



Nota clínica

Neumonitis por hipersensibilidad a isocianatos. Características clínico-radiológicas y de función pulmonar

Ane Uranga^a, Mónica Sánchez-Ortiz^{b,c}, Ferran Morell^{b,c}, Maria-Jesus Cruz^{b,c,*} y Xavier Muñoz^{b,c,d}

^a Servicio de Neumología, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España

^b Servicio de Neumología, Departamento de Medicina, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c CIBER Enfermedades Respiratorias (Ciberes), España

^d Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de junio de 2012

Aceptado el 30 de agosto de 2012

On-line el 22 de octubre de 2012

Palabras clave:

Provocación bronquial específica

Exposición ocupacional

Bajo peso molecular

R E S U M E N

El objetivo del presente trabajo fue describir las características clínico-radiológicas y de función pulmonar de la neumonitis por hipersensibilidad por exposición a isocianatos (NHI). Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico de NHI ($n = 5$) durante los años 1995-2010. En todos ellos se realizó TC torácica y estudio de función pulmonar completo. El diagnóstico se realizó mediante prueba de provocación bronquial específica (PPBE) positiva. Se observó un predominio de varones y una variabilidad de patrones en las alteraciones radiológicas. La PPBE fue positiva por descenso de la FVC o de la DLCO en todos los casos excepto en un paciente, en que se estableció por criterios clínicos. Tan solo en un paciente se constató una IgG positiva a isocianatos. La presentación radiológica de la NHI puede ser distinta de las NH más frecuentes en nuestro medio y cursan con menor afectación clínica en la PPBE.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hypersensitivity Pneumonitis Due to Isocyanates: Lung Function, Clinical and Radiological Characteristics

A B S T R A C T

The objective of this present study was to describe the clinical-radiological and lung function characteristics of hypersensitivity pneumonitis due to exposure to isocyanates (HPI). Included for study were all those patients diagnosed with HPI ($n = 5$) from 1995-2010. In all cases, chest CT and complete lung function studies were done. The diagnosis was made with positive specific bronchial provocation tests (BPT). A predominance of males and pattern variability in the radiological alterations were observed. The BPT was positive due to a decline in FVC or DL_{CO} in all cases except in one patient in whom the diagnosis was established with clinical criteria. Positive IgG to isocyanates was confirmed in only one patient. The radiological presentation of HPI may be different from the more common HP in our setting and run their course with less clinical affection on the BPT.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Specific bronchial provocation

Occupational exposure

Low molecular weight

Introducción

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) forma parte de las enfermedades intersticiales difusas de causa conocida¹. En la actualidad se conocen más de 50 antígenos capaces de inducir NH, y la mayoría de ellos son agentes orgánicos de alto peso molecular. De forma excepcional, agentes inorgánicos de bajo peso molecular

han sido también implicados en la génesis de las NH, siendo los isocianatos el ejemplo más característico².

Los isocianatos son agentes químicos capaces de polimerizar sustancias en forma flexible o rígida, y de ahí su extensa aplicabilidad en la industria para fabricar barnices, plásticos, material de aislamiento, tapicería de automóviles, lacas, insecticidas, etc. Son el agente causal más frecuentemente identificado en el asma ocupacional³. También se han identificado, aunque de forma excepcional, como causa de afectación del parénquima pulmonar. Aunque se desconoce la patogenia, la presencia de síntomas sistémicos, linfocitosis en el lavado broncoalveolar y elevación sanguínea de la IgG específica ha sugerido que el responsable de esta

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mj.cruz@vhir.org (M.-J. Cruz).

Tabla 1
Características clínicas, radiológicas y de función pulmonar de los pacientes

Paciente	1	2	3	4	5
Edad/Sexo	51/Varón	44/Varón	55/Varón	33/Varón	29/Varón
Profesión	Automoción	Industria gráfica	Industria embarnizados	Pintor	Pintor
Hábito tabáquico	Exfumador, 19 paq./año	No	Fumador, 45 paq./año	Fumador, 22 paq./año	No
Tiempo desde la exposición hasta los síntomas (meses)	324	–	18	1	2
Tiempo desde los síntomas hasta el diagnóstico (meses)	60	–	6	5	5
Síntomas	Fiebre, disnea, náuseas, vómitos	Disnea, tos, rinorrea	Disnea de esfuerzo, tos, expectoración	Fiebre, tos, disnea, mialgias	Fiebre, tos, disnea, dolor torácico
TC	Patrón micronodular bilateral. Enfisema paraseptal biapical	Patrón reticular periférico	Patrón reticular. Áreas en vidrio deslustrado y otras de aspecto nodular periférico. Enfisema biapical	Aumento de la densidad basal posterior derecha	Sin alteraciones
Función pulmonar	FVC 3,85 (74%) FEV1 3,29 (83%) FEV1% 85% TLC 5,22 (74%) TLco 7,46 (67%) Kco 1,39 (79%) PC ₂₀ > 16 mg/ml	FVC 4,39 (67%) FEV1 3,58 (73%) FEV1% 81% TLC 5,78 (68%) TLco 7,41 (54%) Kco 1,28 (74%) PC ₂₀ > 16 mg/ml	FVC 2,29 (58%) FEV1 1,87 (65%) FEV1% 81% TLC 3,12 (54%) TLco 3,19 (38%) Kco 1,04 (58%) PC ₂₀ > 16 mg/ml	FVC 4,62 (91%) FEV1 3,98 (100%) FEV1% 86% TLC 5,26 (79%) TLco 7,38 (64,7%) Kco 1,31 (68%) PC ₂₀ > 16 mg/ml	FVC 5,04 (104%) FEV1 4,23 (108%) FEV1% 83% TLC 4,88 (78%) TLco 8,66 (76%) Kco 1,45 (73%) PC ₂₀ > 16 mg/ml

patología puede ser un mecanismo similar a las NH causadas por agentes orgánicos^{4,5}.

En el presente estudio describimos 5 casos de NH por isocianatos (NHI) en los que los pacientes desarrollaron la enfermedad en relación con la exposición a isocianatos en su lugar de trabajo, tratándose de la serie más larga descrita en nuestro país.

Casos clínicos

Estudio retrospectivo de casos y controles en el que se estudiaron todos los pacientes diagnosticados de NHI durante los años 1995–2010, que fueron remitidos a una unidad de patología respiratoria ocupacional de un hospital de tercer nivel para la confirmación diagnóstica mediante prueba de provocación bronquial específica (PPBE) (n = 5). A partir de la historia clínica se analizaron, las características clínicas, incluyendo la exploración física, las determinaciones analíticas, la tomografía computarizada (TC) torácica y los estudios de función pulmonar, que incluían espirometría, volúmenes pulmonares estáticos, test de transferencia del CO, prueba de metacolina y resultados de una fibrobroncoscopia en uno de los pacientes.

Las pruebas de función pulmonar se realizaron según las guías de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) mediante un equipo MasterLab (MasterLab, Jaegger, Alemania)^{6,7}. Los valores de referencia usados para la espirometría forzada fueron los propuestos para la población mediterránea⁸. Los volúmenes pulmonares se midieron mediante pletismografía, mientras que para la difusión del monóxido de carbono se utilizó el método de respiración única. En ambos casos los valores teóricos usados fueron los propuestos por la ERS^{6,7}. La prueba de provocación bronquial inespecífica con metacolina se realizó con el método descrito por Chai et al.⁹. La prueba se consideró negativa si la PC₂₀ FEV1 era mayor de 16 mg/ml según los criterios ATS¹⁰.

Los pacientes fueron expuestos a diisocianato de tolueno (TDI) de forma controlada en una cabina de provocación tal como previamente ha sido descrito¹¹, controlando que los niveles ambientales de isocianatos no superaran en ningún momento los 20 ppb mediante un equipo MDA 7100 (MDA® Scientific, Inc., Glenview, Illinois, EE. UU.). Los pacientes fueron expuestos inicialmente a placebo durante 15 min y posteriormente, en días sucesivos, a tiempos

crecientes hasta un máximo de 2 h. En todos los pacientes se midieron la temperatura, FEV1, FVC y DLCO tras 20 min de la exposición y cada hora durante las 8 h siguientes. La prueba se consideró positiva si se constataba un descenso > 15% de la FVC y/o un descenso > 20% de la DLCO o un descenso de la FVC entre un 10–15% junto con un aumento de la temperatura > 0,5 °C. Eventualmente, la prueba podía también considerarse positiva si se observaba un mínimo de 3 de los siguientes criterios clínicos sin que se detectaran cambios en los estudios de función pulmonar: temperatura > 37 °C, leucocitosis, cambios radiológicos, cambios en la auscultación pulmonar, disnea y/o artromialgias¹². Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito para la realización de la PPBE.

Las características clínicas, radiológicas y de función pulmonar de los pacientes se muestran en la tabla 1. Las determinaciones de inmunoglobulinas mediante técnica de ELISA fueron negativas excepto en el paciente número 2, que presentaba una IgG positiva a isocianatos. La PPBE fue positiva en todos los casos siempre por criterio de descenso de la FVC o de la DLCO excepto en un paciente, en el que la positividad se estableció por criterios clínicos (tabla 2). Se realizó una fibrobroncoscopia en 4 pacientes, aunque solo fue posible obtener datos de esta del paciente número 2. La presencia de linfocitos en el lavado broncoalveolar de dicho paciente fue del 39%, y una muestra anatomopatológica obtenida mediante biopsia transbronquial mostró fibrosis colágena madura, áreas en panal con macrófagos dentro de los espacios aéreos y moderado componente inflamatorio de localización centrolobulillar, células plasmáticas, histiocitos y algunos eosinófilos.

Discusión

En el presente estudio se describen cinco casos de una causa poco común de NH como es la NHI. Todos los pacientes incluidos en el presente trabajo eran varones, hecho ya reflejado anteriormente en la literatura^{4,5}. Este predominio de varones de la NHI contrasta con los datos generales epidemiológicos de NH, en los que se establece un ligero predominio de mujeres en esta enfermedad^{13,14}. Probablemente, lo que determina que exista un predominio de NHI en varones no es el sexo en sí, sino condicionantes que afectan en general a todos los tipos de NH, como por ejemplo la diferente exposición antigénica en función de diferentes regiones

Tabla 2
Resultados de la prueba de provocación bronquial específica

Paciente	1	2	3 ^a	4	5
↓ FVC	11%	5%	6%	20%	11%
↓ TLco	24%	22%	14%	17%	30%
↑ Temperatura	0,3° C	0,5° C	0,5° C	0,3° C	1° C
Tiempo de exposición	10 min	30 min	120 min	30 min	60 min
Concentración ambiental isocianatos (ppb)	9-16	10-16	9-15	8-17	10-17

^a Positividad establecida por criterios clínicos: disnea, tos, artrromialgias y temperatura de 37,2 °C.

geográficas, influenciada esta además por factores climáticos, culturales, socioeconómicos y —como sería en nuestro caso— factores ocupacionales. En este sentido, es importante remarcar que tanto en la serie de Lacasse et al.¹³ como en la de Hanak et al.¹⁴ el principal agente etiológico fue la exposición a aves, y que el porcentaje de mujeres en este tipo de NH es de hasta el 75%¹². Así mismo, en ocupaciones donde predominan las mujeres, como es el caso de la producción de embutidos, el porcentaje de mujeres con NH es también superior a la de hombres¹⁵, mientras que en el caso de la industria del corcho, donde trabajan indistintamente hombres y mujeres, la prevalencia de suberosis en ambos sexos es similar¹⁶; lo mismo ocurre con la exposición al esparto, mucho más frecuente en ocupaciones realizadas por hombres, en la que apenas hay mujeres afectadas¹⁷.

Más interesante resulta la variabilidad de patrones radiológicos observada en los pacientes con NHI. De hecho, el patrón reticulo-nodular es el patrón más característico de presentación de las NH, y por ejemplo está presente, conjuntamente o no con otros patrones, en la casi totalidad de los pacientes de la serie de Hanak et al.¹⁴. Así mismo, en el estudio de Lacasse et al.¹³ se observó la presencia de vidrio esmerilado y/o opacidades centrolobulillares en el TC de alta resolución en 183 de los 199 pacientes con NH. Esta variabilidad de patrones radiológicos observada en los pacientes con NHI, tanto en la presente serie como en otras de la literatura^{4,18}, es de difícil interpretación, pero podría deberse a la propia naturaleza del agente causal. En general se admite que para que los isocianatos induzcan NH, la exposición debe ser a dosis elevadas¹⁹, como así lo estaban los pacientes aquí reportados. En este contexto de exposición a dosis elevadas los isocianatos pueden resultar muy dañinos para la estructura pulmonar, pudiendo existir una afectación paralela a la NH que pudiera condicionar esta variabilidad de patrones radiológicos. Esta hipótesis podría estar avalada por el hecho de que en el 75% de los pacientes estudiados por Baur⁴ en los que se realizó fibrobroncoscopia se constataban signos difusos de bronquitis y un elevado porcentaje de neutrófilos en el lavado broncoalveolar, que en algunos casos llegaba hasta el 62%. Esta elevada proporción de neutrófilos también fue hallada por Vandenplas et al.⁵, con cifras medias de alrededor del 32%.

El hallazgo de anticuerpos IgG específicos en la mayoría de los casos publicados^{4,18} ha hecho que estos autores sugirieran que la fisiopatología de la NHI no tendría por qué diferir de la de otras NH. En este sentido, en estos trabajos se ha sugerido que un mecanismo de hipersensibilidad tipo III podría ser el responsable de esta patología, aunque en la actualidad existen dudas sobre si realmente este es el mecanismo responsable o si se trata de un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV mediado por células T. Efectivamente, se ha sugerido que en los casos de clínica aguda o subaguda podría estar implicado un mecanismo TH1, mientras que en los casos en los que la evolución es hacia fibrosis pulmonar el mecanismo TH2 podría ser el responsable de la patología, siendo el hallazgo de los anticuerpos IgG específicos un hecho que indicaría exposición pero no patología²⁰. En este sentido, nuestros resultados podrían estar de acuerdo con esta segunda hipótesis al observar que tan solo un paciente presentaba IgG específica a isocianatos y teniendo además en cuenta la variabilidad radiológica observada.

En conclusión, aunque la NHI es una entidad muy poco frecuente, es importante tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial en los individuos expuestos a inhalación de isocianatos que presentan patología respiratoria. Es importante tener también en cuenta que la presentación radiológica puede ser distinta de las NH más frecuentes en nuestro medio y que puede ser frecuente la ausencia de anticuerpos IgG específicos. La PPBE específica es útil para el diagnóstico de esta entidad.

Financiación

Estudio financiado por una Beca Fis PI1001577 (Instituto de Salud Carlos III, Madrid), la Fundació Catalana de Pneumologia (FUCAP) y la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR).

Bibliografía

- Newman-Taylor A. Extrinsic allergic alveolitis. En: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM, editores. *Respiratory Medicine*. London, UK: Bailliere Tindall; 1990. p. 1104.
- Alvarez A, Bofill JM, Bravo C, Cruz MJ, Culebras M, De Gracia J, et al. Alveolitis alérgica extrínseca. En: Morell F, editor. *Pneumológica. Pautas, exploraciones complementarias y datos en medicina respiratoria*. 9.ª ed. Barcelona, España: Ergon; 2012.
- Orriols R, Costa R, Albanell M, Alberti C, Castejon J, Monso E, et al., Malaltia Ocupacional Respiratòria (MOR) Group. Reported occupational respiratory diseases in Catalonia. *Occup Environ Med*. 2006;63:255–60.
- Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:1004–10.
- Vandenplas O, Malo J, Dugas M, Cartier A, Desjardins A, Lévesque J, et al. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to piperonyl methane diisocyanate (MDI). *Am J Respir Crit Care Med*. 1993;147:338–46.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pederson OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993;6 Suppl. 16:5–40.
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993;6 Suppl. 16:41–52.
- Roca J, Sanchis J, Augusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisín R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22:217–24.
- Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, MacLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;53:323–7.
- American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing: 1999. *Am J Crit Care Med*. 2000;161:309–29.
- Pepys J, Hutchcroft BJ. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1975;112:829–59.
- Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine*. 2008;87:110–30.
- Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al., HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:952–8.
- Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:812–6.
- Morell F, Cruz MJ, Gómez FP, Rodríguez-Jerez F, Xaubet A, Muñoz X. Chaciner's lung: hypersensitivity pneumonitis due to dry sausage dust. *Scand J Work Environ Health*. 2011;37:349–56.
- Morell F, Roger A, Cruz MJ, Muñoz X, Rodrigo MJ. Suberosis. Clinical study and new etiologic agents in a series of eight patients. *Chest*. 2003;124:1145–52.

17. Cruz MJ, Morell F, Roger A, Muñoz X, Rodrigo MJ. Neumonitis por hipersensibilidad en los yeseros de la construcción (espartosis): estudio de 20 casos. *Med Clin (Barcelona)*. 2003;120:578-83.
18. Sumi Y, Kyi M, Miyazaki Y, Ohtani Y, Miyake S, Yoshizawa Y. Cytokine mRNA expression in isocyanate-induced hypersensitivity pneumonitis. *Respiration*. 2003;70:284-91.
19. Vandenplas O, Malo JL, Saetta M, Mapp CE, Fabbri LM. Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates: current status and perspectives. *Br J Ind Med*. 1993;50:213-28.
20. Barrera L, Mendoza F, Zúñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:44-55.