

III Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia

Textos

J. C. Winck¹

Pneumonite de hipersensibilidade: A experiência portuguesa

Resumo

A suberose é uma das mais frequentes pneumonites de hipersensibilidade (PH) em Portugal. Comparativamente com os doentes com pulmão de criadores de aves (PCA), os doentes com suberose apresentam mais frequentemente formas subagudas ou crónicas de PH. Apesar de a alveolite linfocítica de tipo CD8+ predominar em ambas as doenças, a relação CD4/CD8 é significativamente mais elevada no PCA.

Para além das formas intersticiais, nas descrições iniciais da suberose também foram referidos quadros de tipo asmático. Recentemente identificámos casos de asma ocupacional em trabalhadores da indústria da cortiça, associada a inflamação eosinofílica broncoalveolar. Enquanto os doentes com PH apresentam reactividade IgG intensa para vários fungos, e sobretudo a antigénios

Abstract

Suberosis is one of the most common Hypersensitivity Pneumonitis (HP) in Portugal. Compared with Bird Fancier's Disease (BFD), patients with Suberosis have predominately subacute and chronic presentations of HP. Although BAL CD8+ lymphocytes predominate in both diseases, CD4/CD8 ratio is significantly higher in BFD. Apart from these interstitial forms, in the initial descriptions of Suberosis asthma-like syndromes were also reported. We have recently described cases of Cork worker's Occupational Asthma, associated with bronchoalveolar eosinophilic inflammation. While patients with HP had high IgG reactivity to moulds and especially recognized *Penicillium glabrum* antigens of molecular weight of 12-

¹ Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina do Porto
Serviço de Pneumologia

de peso molecular de 12-13.5kDa e 33kDa do *Penicillium glabrum*, não encontramos sensibilização IgE a estes fungos nos doentes com asma.

A pneumonite de hipersensibilidade dos corticeiros tem uma forma de apresentação clínica diferente do pulmão de criador de aves, o que sugere que diferentes tipos de exposições antigénicas podem causar uma diferente dinâmica da resposta imunológica/inflamatória do pulmão. A identificação de antígenos *major* na pneumonite de hipersensibilidade dos corticeiros (como os identificados por *immunoblotting* no *Penicillium glabrum*) poderá auxiliar no desenvolvimento de novos métodos diagnósticos.

Palavras-chave: Pneumonite de hipersensibilidade, suberose, pulmão de criadores de aves, fungos.

13.5kDa and 33kDa, we could not find evidence of IgE sensitisation to these fungi in asthmatics.

Cork worker's Hypersensitivity Pneumonitis has a different clinical profile compared with Bird Fancier's Disease, suggesting that different antigenic exposures may result in a different dynamic of the lung immune/inflammatory response. The identification of major antigens in cork worker's HP (like those identified by *immunoblotting* in *Penicillium glabrum*) may be helpful to develop new diagnostic tests.

Key-words: Hypersensitivity pneumonitis, suberosis, bird fancier's disease, moulds.

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) ou alveolite alérgica extrínseca (AAE) é uma doença granulomatosa do pulmão¹⁻³ associada à exposição a vários agentes, incluindo poeiras orgânicas e químicos. A inalação repetida de determinado(s) antígeno(s) desencadeia uma reacção de hipersensibilidade em indivíduos imunologicamente sensibilizados ao(s) antígeno(s) em questão¹⁻³. Esta patologia foi inicialmente descrita por Campbell em 1932, em agricultores expostos a feno com bolor (pulmão do fazendeiro)⁴, reconhecendo-se hoje que se pode associar à exposição a uma variedade de antígenos, geralmente de natureza orgânica e de origem diversa, aviária, fúngica, bacteriana, entre

outras, mas também substâncias de origem química, como por exemplo os isocianatos, compostos de baixo peso molecular que podem funcionar como haptenos⁵⁻⁹. A inalação crónica e/ou intensa destas substâncias é o ponto de partida para uma reacção inflamatória de mediação imunológica, com atingimento principalmente da região interstício-alveolar e dos bronquíolos terminais¹⁻³. Hoje em dia existem mais de 30 fontes ambientais e ocupacionais descritas como indutoras de pneumonite de hipersensibilidade (Quadro I)¹⁰.

Epidemiologia

A prevalência da PH varia de acordo com o

Quadro I – Causas mais frequentes de pneumonite de hipersensibilidade

Doença	Fonte de exposição	Antigénio provável
Suberose	Poeiras de cortiça bolorenta	<i>Penicillium glabrum</i> (ex.: <i>P. frequentans</i>)
Doença dos criadores de aves	Excrementos/Penas de aves	IgA, mucina intestinal, proteínas do pó das penas
Pulmão do fazendeiro	Poeiras de feno	<i>Sacharopolyspora rectivirgula</i> (ex.: <i>Mycropolyspora Faeni</i>) <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>
Pneumonite de hipersensibilidade do Verão (<i>summer-type</i>)	Poeiras das paredes das casas (Japão)	<i>Trichosporon asahii</i> (ex.: <i>T. cutaneum</i>) T. mucóides
Pulmão dos humidificadores	Humidificadores e ar condicionado contaminados	<i>Actinomyces termophilus</i> <i>Micromycetes</i> Outros fungos
Pneumonite de hipersensibilidade dos trabalhadores das madeiras	Poeiras de madeira	<i>Alternaria</i> spp <i>Bacillus subtilis</i> <i>Rhizopus</i> spp <i>Mucor</i> spp Outros?
Pulmão dos queijeiros	Queijos e casca	<i>Penicillium caseii</i> <i>Penicillium roqueforti</i>
Pneumonite de hipersensibilidade aos isocianatos	Tintas, lacas, vernizes, espumas	Haptenos (TDI, MDI, HDI)

país e ainda de região para região, consoante o tipo, frequência e intensidade da exposição¹¹. Nos Estados Unidos da América e na Europa as formas de PH mais frequentes são a doença de criadores de aves (DCA) e o pulmão do fazendeiro (PF). Já no Japão predomina a PH do verão (*Summer-type hypersensitivity pneumonitis*) que ocorre nos meses

húmidos e quentes, que facilitam o crescimento de *Trichosporon cutaneum* nas casas de madeira com baixas condições de ventilação, típicas do Sudoeste deste país. Estima-se que entre 8 a 30% dos columbófilos tenham DCA e que 0,5 a 5% dos fazendeiros apresentem sintomas compatíveis com PF¹.

As pneumonites de hipersensibilidade em Portugal

Em Portugal existem duas formas de PH que se destacam pela sua frequência: a suberose, que é a forma mais frequente no Norte e reflecte a concentração da indústria da cortiça na região¹², e a doença dos criadores de aves (DCA)¹³⁻¹⁵.

De acordo com os estudos epidemiológicos publicados, estima-se que entre 9 e 19% dos trabalhadores da indústria da cortiça tenham suberose^{8,9}.

A DCA, definida em meados dos anos 60, resulta da inalação de antigénios provenientes de excrementos e/ou de penas oblongas^{16,17}. Apesar de poder ocorrer com a exposição a várias aves domésticas, a maior parte destes doentes são criadores de pombos. A prevalência em Portugal da DCA em columbófilos oscila entre 2 e 5%¹³⁻¹⁵.

Pneumonite de hipersensibilidade: da imunopatologia ao diagnóstico

Nos anos 90, demonstrámos que o estudo dos componentes celulares¹⁸ e acelulares¹⁹ do líquido de lavagem broncoalveolar têm um importante impacto no diagnóstico da patologia respiratória nos trabalhadores da indústria da cortiça.

Na sequência destes dados, e colocando a hipótese de a pneumonite de hipersensibilidade da suberose poder ter características particulares, comparámos, os padrões funcionais, radiológicos e do líquido de lavagem broncoalveolar (LLBA) entre a suberose e a doença de criador de aves (DCA)²⁰.

Neste trabalho, foi possível demonstrar que existem marcadas diferenças entre a suberose e a DCA. Assim, os doentes com DCA apresentavam mais formas agudas (Fig. 1), de

acordo com a exposição intensa e intermitente característica dos criadores de pombos¹⁷. Na suberose, o tempo de exposição significativamente mais longo (que pode traduzir exposição prolongada de menor intensidade²¹) poderá justificar o predomínio de formas subagudas ou crónicas. Tal como noutras séries, englobando formas de PH de variada etiologia e forma de apresentação, o padrão dominante na TAC-AR foi o tipo "vidro despolido"²²⁻²⁴. Na suberose este padrão correlacionou-se significativamente com a linfocitose do LLBA, de acordo com o encontrado a nível histológico noutras PH, em que o padrão em "vidro despolido" representa a infiltração mononuclear das paredes alveolares²⁵. Por outro lado, a existência de uma correlação significativa da mastocitose alveolar com o padrão de fibrose na TAC-AR confirma resultados encontrados por nós noutros trabalhos²⁶ e o seu eventual papel na fibrogénese pulmonar²⁷.

O compromisso funcional respiratório é menos grave na suberose, havendo uma tendência para a redução da relação FEV1/FVC nos doentes com maior tempo de exposição, em tudo semelhante ao que ocorre nos doentes com pulmão do fazendeiro²⁸.

Em relação ao estudo do LLBA, a suberose apresenta uma alveolite linfocítica intensa (Fig. 2), com relação CD4/CD8 significativamente mais baixa do que a da DCA, e redução das células CD8+ com o afastamento do trabalho. As diferenças encontradas nos fenótipos linfocitários do LLBA entre a suberose e a DCA podem dever-se à diferente natureza antigénica envolvida²⁹: proteínas aviárias *versus* fungos e poeiras de cortiça. Assim, a natureza particulada do antigénio poderá facilitar o transporte de metabolitos e hifas fúngicas e contribuir para

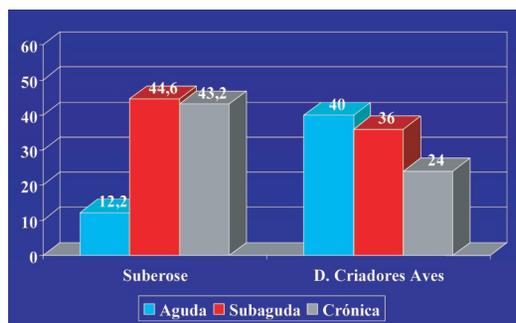


Fig. 1 – Suberose vs doença dos criadores de aves. Apresentação clínica.

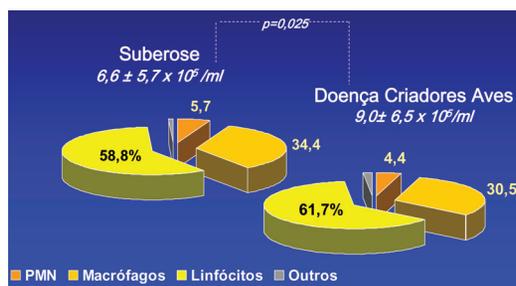


Fig. 2 – Lavagem broncoalveolar. Celularidade total /Contagem diferencial

uma diferente via de apresentação imunológica e persistência local do antígeno, comparativamente com os antígenos preferentemente solúveis das proteínas aviárias²⁹.

No sentido de uma melhor caracterização da antigenicidade dos principais fungos que contaminam a cortiça, avaliámos por *immunoblotting*, a presença de anticorpos específicos para o *Penicillium glabrum* e *Chrysonilia sitophila*³⁰.

O *immunoblotting* tem sido largamente utilizado na investigação de alergias ocupacionais para a identificação de antígenos *major* e

pode ter uma sensibilidade maior na análise de anticorpos específicos^{31,32}.

Neste trabalho, estudámos nove doentes com PH, todos sintomáticos, com uma intensa alveolite linfocítica CD8+ no LBA, padrão ventilatório restritivo ou defeito da difusão e/ou alterações do TAC de alta resolução. Comparativamente, estudámos também um grupo de oito doentes com asma brônquica, referindo agravamento com a exposição ocupacional (cinco dos quais com critérios de asma ocupacional, por registos seriados de débitos expiratórios).

Todas as amostras tinham reactividade da IgG para vários componentes do *Penicillium glabrum*, com uma maior intensidade no grupo com PH (Fig. 3). Um total de 11 componentes antigénicos foram identificados no *Penicillium glabrum*, com pesos moleculares variando entre 12 a > 100 kDa. Alguns componentes, particularmente os de maior peso molecular, reagiram com mais de 85% das amostras estudadas de ambos os grupos (p. ex., os de 37, 48-52, 88-92 e > 100 kDa). Em contraste, os antígenos de 12-13,5 kDa e 33 kDa reagiram com a IgG de apenas dois asmáticos mas com todas as amostras da PH; o componente de 33 kDa reagiu também com um mistura de LLBA de dois casos de PH utilizada como controlo. Todos os casos de PH tinham IgG4 para diferentes componentes, entre 14 e 92kDa, numa frequência entre os 33 e 78% dos casos. O grupo com asma revelou reactividade IgG4 apenas para quatro componentes, em menor intensidade e frequência, excepto para o componente de 33 kDa, positivo em 71% dos casos (*versus* 33% da PH).

Todas as amostras de doentes expostos na indústria da cortiça revelaram reactividade IgG para um total de 13 componentes da

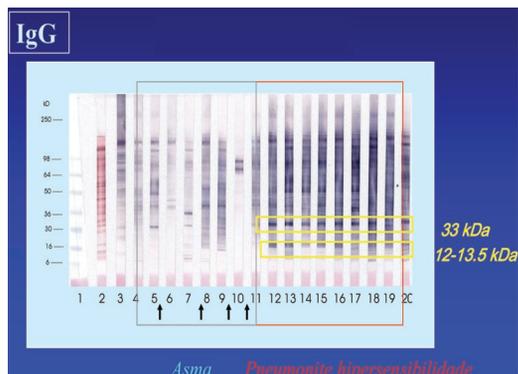


Fig. 3 – Caracterização antigénica dos principais fungos na suberose através do immunoblotting.

Chrysonilia sitophila (de 12 a > 100 kDa) e, para a maioria destes, numa frequência elevada, quer na PH (entre 67 a 100%) quer na asma (57 a 100%). Um componente, de 16 kDa, reagiu apenas com amostras de PH e o de 51-55 kDa com a maioria das PH (89%), mas apenas num com asma.

Em nenhuma amostra se encontrou IgE específica para qualquer dos fungos.

Assim, em doentes expostos ocupacionalmente, é possível por este método demonstrar a existência de IgG específica para uma grande diversidade de componentes do *Penicillium glabrum* e da *Chrysonilia sitophila*, os fungos que mais frequentemente colonizam a cortiça durante o seu processamento industrial. A resposta IgG a alguns desses antígenos encontra-se predominantemente nos doentes com PH, quer para a *Chrysonilia sitophila* (16kDa e 51-55kDa), quer para o *Penicillium glabrum* (12-13,5 e 33 kDa), sugerindo que estes poderão ser antígenos *major*. A maioria dos doentes com asma apresentou IgG4 (mas não IgE) para um antígeno de 33 kDa do *Penicillium glabrum*. Curiosamente, em regiões onde a sensibi-

lização alérgica, não ocupacional, ao *Penicillium* é frequente³³, os alérgenos *major* reconhecidos pela IgE sérica são geralmente proteinases serínicas de 30-34 kDa³⁴, com reactividade cruzada entre diversas espécies de *Penicillium*³⁵.

No futuro, a purificação destes antígenos que parecem mais característicos da pneumonite de hipersensibilidade da suberose, e a sua utilização em estudos *in vitro* de proliferação de células mononucleares poderão ajudar na melhor caracterização da imunopatogénese e diagnóstico desta doença.

Asma ocupacional dos corticeiros: da imunopatologia ao diagnóstico

Nas referências iniciais da doença ocupacional dos corticeiros (suberose), foram descritos quadros asmatiformes, para além da clássica alveolite alérgica extrínseca³⁶, bem como, em doentes com formas de doença pulmonar intersticial, identificadas “respostas brônquicas” na provocação inalatória com extractos de *Penicillium frequentans*²¹. A não padronização deste tipo de provas de provocação, assim como as respostas obtidas em doentes com alveolite alérgica extrínseca, não permitem à partida considerar esta forma de provocação como um método de escolha para diagnosticar formas de asma ocupacional na indústria da cortiça. A utilização do registo de débito expiratório máximo instantâneo (DEMI) tem sido considerado um dos métodos mais úteis de investigação da asma ocupacional^{37,38}, mas o seu papel no diagnóstico da asma ocupacional dos corticeiros nunca tinha sido avaliado.

Num trabalho englobando 17 trabalhadores, demonstrámos a existência de quadros

típicos de asma ocupacional na indústria da cortiça³⁹. A interpretação visual do registo do DEMI para documentar asma ocupacional é considerada um dos métodos mais simples, sensíveis e específicos^{37,38}. No nosso trabalho, o registo gráfico do DEMI médio diário deu um número ligeiramente maior de resultados positivos, mas também um número maior de registos duvidosos, comparativamente com o gráfico de mínimo, máximo e média (Fig. 4). Este último método parece-nos oferecer maior segurança na sua interpretação, o que está de acordo com as recomendações internacionais³⁷.

A análise quantitativa do DEMI, usando a variabilidade diária, mostrou uma baixa sensibilidade (apenas 3 casos positivos) mas permitiu classificar como positivo um dos casos com discordância de leitura do registo gráfico entre os três observadores. Este índice de variabilidade, que foi considerado positivo segundo Perrin e col.⁴⁰, i.e., se no período de trabalho havia um excesso de pelo menos três dias com variações significativas comparativamente ao período de afastamento, poderia dar maior número de

resultados positivos se aplicássemos critérios menos estritos, por exemplo, a frequência relativa em cada período, como sugerido por Liss e col. e adoptado recentemente pela Sociedade Torácica Canadiana^{41,42}.

Quando analisámos, na nossa série, os doentes com asma ocupacional (n=7), não encontramos diferenças significativas nem no tempo de exposição, nem na existência de atopia, em relação ao grupo com registo de DEMI negativo (n=7). No entanto, em pelo menos alguns doentes os nossos dados apontam para uma sensibilização alérgica: dois casos estavam sensibilizados a uma mistura de fungos (CAP RAST positivo para mistura contendo *P notatum*, *Cladosporium*, *A fumigatus*, *Alternaria alternata*) e um a ácaros de armazenamento (CAP RAST positivo simultaneamente para o *Acarus siro* e o *Tyrophagus putrescentiae*). De facto, tal como noutros contextos laborais⁴³, estes ácaros poderão desempenhar algum papel na etiologia de alguns casos de asma ocupacional dos corticeiros.

Posteriormente, procurámos caracterizar a inflamação broncoalveolar da asma ocupacional associada à exposição a poeira da cortiça⁴⁴. Assim, encontramos um aumento significativo de eosinófilos no líquido de lavagem broncoalveolar, em doentes com um típico agravamento dos registos de DEMI com o trabalho (Fig. 5). Estes achados são consistentes com outras observações na asma ocupacional, onde um aumento dos eosinófilos tem sido descrito quer no LLBA⁴⁵, quer no esputo induzido⁴⁶ e mucosa brônquica^{45,47}. Estudos do LLBA e biópsias brônquicas sugerem que a inflamação eosinofílica que se associa à asma ocupacional é semelhante à da asma atópica^{45,47}.

Uma vez que a LBA recolhe células infla-

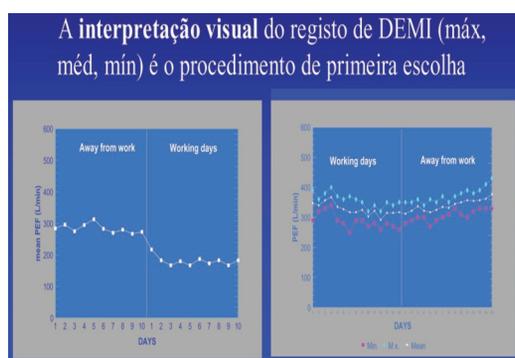


Fig. 4 – Asma ocupacional dos corticeiros. Métodos de avaliação do DEMI seriado.

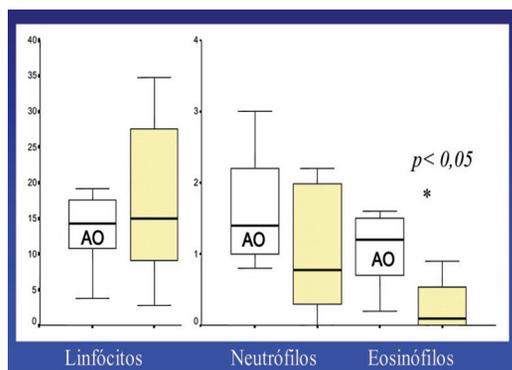


Fig. 5 – Células do LBA (%) em doentes com asma ocupacional e não ocupacional.

matórias quer das vias aéreas quer das unidades alveolares, a origem exacta do número aumentado de eosinófilos que observámos nos nossos doentes é difícil de estabelecer. No entanto, sendo a mucosa brônquica considerada o principal terreno da inflamação na asma⁴⁸, dados recentes apontam igualmente para o envolvimento da parede alveolar e das pequenas vias aéreas^{49,50}.

Assim, a asma ocupacional dos corticeiros associa-se a inflamação eosinofílica pulmonar, tal como descrito noutras formas de asma ocupacional de diferente etiologia. Para além das diferenças no perfil celular do LLBA, não encontramos diferenças na hiperreactividade brônquica e na atopia quando comparámos estes doentes com outros corticeiros com asma, mas sem agravamento ocupacional.

A avaliação da inflamação das vias aéreas é muito importante na asma, pois reflecte directamente a doença, ao contrário da espirometria e hiperreactividade brônquica, que são marcadores indirectos da doença. A monitorização e investigação da inflamação das vias aéreas certamente se irão estabelecer

na avaliação da asma ocupacional. Efectivamente, o seu papel na prática clínica está agora a ser avaliado, demonstrando-se que os indivíduos com asma ocupacional têm maior número de eosinófilos quando em exposição do que quando afastados do trabalho, e este achado poderá inclusivamente contribuir para um diagnóstico precoce, antes do desenvolvimento de sintomas ou de alterações da função respiratória⁵¹.

A inalação de esporos fúngicos tem sido relacionada com o aparecimento de asma brônquica e hipersensibilidade mediada pela IgE^{52,53}. Os alergénios fúngicos estão também implicados como uma possível causa de asma ocupacional na indústria das madeiras^{54,55}. Para além do *Penicillium glabrum* – o principal fungo identificado nas descrições iniciais da suberose –, a *Chrysonilia sitophila* tem sido também isolada ao longo de todo o processo de manufactura da cortiça⁵⁶ e, assim, tal como nas serrações, em que se lida com madeiras humedecidas⁵⁴, ela poderia ser uma das causas de asma ocupacional na indústria da cortiça. Tanto mais que os esporos da *Chrysonilia sitophila* são de maiores dimensões do que os do *Penicillium glabrum*⁵⁷, o que poderia também suportar a hipótese de estarem na origem de doença pulmonar das vias aéreas, em contraste com a doença intersticial associada à inalação e sensibilização aos esporos mais pequenos do *Penicillium glabrum*.

No entanto, num estudo que realizámos utilizando testes sensíveis (teste cutâneos “prick” e immunoblotting) para a detecção de anticorpos IgE específicos para a *Chrysonilia sitophila*, *Penicillium glabrum* e o *Thricoderma longibrachiatum*, não encontramos evidência de sensibilização alérgica nos doentes com asma ocupacional na indústria da cortiça⁵⁸. Apesar do número limitado de doentes que

estudámos, estes resultados estão de acordo com outros anteriores que não revelaram a presença de IgE para o *Penicillium glabrum* por outro método laboratorial⁵⁹, sugerindo que a alergia a fungos mediada pela IgE não é um factor etiológico na asma dos corticeiros. Apesar de alguns doentes apresentarem IgG4 específica para alguns antígenos fúngicos, a presença destes anticorpos não permitiu igualmente diferenciar as duas populações (AO e ANO) e estará possivelmente relacionada com uma longa exposição a esses antígenos.

A etiologia da asma ocupacional dos corticeiros permanece incerta, mas há agora alguma evidência de que a sensibilização IgE não é um elemento determinante na maior parte dos doentes. Os mecanismos do recrutamento eosinofílico às vias aéreas em situações de asma ocupacional não IgE mediada, tem sido atribuída à presença de linfócitos T activados com um padrão de produção de citocinas de tipo Th2^{46,60,61}. Um aumento ligeiro do número de linfócitos no LBA verifica-se na maior parte dos nossos doentes com asma ($17,0 \pm 13,1\%$), podendo estudos futuros mais detalhados desta população celular contribuir para esclarecer o seu envolvimento.

A ausência de sensibilização IgE para os fungos que colonizam longamente as placas de cortiça durante o seu processamento industrial sugere a procura de outros agentes etiológicos. De facto, os efeitos biológicos da poeira de cortiça deverão ser investigados, tendo como exemplo a alergia ao cedro-vermelho (haptenação pelo ácido plicático)⁶⁰ e a asma à madeira de carvalho⁶². Vários autores têm demonstrado um mecanismo IgE-dependente na asma à madeira de samba⁶³ e à madeira de antiaris⁶⁴. A sube-

rina, um componente *major* da cortiça, é um biopolímero lipofílico cuja constituição química tem vindo a ser definida⁶⁵ e deverá ser considerada em estudos futuros. Além disso, o crescimento microbiano na cortiça origina metabolitos voláteis com potenciais efeitos adversos no aparelho respiratório^{66,67}.

Embora os efeitos biológicos da inalação crónica das poeiras de cortiça não estejam ainda esclarecidos, é possível que a ela se associe uma resposta inflamatória das vias aéreas. Esta hipótese, também apontada para outras formas de asma ocupacional⁶⁸, é suportada pelo longo tempo de exposição que observámos nestes doentes (cerca 20 anos, na nossa série), bem como alguns dados de investigações anteriores⁶⁹.

Em conclusão, os nossos trabalhos revelaram que a asma ocupacional dos trabalhadores da indústria da cortiça, demonstrada por alterações do registo seriado dos débitos expiratórios (DEMI) em exposição, se associa a inflamação eosinofílica broncopulmonar. Apesar da exposição prolongada a numerosos esporos fúngicos na indústria da cortiça, que originam sensibilização imunológica, com produção de IgG4 nos indivíduos expostos, não encontramos, através de métodos sensíveis, evidência da sensibilização IgE a estes fungos. Como referimos, os trabalhadores da indústria da cortiça estão expostos a uma grande diversidade de substâncias com capacidade imunogénica, adjuvante e/ou irritativa, pelo que novos estudos para desvendar a etiologia da asma ocupacional dos corticeiros devem seguir essas hipóteses.

Diagnóstico da patologia respiratória na indústria da cortiça

O amplo espectro de apresentação clínica que a inalação de partículas de cortiça bolorenta pode condicionar e as dificuldades no diagnóstico subjacentes leva-nos a propor, com base nos resultados obtidos, a caracterização das patologias respiratórias dominantes (Quadro II). De resto, esta dicotomia doença das vias aéreas/doença do interstício pulmonar tem-se colocado em outros ambientes profissionais, como o dos fazendeiros e dos criadores de pombos.

O diagnóstico diferencial de dispneia e tosse num corticeiro deve incluir asma e pneumonite de hipersensibilidade, pois os agentes inalados na indústria da cortiça são capazes de causar qualquer uma das doenças. Outros autores descreveram casos de asma ocupa-

cional e pneumonite de hipersensibilidade induzidos pelo mesmo fungo (por ex: *Aspergillus fumigatus* na espartose) o que não se verifica na suberose⁷⁰.

No entanto, embora raramente, um mesmo doente pode apresentar características das duas doenças. Na indústria da cortiça também é possível encontrar casos de pneumonite de hipersensibilidade associados a oscilações significativas do DEMI seriado⁷¹, confirmando, no ambiente ocupacional, as descrições anteriores de reacções imediatas (“brônquicas”) e tardias (“alveolares”) durante a provocação específica no laboratório⁷².

A combinação de asma e pneumonite de hipersensibilidade foi descrita também em fazendeiros⁷³, indivíduos expostos a isocianatos^{5,74}, trabalhadores da indústria das madeiras⁷⁵ e indivíduos expostos ao *Trichosporon asahii*⁷⁶. Estas observações podem estar

Quadro II – Características clínicas e diagnósticas da asma ocupacional e pneumonite de hipersensibilidade dos corticeiros

Características	Asma ocupacional	Pneumonite de hipersensibilidade
Sintomas	Dispneia, tosse, sibilância	Dispneia, tosse, mialgias, emagrecimento
Início após exposição	Imediato e/ou após 4-6 horas	Gradual após 4-8 horas
Auscultação	Normal ou sibilos expiratórios	Crepitações inspiratórias bibasais
PFR	Obstrução, DLCO normal	Restrição, DLCO anormal
DEMI seriado	Positivo	Negativo
LLBA	Eosinófilos	Linfócitos, neutrófilos
TAC-AR	Normal	Vidro despolido
Antigénios fúngicos	Não IgE-mediada	<i>Penicillium glabrum</i> (12-13,5 e 33 kDa) <i>Chrysonilia sitophila</i> (16 e 51-55 kDa)

relacionadas com a coexistência de inflamação das vias aéreas, pois casos com formas de PH típicas revelam aumento da hiperreatividade brônquica^{77,78} e os achados ultraestruturais das vias aéreas destes doentes mostram lesões extensas do epitélio brônquico⁷⁷.

Conclusão

A asma ocupacional é uma patologia cada vez mais prevalente, de etiologia muito variada, e muitas vezes mal reconhecida no ambiente laboral. Embora o diagnóstico seja relativamente fácil de estabelecer, requer o apoio de estudos laboratoriais com alguma complexidade e, nalguns casos, o diagnóstico diferencial com outras formas de patologia respiratória ocupacional, como a pneumonite de hipersensibilidade.

A identificação do(s) agente(s) causal(is) da asma ocupacional e dos mecanismos que lhe estão subjacentes, poderão contribuir para uma melhor compreensão da patogenia da asma brônquica, uma doença igualmente de prevalência crescente.

A pneumonite de hipersensibilidade é uma doença inflamatória subsequente à exposição antigénica por via inalatória, com perturbação da dinâmica celular e funcional do pulmão profundo. O estudo dos mecanismos imunopatogénicos e dos factores que contribuem para a evolução fibrosante desta doença poderão trazer informações importantes para compreender outras doenças do interstício pulmonar de etiologia desconhecida.

Apesar de a importância diagnóstica dos antígenos “específicos da doença” ser questionável, a confirmação de uma predisposição genética ligada ao MHC nestas doenças de hipersensibilidade imunológica^{79,80}, aponta para uma relevância biológica da identi-

ficação dos epitopos imunodominantes. A sua caracterização, através da reactividade de anticorpos séricos ou do LLBA, tem aberto caminho para a investigação de peptídeos antigénicos reconhecidos pelos linfócitos T destes doentes e da resposta imunológica celular no pulmão⁸⁰.

Embora o papel patogénico de múltiplos constituintes das partículas de cortiça esteja ainda aberto à investigação e o envolvimento de outros antígenos presentes no ambiente ocupacional da indústria da cortiça se possa colocar, o estudo da resposta imunológica e inflamatória do pulmão profundo, bem como a avaliação funcional pulmonar no ambiente profissional que realizámos, permitiu uma melhor definição do espectro clínico da suberose. Compreender a imunopatogenia e melhorar o diagnóstico permitirá também estabelecer as melhores estratégias de evicção e higiene industrial, com a finalidade de reduzir a prevalência destas doenças pulmonares, potencialmente preveníveis.

Bibliografia

1. Schuyler M. Hypersensitivity Pneumonitis. In: Fishman AP EJ, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, ed. Pulmonary Diseases and Disorders: MacGrawHill, 1997; 1085-1097.
2. Ando M, Suga M, Kohogi H. A new look at hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5:299-304.
3. Trentin L, Facco M, Semenzato G. Hypersensitivity Pneumonitis. In: Mapp C, ed. Occupational Lung Disorders: European Respiratory Monograph, 1999; 301-319.
4. Campbell JA. Acute symptoms following work with hay. *BMJ* 1932; 2:1143-1151.
5. Delgado L, Winck JC, Sapage JM, et al. Patologia pulmonar ocupacional por isocianatos. Avaliação clínica e imunológica. *Arq SPPR* 1994; 11:219-233.
6. Fink JN, Sosman AJ, Barboriak JJ, et al. Pigeon breeder's disease. A clinical study of a hypersensitivity pneu-

- monitis. *Ann Intern Med* 1968; 68:1205-1219.
7. Suda T, Sato A, Ida M, et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with home ultrasonic humidifiers. *Chest* 1995; 107:711-717.
8. Carvalho A, Sá JM, Rodrigues FF, et al. Manifestações broncopulmonares em operários inalando poeiras de cortiça. *O Médico* 1986; 115:311-318.
9. Ávila R, Lucas JMG, Araújo AT, et al. Estudo epidemiológico da doença respiratória dos operários da indústria da cortiça. *O Médico* 1973; 114:257.
10. <http://cismserver.univ-lyon1.fr/germop/>.
11. Ando M, Konishi K, Yoneda R, et al. 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; 87:1002-1009.
12. Ramalho de Almeida A. A cortiça: do Sobreiro à sua Comercialização. Importância na Indústria Nacional. *Rev Port Pneumol* 1996; II.
13. Segorbe-Luís A. Estudo da repercussão respiratória em criadores de pombos. *Via Pneumológica* 1991; IV:129-145.
14. Segorbe-Luís A. Repercussão Respiratória da Exposição a Pombos. Trabalho Complementar apresentado para provas de doutoramento à Faculdade de Medicina de Coimbra, 1991.
15. Sá H, Taveira N, Delgado L, et al. Doença de Criadores de Pombos- Estudo numa população de risco. *Arq Soc Port Pat Resp* 1987; IV:37-42.
16. Reed C, Sosman A, Barbee R. Pigeon-breeders' lung. A newly observed interstitial pulmonary disease. *JAMA* 1965; 193:261-265.
17. Calvert J, Baldwin C, Allen A, et al. Pigeon fanciers' lung: a complex disease? *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29:166-175.
18. Sapage J, Delgado L, Torres S, et al. Suberose: contributo da Lavagem Broncoalveolar no diagnóstico da patologia respiratória nos trabalhadores da Indústria da Cortiça. *Arq Soc Port Pat Resp* 1992; 9:321-327.
19. Delgado L, Winck J, Sapage J, et al. O Hialuronano no lavado broncoalveolar, um marcador de activação dos fibroblastos, reflecte a intensidade da inflamação intersticial na Suberose. *Rev Port Pneumol* 1998; IV:375-386.
20. Morais A, Winck JC, Delgado L, et al. Suberosis and bird fancier's disease: a comparative study of radiological, functional and bronchoalveolar lavage profiles. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14:26-33.
21. Ávila R, Lacey J. The role of *Penicillium frequentans* in Suberosis (Respiratory disease in cork workers). *Clinical Allergy* 1974; 4:109-117.
22. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, et al. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996; 199:123-128.
23. Cormier Y, Brown M, Worthy S, et al. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. *Eur Respir J* 2000; 16:56-60.
24. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, et al. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 189:111-118.
25. Leung AN, Miller RR, Muller NL. Parenchymal opacification in chronic infiltrative lung diseases: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 188:209-214.
26. Delgado L, Cuesta C, Winck J, et al. La suberosis: implicación de los mastocitos broncoalveolares en la génesis de la afectación intersticial. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 71-78.
27. Bjermer L, Engstrom-Laurent A, Lundgren R, et al. Bronchoalveolar mastocytosis in farmer's lung is related to the disease activity. *Arch Intern Med* 1988; 148:1362-1365.
28. Erkinjuntii-Pekkanen R, Kokkarinen J, Tukianen H, et al. Long-term outcome of pulmonary function in farmer's lung: a 14 year follow-up with matched controls. *Eur Respir J* 1997; 10:2046-2050.
29. McSharry C, Anderson K, Boyd G. A review of antigen diversity causing lung disease among pigeon breeders. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:279-289.
30. Winck JC, Delgado L, Murta R, et al. Antigen characterization of major cork moulds in Suberosis (cork worker's pneumonitis) by immunoblotting. *Allergy* 2004; 59:739-745.
31. de Beer PM, Bouic PJ, Joubert JR. Identification of disease-associated antigen in Pigeon breeder's disease by western blotting. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 91:343-347.
32. Gruber C, Buck D, Wahn U, et al. Is there a role for immunoblots in the diagnosis of latex allergy? Intermethod comparison of in vitro and in vivo IgE

- assays in spina bifida patients. *Allergy* 2000; 55:476-483.
33. Shen H-D, Lin W-L, Tam MF, et al. Characterization of allergens from *Penicillium oxalicum* and *P. Notatum* by immunoblotting and N-terminal amino acid sequence analysis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:642-651.
34. Shen H-D, Lin W-L, Liaw SF, et al. Characterization of the 33-kilodalton major allergen of *Penicillium citrinum* by using MoAbs and N-terminal amino acid sequencing. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:79-86.
35. Shen HD, Lin WL, Tsai JJ, et al. Allergenic components in three different species of *Penicillium*: crossreactivity among major allergens. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:441-451.
36. Pimentel J, Ávila R. Respiratory disease in cork workers (Suberosis). *Thorax* 1973; 28:409-423
37. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, et al. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:2095-2103.
38. Chan-Yeung M. Assessment of Asthma in the Workplace. *Chest* 1995; 108:1084-1117.
39. Winck JC, Delgado L, Vanzeller M, et al. Monitoring of peak expiratory flow rates in cork workers' occupational asthma. *J Asthma* 2001; 38:357-362.
40. Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, et al. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992; 5:40-48.
41. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest* 1991:63-69.
42. Tarlo SM, Boulet L-P, Cartier A. Canadian Thoracic Society Guidelines for Occupational Asthma. *Can Respir J* 1998; 5:298-300.
43. Warren CP, Holford-Strevens V, Sinha RN. Sensitization in a grain handler to the storage mite *Lepidoglyphus destructor* (Schränk). *Ann Allergy* 1983; 50:30-33.
44. Winck JC, Delgado L, Vanzeller M, et al. Bronchoalveolar inflammation in cork worker's asthma. *Allergy Immunol (Paris)* 2002; 34:199-203.
45. Frew AJ, Chan H, Lam S, et al. Bronchial inflammation in occupational asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:340-344.
46. Lemiére C, Chaboilliez S, Trudeau C, et al. Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1163-1170.
47. Bentley AM, Durham SR, Kay AB. Comparison of the immunopathology of extrinsic, intrinsic and occupational asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994; 4:222-232.
48. Boulet LP, Boutet M, Laviolette M, et al. Airway inflammation after removal from the causal agent in occupational asthma due to high and low molecular weight agents. *Eur Respir J* 1994; 7:1567-1575.
49. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. Alveolar Tissue Inflammation in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1505-1510.
50. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:44-51.
51. Lemiére C. Non-invasive assessment of airway inflammation in occupational lung diseases. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2002; 2:109-114.
52. Licorish K, Novey HS, Kozak P. Role of *Alternaria* and *Penicillium* spores in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:819.
53. Lehrer SB, Hughes JM, Altman LC. Relevance of basidiomycete allergy in the USA and Europe and its relationship to allergic respiratory symptoms. *Allergy* 1994; 49:460-465.
54. Tarlo SM, Wai Y, Dolovich J, et al. Occupational asthma induced by *Chrysonilia sitophila* in the logging industry. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1409-1413.
55. Cote J, Chan H, Brochu G, et al. Occupational asthma caused by exposure to neurospora in a plywood factory worker. *Br J Ind Med* 1991; 48:279-282.
56. Danesh P, Velez Caldas F, Figueiredo Marques J, et al. Mycobiota in portuguese "normal" and "green" cork throughout the manufacturing process of stoppers. *J Appl Microbiol* 1997; 82:689-694.
57. Pitt JI, Hocking AD. Primary keys and miscellaneous fungi and *Penicillium* and related genera. *Fungi and Food spoilage*. London: Chapman R Hall, 1997.
58. Winck JC, Delgado L, Murta R, et al. Cork workers' occupational asthma: lack of association with allergic sensitisation to fungi of the work environment. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77:296-300.
59. Delgado L, Winck J, Sapage J, et al. Anticorpos IgG para o *Penicillium frequentans* na Doença Respiratória dos Trabalhadores da Indústria da Cortiça (Suberose). Aplicação de um novo método de Doseamento Fluoro-Enzimo-Imunológico na sua quantificação. *Rev Port*

- Imunoalergol 1996; 4:11-22.
60. Frew A, Chang JH, Chan H, et al. Lymphocyte responses to plicatic acid-human serum albumin conjugate in occupational asthma caused by western red cedar. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101.
61. Bentley AM, Maestrelli P, Sietta M, et al. Activated lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89.
62. Malo J-L, Cartier A, Desjardins A, et al. Occupational asthma caused by oak wood dust. *Chest* 1995; 108:856-858.
63. Quirce S, Hinojosa M, Marañón F, et al. Identification of obeche wood (*Triplochiton scleroxylon*) allergens associated with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:400-401.
64. Higuero NC, Zabala BB, Villamuza YG, et al. Occupational asthma caused by IgE-mediated reactivity to *Antiaris* wood dust. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:2276.
65. Rocha SM, Goodfellow BJ, Delgadillo I, et al. Enzymatic isolation and structural characterization of polymeric suberin of cork from *Quercus suber* L. *Int J Biol Macromol* 2001; 28:107-119.
66. Eriksson KA, Sternberg NL, Levin JO. Terpene exposure and respiratory effects among sawmill workers. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22:182-190.
67. Rocha S, Delgadillo I, Ferrer Correia AJ. GC-MS study of volatiles of normal and microbiologically attacked cork from *Quercus suber* L. *J Agric Food Chem* 1996; 44:865-871.
68. Fabbri LM, Ciaccia A, Maestrelli P, et al. Pathophysiology. In: Bernstein DI, ed. *Asthma in the Workplace*. New York: Marcel Dekker, 1999; 61-92.
69. Delgado L, Winck J, Sapage J, et al. Antibodies to *Penicillium frequentans* in cork worker's respiratory disease (Suberosis). Application of the ImmunoCAP IgG RAST in sera and bronchoalveolar lavage (BALF) measurements. In: de Rojas F, ed. *XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology*. Madrid, 1995; 209-214.
70. Hinojosa M. Stipatosis or hypersensitivity pneumonitis caused by esparto (*Stipa tenacissima*) fibers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11:67-72.
71. Winck J, Delgado J. Suberose: mais do que uma pneumonite de hipersensibilidade... *Rev Port Pneumol* 2000; VI:195-204.
72. Ávila R. A Suberose como modelo de estudo das Granulomatoses Pulmonares devidas à inalação de poeiras orgânicas. In *Granulomatoses Pulmonares de Causa Inalatória- Experiência Pessoal*. Dissertação de Doutoramento à F.M. Lisboa 1975.
73. Karr R, Kohler P, Salvaggio J. Hypersensitivity Pneumonitis and extrinsic asthma. An unusual association. *Chest* 1978; 74: 98-102.
74. Mapp CE, Dal Vecchio L, Boschetto P, et al. Combined asthma and alveolitis due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) with demonstration of no crossed respiratory reactivity to toluene diisocyanate (TDI). *Ann Allergy* 1985; 54:424-429.
75. Halpin DM, Graneek BJ, Turner-Warwick M, et al. Extrinsic allergic alveolitis and asthma in a sawmill worker: case report and review of the literature. *Occup Environ Med* 1994; 51:160-164.
76. Hirakata Y, Katoh T, Ishii Y, et al. Trichosporon asahii-induced asthma in a family with Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:335-338.
77. Monkare S. Clinical aspects of farmer's lung: airway reactivity, treatment and prognosis. *Eur J Respir Dis* 1984; 65:29-43.
78. Torres da Costa J, Winck J, Sapage J, et al. Bronchial hyperreactivity in the respiratory disease of cork workers. *Clin Exp Allergy* 1993; 23
79. Camarena A, Juarez A, Mejia M, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1528-1533.
80. Hisauchi-Kojima K, Sumi Y, Miyashita Y, et al. Purification of the antigenic components of pigeon dropping extract, the responsible agent for cellular immunity in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1158-1165.