

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA. RETROSPECTIVA Y PERSPECTIVA

M. SELMAN LAMA, R. CHAPELA MENDOZA, L. TERAN ORTIZ, C. HERNANDEZ PEREZ,
J. SALAS HERNANDEZ, N. BARQUIN ALVAREZ y E. MARTINEZ CORDERO

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Tlalpan.
México, D.F.

En este trabajo se reportan los principales hallazgos observados en pacientes con alveolitis alérgica extrínseca inducida por antígeno aviario, estudiados en los dos últimos años. En términos generales desde los puntos de vista clínico, radiológico, funcional y morfológico, nuestros resultados son similares a los reportados en la literatura. Sin embargo, en nuestra serie destacan: 1) Una gran predilección por el sexo femenino (5:1) y una alta asociación con el puerperio. 2) Factor reumatoide positivo a títulos muy elevados en más de la mitad de los pacientes; incremento de los fenotipos HLA-B 15 y HLA-DR 7 y disminución de la actividad supresora, que en conjunto sugieren la presencia de fenómenos autoinmunes. 3) Datos morfológicos y bioquímicos de fibrosis en el 25 % de los casos estudiados, lo que demuestra que ésta no es una enfermedad «inocente» como habitualmente se considera.

Arch Bronconeumol 1985; 21:118-123

Introducción

La alveolitis alérgica extrínseca (AAE) es una enfermedad pulmonar bilateral y difusa provocada por una reacción inmunológica exagerada frente a partículas orgánicas, la cual se traduce en una inflamación de predominio mononuclear que compromete al bronquiolo, alveolo e intersticio¹⁻⁵. Aunque se han descrito múltiples fuentes de exposición y diferentes agentes etiológicos³, la similitud en las alteraciones morfológicas y en la presentación clínica sugieren la existencia de mecanismos patogénicos comunes⁶.

En este contexto numerosos estudios realizados, tanto en humanos como en animales experimentales, indican que las lesiones son producidas por una respuesta inmunopatológica dual, en la que participan la formación y depósito de complejos inmunes y fundamentalmente una reacción de tipo de la hipersensibilidad celular⁷⁻¹².

En México los estudios realizados son escasos y sugieren que la mayoría de los pacientes en los

Perspective and retrospective analysis of extrinsic allergic alveolitis

In this paper we report the most important findings observed in patients with extrinsic allergic alveolitis induced by avian antigen, studied in the last two years. Our results, from the clinical, radiological, functional and morphological stand points are similar to those described elsewhere. However, in our serie stand out: 1) High predilection for females (5:1) and high association with puerpery. 2) Elevated titers of rheumatoid factor; increase of HLA-B 15 and HLA-DR 7 phenotypes; decrease of suppressor activity; these findings suggest the presence of autoimmune phenomena. 3) In 25 % of the patients we detected presence of fibrosis measured morphologically and biochemically, which suggests that this is not an «innocent» disease as usually has been considered.

cuales el agente etiológico es identificado, éste es el antígeno aviario o el extracto del bagazo¹³⁻¹⁵.

En este trabajo se reportan los principales hallazgos clínicos, radiológicos, funcionales, inmunológicos, genéticos y morfológicos encontrados en 51 casos estudiados en los últimos dos años, con diagnóstico corroborado de alveolitis alérgica extrínseca inducida por antígeno aviario.

Material y métodos

Pacientes. Se estudiaron 51 pacientes de los cuales 43 fueron del sexo femenino y ocho del sexo masculino. La edad de comienzo osciló entre los 9 y los 68 años, con un promedio de 32 ± 16 años. Sin embargo, en más de la mitad de los casos, la enfermedad se presentó entre la 2.ª y 3.ª década de la vida (tabla I). En todos los pacientes se reportó el antecedente de exposición aviaria, aunque ésta varió tanto en el grado e intensidad, como en la duración.

Radiografía de tórax. A todos los pacientes se les realizó estudio radiológico en posición posteroanterior y lateral, por lo menos durante tres veces en el curso de su seguimiento.

Pruebas de función respiratoria. Los 51 casos fueron sometidos a exploración funcional de la mecánica respiratoria (volúmenes, capacidades y flujos) en un pletismógrafo corporal Jaeger y de ventilación e intercambio gaseoso, tanto en reposo

Recibido el 10-9-1984 y aceptado el 18-12-1984.

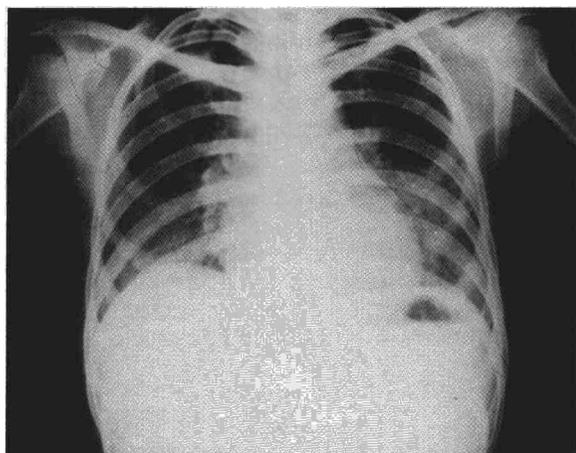


Fig. 1. Telerradiografía de tórax de paciente con AAE, de un mes de evolución. Se aprecia imagen en vidrio despulido, de predominio basal.

como en ejercicio. La excepción la constituyó la presión alveolar de O_2 (PA_{O_2}) que sólo fue estudiada en 25 pacientes.

Lavado bronquioalveolar. Este estudio se realizó en 12 pacientes. A través de un fibrobronoscopio, se instilaron 100 ml de solución salina estéril dividida en cinco partes. Después de aspirar y recolectar en tubos estériles, el material fue centrifugado a 1.500 rpm durante 10 min y se separó el sobrenadante del contenido celular. Este fue resuspendido en solución salina y 3 alícuotas por paciente fueron depositadas en laminillas y teñidas con hematoxilina y eosina para el conteo diferencial.

Estudio seroinmunológico. En todos los pacientes se analizó la presencia de anticuerpos específicos contra antígeno aviario, utilizando inmunodifusión radial, doble difusión e inmunoelectroforesis. Además se cuantificaron inmunoglobulinas G, A y M en 23 casos y complejos inmunes circulantes en 17. En estos últimos se estudió la presencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares.

Regulación de la respuesta inmune. En los últimos 10 pacientes de esta serie, se evaluó la actividad supresora inducida por Concanavalina A en células mononucleares circulantes de acuerdo al método de cocultivos descrito por Frajman et al¹⁶.

Estudio genético. En 22 pacientes y seis familias se detectaron los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de los locus A, B, C y DR, usando el método de microcitotoxicidad de Terasaki¹⁷, en linfocitos periféricos purificados a partir de sangre desfibrinada por centrifugación sobre gradiente de densidad de Ficoll-hypaque. Los linfocitos T y B fueron separados a través de columnas de nylon¹⁸.

Resultados

En nuestra experiencia, esta enfermedad es más frecuente en el sexo femenino, y en esta serie la relación fue de 5:1. Es destacable consignar que en 11 mujeres (25 %) la enfermedad se presentó coincidiendo con el puerperio, fenómeno que no hemos encontrado en la literatura revisada. En relación al tiempo, la enfermedad se hizo aparente entre dos meses a cinco años después de la exposición a las proteínas aviarias. Por otro lado, independientemente del tiempo de exposición, los pacientes consultaron entre dos meses y dos años después del comienzo de su sintomatología y en términos generales la presentación clínica fue bastante homogénea.

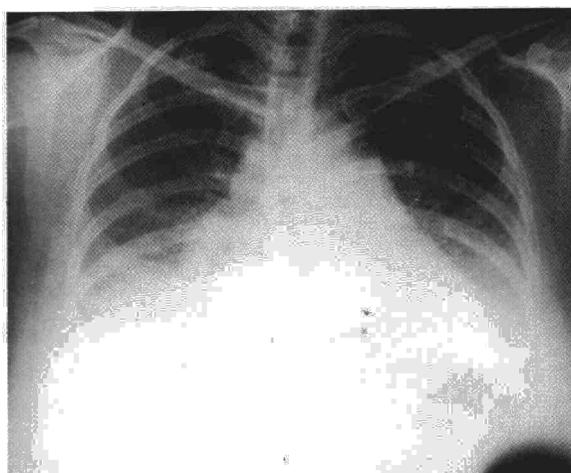


Fig. 2. Telerradiografía de tórax de paciente con AAE de cinco meses de evolución. Se pueden observar imágenes micronodulares bilaterales de predominio basal y signos de hipertensión arterial pulmonar.

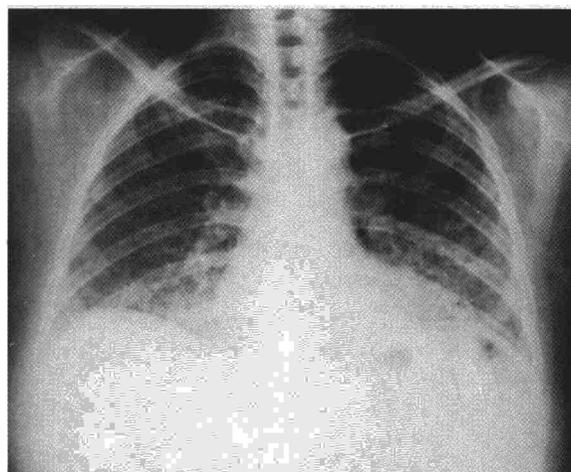


Fig. 3. Telerradiografía de tórax de paciente con AAE de seis meses de evolución. Las imágenes son reticulonodulares bilaterales. Es aparente el acortamiento de los campos pulmonares.

En todos los casos se observó disnea de esfuerzo progresiva y ocasionalmente de reposo y tos seca o con expectoración mucosa escasa. Cuarenta de los 51 pacientes (78 %) mostraron compromiso del estado general caracterizado por hiporexia, astenia y pérdida de peso, y en el 50 % se observó la presencia de fiebre pero únicamente al inicio del padecimiento.

A la exploración física, en todos los casos hubo taquipnea habitualmente superior a 30 respiraciones por minutos. En la auscultación del tórax el hallazgo habitual fue la presencia de estertores crepitantes y subcrepitantes diseminados en ambos campos pulmonares pero de predominio basal y reforzamiento del 2.º componente pulmonar, sugiriendo hipertensión arterial pulmonar.

En cinco pacientes (10 %) se auscultaron sibilancias bilaterales. Dieciséis casos (31 %) presentaron diversos grados de hipocratismo digital, gene-



TABLA I
Distribución por edad y sexo

Edad en años	Número de casos	
	Femenino	Masculino
0-9	1	0
10-19	11	2
20-29	12	2
30-39	3	2
40-49	10	0
50-59	5	0
60-69	1	2
Total	43	8

TABLA II
Estudio de la mecánica respiratoria (51 casos)

Parámetro	Promedio* D.E.
Capacidad pulmonar total	64,9 ± 17,8
Capacidad vital	42,1 ± 20,4
Distensibilidad pulmonar dinámica	24,2 ± 20,0
Distensibilidad pulmonar estática	32,5 ± 30,0
Distensibilidad pulmonar específica	58,9 ± 30,0
Presión de retracción elástica	162,6 ± 58,1

* Valores referidos al 100 % comparados con normales.

ralmente relacionado con el tiempo de evolución del padecimiento (más de un año) y la presencia de cierto grado de fibrosis.

Estudio radiológico de tórax. En la radiografía de tórax se observaron cuatro tipos de imágenes anormales:

- a) Imagen en vidrio despolido en el 13 % (figura 1).
- b) Micronodular en el 44 % (fig. 2).
- c) Reticulonodular en el 32 % (fig. 3).
- d) Reticular en el 11 % (fig. 4).

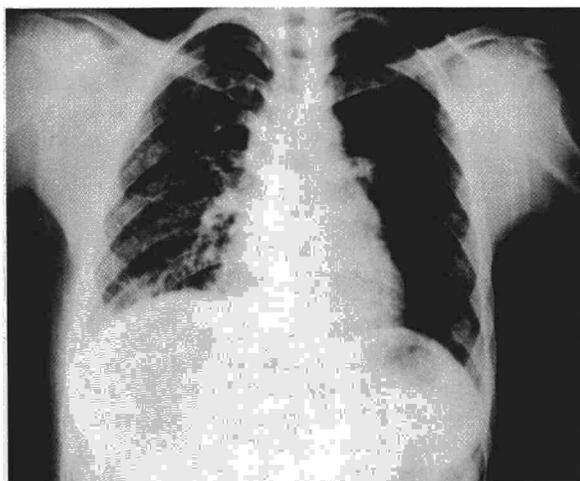


Fig. 4. Telerradiografía de tórax de paciente con AAE de 18 meses de evolución. Se observan imágenes reticulares gruesas, sugestivas de fibrosis intersticial.

Este último tipo de imagen se apreció principalmente en pacientes con más de un año de evolución, y en los que ya había fibrosis en el estudio morfológico. En todos los casos se apreciaron signos de hipertensión arterial pulmonar.

Pruebas de función respiratoria. Todos los pacientes menos uno presentaron el clásico patrón restrictivo descrito previamente^{19,20}, caracterizado por una disminución de volúmenes y capacidades junto con una disminución de la distensibilidad pulmonar estática, dinámica y específica, y un incremento de la presión de retracción elástica (tabla II).

El 55 % de los pacientes presentó alteraciones funcionales de la vía aérea pequeña con una velocidad de flujo de 25 (que valora el paso de aire en vías menores de 2 mm de diámetro) de 53,7 ± 18,9 %. El estudio del volumen de isoflujo corroboró estos resultados²¹.

Cabe destacar que un paciente (masculino de 26 años), presentó alteraciones predominantes de las vías aéreas tanto centrales como periféricas, con moderadas modificaciones de tipo restrictivo. El sujeto no tenía antecedentes de tabaquismo ni de bronconeumopatía obstructiva crónica.

La gasometría arterial en reposo mostró hipoxemia en el 87 % de los pacientes, una PaO₂ promedio de 44,6 ± 11,2 mmHg (normal*: 70 ± 3 mmHg). Una cuarta parte de estos pacientes presentaron exacerbación de la hipoxemia en más de 7 mmHg con el ejercicio. En el 13 % de los casos se observó una PaO₂ en reposo normal en el momento de su internamiento, pero todos ellos presentaron hipoxemia con el ejercicio.

Investigando los mecanismos responsables de esta hipoxemia, se encontró que en más del 90 % de los casos se debía a alteraciones de la relación ventilación-perfusión, ya sea por la presencia de cortocircuitos con una PaO₂ de 298,5 ± 55 mmHg, respirando oxígeno al 100 % (normal*: > 400 mmHg) o por distribución irregular del aire inspirado, con relación espacio muerto funcional-aire corriente en reposo de 48,9 ± 12,8 % (normal: 30-34 %). Este último parámetro se corregía parcial o totalmente con el ejercicio (35,2 ± 9 %). Dos pacientes que no tenían modificaciones en la relación ventilación-perfusión presentaban hipoxemia de reposo, que se incrementaba con el ejercicio en más de 7 mmHg, sugiriendo un trastorno de la difusión.

En 25 de los 51 casos se estudió la presión alveolar de O₂ (PAO₂) lo que permitió obtener la diferencia alvéolo-arterial de O₂. Esta se encontró aumentada en todos los casos con un promedio de 39,9 ± 12 mmHg (normal: 10-15 mmHg).

El 5 % de los pacientes presentó moderada hipocapnea con un promedio de PaCO₂ de 24 ± 1,4 mmHg (normal*: 30 ± 2 mmHg). De manera inte-

* Ciudad de México: 2.240 metros de altitud.

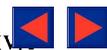


TABLE III
Frecuencia de antígenos HLA en 22 pacientes
(estudio de población abierta)

ALELO	Chi ²	P	rr*
B15	4,17	< 0,005	3,85
DR7	7,55	< 0,001	6,13

* riesgo relativo.

resantes, el 20 % de los pacientes mostró una ligera elevación de la PaCO₂ (37,7 ± 3,8 mmHg) que tendía a corregirse en el ejercicio y probablemente se relacionaba con la distribución irregular del aire inspirado durante el reposo.

Lavado bronquioalveolar. En la última década, se ha usado extensivamente el lavado broncoscópico subsegmentario para estudiar poblaciones celulares y proteínas, tanto para propósitos clínicos como de investigación²²⁻²⁴.

Nosotros realizamos este estudio inicialmente en 18 pacientes con alveolitis alérgica extrínseca y comparamos los resultados con aquellos obtenidos de individuos portadores de fibrosis pulmonar idiopática y normales²⁵. Los hallazgos distintivos de los pacientes con AAE, fueron un incremento de la IgM en la mitad de los casos y un aumento porcentual de los linfocitos. Sin embargo, en los 12 casos de esta serie se presentó una gran variación en el tipo de célula que se encontraba aumentada (linfocitos, neutrófilos, linfocitos más neutrófilos, linfocitos y algunos eosinófilos).

Estudio seroinmunológico.

a) Anticuerpos específicos.

El estudio de anticuerpos anti-antígeno aviario, juega un papel muy importante en el conjunto de pruebas clínicas y paraclínicas que permiten hacer el diagnóstico. En este sentido hemos observado que la inmunodifusión radial, prueba usada comúnmente en el laboratorio, da con frecuencia resultados falsos negativos por ser altamente dependiente de las concentraciones relativas de antígeno-anticuerpo (la concentración sérica de anticuerpos varía considerablemente de paciente a paciente), y falsos positivos por halos de precipitación inespecífica.

En nuestra experiencia, dos técnicas resultaron más útiles, la doble difusión y la inmunolectroforesis, esta última con la ventaja de que informa del número de proteínas aviarias reconocidas por el paciente.

El uso combinado de ambas pruebas permitió la detección de anticuerpos específicos en todos los casos.

b) Inmunoglobulinas, complejos inmunes y auto anticuerpos.

En 23 pacientes se realizó cuantificación de inmunoglobulinas, encontrándose un aumento de IgG en 18 casos y de IgA e IgM en nueve casos cada una respectivamente.

En 17 pacientes se investigó por nefelometría la presencia de complejos inmunes circulantes y en todos ellos fue positiva y a títulos muy elevados (> 10 mg/ml). Sin embargo, no se observó una disminución de C3 que sugiriera consumo del complemento.

De manera interesante, el 56 % de estos sujetos presentaba factor reumatoide positivo y a diluciones superiores a 1:32. Los anticuerpos anti-nucleares determinados por inmunofluorescencia fueron negativos en todos los casos.

c) Regulación de la respuesta inmune.

En los últimos 10 pacientes hemos estudiado la actividad supresora inducida por Concanavalina A en células mononucleares circulantes usando técnicas de cocultivos. Nuestros resultados indican que un alto porcentaje de los pacientes (8 de 10) presentan una disminución estadísticamente significativa de la actividad supresora (36,5 ± 20,5 vs. 67,1 ± 14,6; p < 0,05), lo que sugiere que modificaciones en la regulación de respuesta inmune preceden y/o acompañan a la hiperreactividad humoral y celular característica de este padecimiento.

Estudio genético. El análisis de los antígenos del sistema principal de histocompatibilidad (HLA) en 22 pacientes mostró un incremento estadísticamente significativo de los fenotipos HLA-B15 y DR7 (tabla III), con un riesgo relativo de 3,85 y 6,13 respectivamente. El estudio de 6 familias, que incluyó un paciente y tres a cuatro generaciones de sujetos sanos por familia, no mostró ningún haplotipo característico que distinguiera al paciente de sus familiares sin enfermedad.

Estudio morfológico. En 15 pacientes (29 %) fue necesaria la biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico. Aunque recientemente ha ganado popularidad la biopsia transbronquial, en nuestra experiencia la biopsia a cielo abierto sigue siendo el mejor método disponible para el estudio morfológico de las enfermedades intersticiales del pulmón²⁶.

Los hallazgos histológicos más característicos fueron el de inflamación intersticial de predominio mononuclear y la presencia de macrófagos de citoplasma espumoso en los espacios alveolares. A pesar de que la literatura reporta en una alta proporción de los casos estudiados una reacción granulomatosa, éste no parece ser el caso en la alveolitis inducida por antígeno aviario, tanto en nuestra experiencia como en la de otros colegas (Ruy Pérez Tamayo, comunicación personal).

En una cuarta parte de los casos se apreció depósito anormal de colágena. En ninguna biopsia se observó la presencia de vasculitis ni cuerpos



birrefringentes con la luz polarizada, y los cultivos para bacterias, mycobacterias y hongos fueron negativos.

Discusión

La alveolitis alérgica extrínseca está constituida por un heterogéneo grupo de enfermedades pulmonares que presentan como característica común el ser inducida por una partícula orgánica.

En este trabajo reportamos nuestros hallazgos obtenidos en el estudio de 51 casos con AAE inducida por antígeno aviario.

En términos generales nuestros resultados son similares a los reportados en la literatura, y los rasgos comunes que permitieron el diagnóstico fueron los siguientes: *a)* Antecedentes de exposición a palomas; *b)* Disnea de esfuerzo progresiva; *c)* Estertores crepitantes y subcrepitantes diseminados en ambos campos pulmonares; *d)* Alteración funcional restrictiva pura o predominante; *e)* Hipoxemia de reposo o normoxemia con hipoxemia en el ejercicio; *f)* Imágenes nodulares o reticulonodulares en la radiografía de tórax, sin adenopatía hiliar o enfermedad pulmonar localizada; *g)* Anticuerpos circulantes contra antígeno de palomas; *h)* Mejoría parcial al suprimir la exposición al antígeno aún en ausencia de tratamiento con corticosteroides; *i)* Alteraciones morfológicas de AAE que llenan los criterios clásicamente aceptados²⁷; *j)* Exclusión por datos clínicos, de laboratorio o morfológicos de otra enfermedad que pudiera dar una lesión intersticial pulmonar similar.

Sin embargo, en nuestra serie hemos observado algunas características que creemos es conveniente destacar.

En nuestro medio esta enfermedad presenta una gran predilección por el sexo femenino¹⁵. De los 51 casos reportados 43 fueron mujeres (84 %) fenómenos que no hemos encontrado analizado en la literatura extranjera. De manera interesante hemos observado en los dos últimos años una relación causa-efecto entre el puerperio y la aparición de la enfermedad (manuscrito en preparación).

Estos resultados sugieren que modificaciones hormonales con cambios en el umbral de sensibilidad inmunológica pueden ejercer algún efecto coadyuvante en la susceptibilidad a adquirir esta entidad nosológica.

Por otro lado, existe el consenso casi unánime de que los sujetos que desarrollan alveolitis alérgica extrínseca presentan una «susceptibilidad particular» a la inhalación de polvos orgánicos. Esta susceptibilidad puede ser genética o adquirida y explicaría al menos parcialmente el porqué no todos los individuos en contacto con un agresor orgánico (antígeno aviario en este caso) desarrollan la enfermedad.

En este sentido, existen varios reportes en la literatura²⁸⁻³¹ que intentan asociar al complejo princi-

pal de histocompatibilidad con dicha susceptibilidad. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios y poco concluyentes.

Nuestro grupo está estudiando este marcador genético, utilizando la técnica de microcitotoxicidad de Terasaki, con dos estrategias diferentes; por un lado, a través de estudios familiares y, por otro, en población abierta. Los resultados preliminares obtenidos en 22 pacientes y seis familias sugieren que la enfermedad en México parece asociarse con los fenotipos HLA-B15 y HLA DR7.

No hemos encontrado ningún haplotipo característico que distinga al paciente de sus familiares sin enfermedad, aunque son necesarios un mayor número de pacientes y familias para llegar a una conclusión definitiva. En este mismo contexto, un conjunto de fenómenos que ha despertado gran interés entre nosotros, es el incremento del fenotipo HLA-B15 (asociado con enfermedades autoinmunes, poblaciones caucásicas), factor reumatoide positivo a títulos muy elevados (similares a los que se encuentran en artritis reumatoide) y disminución de la actividad supresora (reportada en varios padecimientos autoinmunes).

Aunque estos resultados deben ser analizados con prudencia, sugieren en términos generales, que fenómenos autoinmunes pueden estar jugando un papel en la patogénesis de la enfermedad, por lo menos en un grupo de pacientes.

Otro hallazgo de interés fue encontrar un enfermo en el que la obstrucción de la vía aérea fue predominante. Este hecho poco frecuente ya ha sido descrito previamente³² y sugiere que ocasionalmente la vía aérea puede ser el blanco del conflicto inmunopatológico y que la exposición a antígeno aviario debería ser considerada en pacientes con enfermedad obstructiva crónica de etiología desconocida.

En relación a los lavados bronquioalveolares, a pesar de que nuestros hallazgos iniciales demostraban que la presencia de IgM y un incremento porcentual en los linfocitos apoyaban con claridad el diagnóstico de AAE, el estudio en esta serie sugiere que la situación no es tan clara y existe una gran superposición de relaciones celulares en diferentes enfermedades intersticiales del pulmón.

En este sentido, será necesario un número muy significativo de casos para valorar con exactitud la utilidad de este estudio en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de este tipo de enfermedades.

Finalmente, es conveniente destacar que en el 25 % de los casos biopsiados se encontraron datos morfológicos y en algunos de ellos bioquímicos³³ de fibrosis, lo que demuestra que ésta no es una enfermedad inocente como se consideró inicialmente, ya que algunos pacientes pueden evolucionar de manera implacable a la fibrosis intersticial difusa y pulmón terminal aún en ausencia del antígeno agresor³⁴.



BIBLIOGRAFIA

1. García Procel E, Selman M. Alveolitis alérgica extrínseca. *Rev Neumol Cir Tórax (Méx)* 1975; 36:109-116.
2. Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. En Kirkpatrick C, Reynolds HY (eds). *Immunologic and infectious reactions in lung*. New York, Marcel Dekker 1976.
3. Reynolds HY. Hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1982; 3:503-519.
4. Hargreave FE. Extrinsic allergic alveolitis. *Can Med Ass J* 1973; 108:1150-1154.
5. Keith WM, Morgan C. Extrinsic allergic alveolitis. *Ann Allergy* 1974; 33:155-160.
6. Roberts CR, Moore VL. Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1977; 106:1075-1090.
7. Girard JP, Wurstemberger B, Fernández B. Analysis of cell-mediated hypersensitivity, immune complexes and monocyte-released factors in allergic alveolitis and asymptomatic exposed subjects. *Clin Allergy* 1978; 8:445-450.
8. Fulmer JD, Crystal RG. Interstitial lung disease. En Simmons DH (ed). *Current Pulmonology*. Boston, Houghton Mifflin 1979.
9. Fink JN, Barboriak J, Sosman A, Bukosky R, Arkins J. Antibodies against pigeon serum proteins in Pigeon breeder's. *J Lab Clin Med* 1968; 71:20-24.
10. Fink JN, Tebo T, Barboriak J. Characterization of human precipitating antibody to inhaled antigens. *J Immunol* 1969; 103:244-251.
11. Fink JN, Sosman A, Barboriak J, Schlueter D, Holmes R. Pigeon Breeder's Disease. A clinical of a hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1968; 68:1205-1211.
12. Ghose T, Landrigan P, Kileen R et al. Immunopathological studies in patients with farmer's lung. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48:224-229.
13. Morales V, García Procel E, Stanislawsky C et al. Enfermedad pulmonar de los aficionados a las palomas. *Rev Neumol Cir Tórax (Méx)* 1974; 35:3-8.
14. González Zepeda A, García Procel E, Maldonado L, Méndez M, Puga G. Bagazosis. Estudio preliminar en México. *Rev Med IMSS* 1975; 14:274-285.
15. Lupi E, Sandoval J, Bialostzky D et al. Extrinsic allergic alveolitis caused by pigeon breeding at a high altitude (2240 mts). *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:602-608.
16. Frajman M, Diaz-Jouanen E, Alcocer-Varela J et al. Effect of pregnancy on functions of circulating T cells from patients with systemic lupus erythematosus: Correction of T-cell suppression and autologous mixed-lymphocyte response. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 29:94-102.
17. Terasaki PI, Bernoco D, Park SM, Ozturk G, Iwaki I. Microdroplet testing for HLA-A,B,C and DR antigens. *Am J Clin Pathol* 1978; 69:103-109.
18. Danilous JA, Ayoub G, Terasaki PI. B lymphocyte isolation by thrombin-nylon wool. Histocompatibility testing. Terasaki PI (ed). Los Angeles, 1980; 287.
19. Schlueter D. Response of the lung to inhaled antigens. *Am J Med* 1974; 57:476-480.
20. Hargreave FE, Pepys J, Longbotonn JL et al. Bird Breeder's (fancier's) lung. *Lancet* 1966; 445-449.
21. Martínez Colin D, Pérez Neria J, Rojas A, Chapela R, Selman M. Vía aérea periférica y zona de transición en fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis alérgica extrínseca. *Rev Neumol Cir Tórax (Méx)*, en prensa.
22. Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal R. Inflammatory and immune processes in human lung in health and disease evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1979; 97:149-206.
23. Basset F, Soler P, Jontande MD et al. Ultrastructural examination of bronchoalveolar lavage for diagnosis of pulmonary histiocytosis X. Preliminary report on 4 cases. *Thorax* 1977; 32:803-806.
24. Crystal R, Fulmer JD, Roberts WC et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, citologic and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976; 85:769-788.
25. Chapela R, Eguía J, Selman M et al. Estudio de albúmina, inmunoglobulinas y electrolitos en el lavado bronquial de pacientes con fibrosis pulmonar difusa y alveolitis alérgica extrínseca. *Rev Invest Clin INN (Méx)* 1979; 31:35-39.
26. Chapela R, Múzquiz G, Taborga E, Selman M. Pruebas funcionales respiratorias y biopsia a cielo abierto en fibrosis pulmonar. *Rev Neumol Cir Tórax (Méx)* 1981; 42:73-79.
27. Hensley GT, Garancis JC, Cheravyl GD, Fink JN. Lung biopsies of pigeon breeder's disease. *Arch Pathol* 1969; 87:572-578.
28. Rodey GE, Fink JN, Koethe S et al. A study of HLA-A,B,C and DR specificities in pigeon breeder's disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:755-759.
29. Rittner C, Sennekamp J, Mollenhauer E et al. Pigeon breeder's lung: Association with HLA-DR3. *Tissue Antigens* 1983; 21:374-379.
30. Muers MF, Faux JA, Ting A, Morris PJ. HLA-A,B,C and HLA-DR antigens in extrinsic allergic alveolitis (budgerigar fancier's lung disease). *Clin Allergy* 1982; 12:47-53.
31. Rittner C, Sennekamp J, Vogel F. HLA-B8 in pigeon fancier's lung. *Lancet* 1975; 2:1303.
32. Faishter RD, Martínez IP, Novey HS. Chronic airflow obstruction in a patient with pigeon breeder's lung; prevalence of IgE antibodies to avian antigens. *Respiration* 1982; 43:142-149.
33. Selman M, Chapela R, Montaña M, Soto H, Díaz L. Increased lung collagen content in diffuse pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:63.
34. Selman M, Chapela R, Torres Calleja M, Barquín N, Terán L. Heterogeneidad en la historia natural de la alveolitis alérgica extrínseca. *Rev Neumol Cir Tórax (Méx)* 1982; 43:15-22.