM, Kelsen SG. Hypersensitivity pneumonitis associated with hot tub

- use. *Arch Intern Med*. Oct 13 2003;163(18):2250; author reply 2250-1. [Medline].
- Marras TK, Wallace RJ Jr, Koth LL, Stulbarg MS, Cowl CT, Daley CL. Hypersensitivity pneumonitis reaction to Mycobacterium avium in household water. *Chest*. Feb 2005;127(2):664-71.
  - Lee DK. Nicotine and hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 15 2004;170(2):199-200; author reply 200. [Medline].
  - Terho EO, Husman K, Vohlonen I. Prevalence and incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to age, sex, atopy, and smoking. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1987;152:19-28. [Medline].
  - Malmberg P. Health effects of organic dust exposure in dairy farmers. *Am J Ind Med*. 1990;17(1):7-15.
  - Jacobsen G, Schlunssen V, Schaumburg I, Sigsgaard T. Increased incidence of respiratory symptoms among female woodworkers exposed to dry wood. *Eur Respir J*. Jun 2009;33(6):1268-76.
  - Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. Feb 2007;188(2):334-44.
  - 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*. Sep 1992;159(3):469-72.
  - Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. Mar 2008;87(2):110-30. [Medline].
  - D'Ippolito R, Chetta A, Foresi A, et al. Induced sputum and bronchoalveolar lavage from patients with hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. Oct 2004;98(10):977-83.
  - Lalancette M, Carrier G, Laviolette M, et al. Farmer's lung. Long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis*. Jul 1993;148(1):216-21.
  - Trahan S, Hanak V, Ryu JH, Myers JL. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest*. Jul 2008;134(1):126-32.
  - Grunes D, Beasley MB. Hypersensitivity pneumonitis: a review and update of histologic findings. *J Clin Pathol*. Oct 2013;66(10):888-95.
  - Monkare S. Influence of corticosteroid treatment on the course of farmer's lung. *Eur J Respir Dis*. May 1983;64(4):283-93.
  - Semenzato G, Bjermer L, Costabel U, Haslam PL, Olivieri D. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): extrinsic allergic alveolitis. *Eur Respir J*. Sep 1990;3(8):945-6, 961-9.
  - Brown KK. Chronic cough due to chronic interstitial pulmonary diseases: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. Jan 2006;129(1 Suppl):180S-185S.
  - Tarlo SM. Cough: occupational and environmental considerations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. Jan 2006;129(1 Suppl):186S-196S.



- Wang P, Xu ZJ, Xu WB, et al. Clinical features and prognosis in 21 patients with extrinsic allergic alveolitis. *Chin Med Sci J*. Dec 2009;24(4):202-7.
- Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology*. Aug 2007;244(2):591-8.
- Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. Jul 2008;134(1):133-8.
- Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med*. Apr 2009;103(4):508-15.
- Alegre J, Morell F, Cobo E. Respiratory symptoms and pulmonary function of workers exposed to cork dust, toluene diisocyanate and conidia. *Scand J Work Environ Health*. Jun 1990;16(3):175-81.
- Bang KM, Weissman DN, Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Syamlal G. Twenty-three years of hypersensitivity pneumonitis mortality surveillance in the United States. *Am J Ind Med*. Dec 2006;49(12):997-1004.
- Barbee RA, Callies Q, Dickie HA, Rankin J. The long-term prognosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis*. Feb 1968;97(2):223-31.
- Bourke SJ, Banham SW, Carter R, Lynch P, Boyd G. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax*. May 1989;44(5):415-8.
- Buschman DL, Gamsu G, Waldron JA Jr, Klein JS, King TE Jr. Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. Nov 1992;159(5):957-60.
- Christensen LT, Schmidt CD, Robbins L. Pigeon breeders' disease--a prevalence study and review. *Clin Allergy*. Dec 1975;5(4):417-30.
- Cormier Y, Belanger J. Long-term physiologic outcome after acute farmer's lung. *Chest*. Jun 1985;87(6):796-800.
- Cormier Y, Belanger J, Tardif A, Leblanc P, Laviolette M. Relationships between radiographic change, pulmonary function, and bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes in farmer's lung disease. *Thorax*. Jan 1986;41(1):28-33.
- Daman L, Lieberman P, Ganier M, Hashimoto K. Localized heat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 1978;61(4):273-8.
- Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med*. Jun 1992;13(2):303-9.
- Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, Franks TJ. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 1 2005;171(7):792-8.
- Gurney JW. Hypersensitivity pneumonitis. *Radiol Clin North Am*. Nov 1992;30(6):1219-30.
- Hartman TE. The HRCT features of extrinsic allergic alveolitis. *Semin Respir Crit Care Med*. Aug 2003;24(4):419-26.
- Hendrick DJ, Faux JA, Marshall R. Budgerigar-fancier's lung: the commonest variety of allergic alveolitis in Britain. *Br Med J*. Jul 8 1978;2(6130):81-4.
- Klote M. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc*. Nov-Dec 2005;26(6):493-5.
- Krasnick J, Meuwissen HJ, Nakao MA, Yeldandi A, Patterson R. Hypersensitivity

- pneumonitis: problems in diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* Apr 1996;97(4):1027-30.
- Kurup VP, Zacharisen MC, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* Apr-Jun 2006;48(2):115-28.
  - Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 15 2003;168(8):952-8. [Medline].
  - Madsen D, Klock LE, Wenzel FJ, Robbins JL, Schmidt CD. The prevalence of farmer's lung in an agricultural population. *Am Rev Respir Dis.* Feb 1976;113(2):171-74.
  - Malmberg P, Rask-Andersen A, Hoglund S, Kolmodin-Hedman B, Read Guernsey J. Incidence of organic dust toxic syndrome and allergic alveolitis in Swedish farmers. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1988;87(1):47-54.
  - 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.* Dec 2008;134(6):1265-70.
  - Morell F, Villar A, Montero MA, Munoz X, Colby TV, Pivvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med.* Nov 2013;1(9):685-94.
  - Moreno-Ancillol A, Dominguez-Noche C, Gil-Adrados AC, Cosmes PM. Hypersensitivity pneumonitis due to occupational inhalation of fungi-contaminated corn dust. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):165-7.
  - Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Hasegawa S. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest.* Jul 1993;104(1):38-43.
  - Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol.* Nov 1989;84(5 Pt 2):839-44.
  - Rose CS. Water-related lung diseases. *Occup Med.* Apr-Jun 1992;7(2):271-86.
  - Salvaggio JE. Inhaled particles and respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* Aug 1994;94(2 Pt 2):304-9.
  - Salvaggio JE. The identification of hypersensitivity pneumonitis. *Hosp Pract (Minneapolis).* May 15 1995;30(5):57-62, 65-6.
  - Salvaggio JE, Millhollon BW. Allergic alveolitis: new insights into old mysteries. *Respir Med.* Oct 1993;87(7):495-501.
  - Schlueter DP. Response of the lung to inhaled antigens. *Am J Med.* Sep 1974;57(3):476-92.
  - Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med.* Sep 2004;25(3):531-47, vi.
  - Sharma OP, Fujimura N. Hypersensitivity pneumonitis: a noninfectious granulomatosis. *Semin Respir Infect.* Jun 1995;10(2):96-106. [Medline].
  - Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med.* May 15 2004;116(10):662-8.
  - Woda BA. Hypersensitivity pneumonitis: an immunopathology review. *Arch*

- Pathol Lab Med.* Feb 2008;132(2):204-5.
- Lota HK, Keir GJ, Hansell DM, Nicholson AG, Maher TM, Wells AU. Novel use of rituximab in hypersensitivity pneumonitis refractory to conventional treatment. *Thorax.* 2013 Aug. 68(8):780-1.
  - Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology.* 2013 Nov 29.