



Neumonitis secundaria a la inhalación de isocianatos. Análisis de dos casos

M. Haro, R. Coloma, M. Izquierdo, M.I. Pérez*, M. Arévalo y M. Vizcaya

Sección de Neumología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Albacete.

Presentamos 2 pacientes con una enfermedad pulmonar intersticial difusa atribuida a dos formas distintas de presentación de una neumonitis por inhalación de isocianatos. Una de forma aguda o accidental y otra ocupacional, tras una exposición más prolongada. En ambos casos, los hallazgos clínicos, radiológicos, funcionales y del BAL son similares a los observados en las neumonitis por hipersensibilidad a agentes orgánicos.

Palabras clave: *Neumonitis por inhalación. Isocianatos.*

Arch Bronconeumol 1995; 31: 365-367

Pneumonitis induced to inhalation of isocyanates. Two cases

We present two patients with diffuse interstitial lung disease attributed to two different forms of presentation of pneumonitis due to inhalation of isocyanates. The first case was acute and accidental and the second was due to longer workplace exposure. In both cases, clinical, radiological and lung function findings as well as results of bronchoalveolar lavage were similar to those of hypersensitivity pneumonitis triggered by organic agents.

Key words: *Inhalation pneumonitis. Isocyanates.*

Introducción

Los isocianatos son sustancias químicas de bajo peso molecular altamente reactivas y volátiles, usados en la fabricación de espumas de poliuretano, barnices, pinturas y plásticos^{1,2,3}. Los más conocidos son el TDI (diisocianato de tolueno), HDI (diisocianato de hexametileno) y MDI (diisocianato de difenilmetano)^{2,4}. La patología pulmonar secundaria a la inhalación de isocianatos se ha asociado característicamente a un cuadro de asma y/o hiperreactividad bronquial que suele ser ocupacional^{4,5}. Es menos frecuente y conocida su presentación como neumonitis por hipersensibilidad o por un cuadro de obstrucción progresiva crónica^{2,3}, y de forma excepcional como bronquiolitis obliterante, hemorragia alveolar, edema pulmonar y neumonitis o toxicidad aguda^{6,7,8}. No existen series extensas sobre neumonitis e isocianatos, ni casos similares en la literatura española (MEDLINE 1976-

1994). Presentamos dos casos de enfermedad pulmonar intersticial difusa atribuida a una neumonitis por inhalación de isocianatos.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de 37 años, fumador de 1 paq./día, con criterios clínicos de bronquitis crónica simple. Hacía tres meses que trabajaba con materiales ya elaborados únicamente de poliuretano, que utilizaba con una pistola para pintar las superficies de los aislamientos de los tejados. Habitualmente, utilizaba una mascarilla y un traje aislante, aunque el exceso de calor hacía que prescindiera de ellos. Acudió a nuestro centro por presentar tos seca y disnea progresiva en el último mes, que empeoraba claramente cuando estaba trabajando y sin protección. En la exploración física sólo destacaba la auscultación de unos estertores crepitantes bibasales. La radiografía y la TAC torácica confirmaron un patrón intersticial difuso en vidrio deslustrado. La bioquímica, sedimento, hemograma y coagulación fueron normales. Los gases arteriales basales: pH 7,45, pO₂ 69 mmHg, pCO₂ 38,8 mmHg, saturación de O₂ 93,8% y un gradiente alveoloarterial de O₂ de 30 mmHg. Un PPD negativo, el electrocardiograma normal y valores normales de CEA, ANA, ANCA, complemen-

Correspondencia: Dr. M. Haro Estarriol.
Sección de Neumología (planta 2). Hospital General de Albacete.
Hermanos Falcó, s/n. 02001 Albacete.

Recibido: 29-12-94; aceptado para su publicación: 7-2-95.

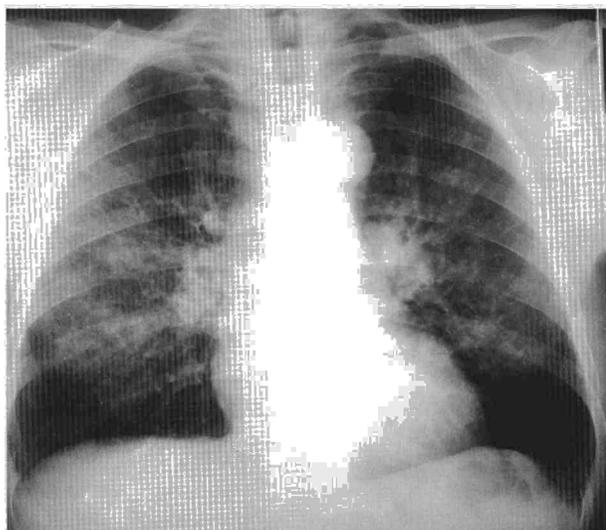


Fig. 1. Radiografía de tórax. Patrón intersticial bilateral de tipo reticular (caso 2).

to, VIH, factor reumatoide e inmunoglobulinas. Desde el punto de vista funcional: FVC 3,76 (78%), FEV₁ 3,08 (82%), FEV₁/FVC (82%) y FEF 25-75% 3,04 (70%), unos volúmenes pulmonares y una transferencia de CO normales, con una prueba broncodilatadora sin significado. La broncoscopia no objetivó lesiones endobronquiales y en un BAL del lóbulo medio, un conteo celular de 1.745 cél./ul con 89% linfocitos (cociente CD4/CD8, 0,5), 9% macrófagos y 2% PMN, con abundantes células gigantes multinucleadas que, tras un estudio microbiológico negativo y la ausencia de células atípicas, sugerían una reacción a cuerpo extraño. Las biopsias bronquiales y transbronquiales en el lóbulo inferior derecho eran compatibles con inflamación crónica inespecífica. La sintomatología desapareció al retirar la exposición. A los 2 meses, la gasometría y la radiografía eran normales, manteniéndose asintomático, sin recidivas o secuelas a los 10 meses.

Caso 2

Paciente de 39 años, fumador de 2 paq./día y con criterios clínicos de bronquitis crónica simple. Mientras soldaba un recipiente metálico que contenía espumas de poliuretano, al ser calentadas, se desprendieron gran cantidad de humos que inhaló, apareciendo una tos irritativa intensa y signos de irritación conjuntival. A las 12 horas, se acompañó de una sensación disneica que se hizo progresiva, junto a escalofríos y temperatura de 39 °C, acudiendo a nuestro centro. En la exploración física destacaba una frecuencia respiratoria de 25 rpm y unos estertores crepitantes bibasales a la auscultación. En la radiografía y la TAC torácica se objetivó un patrón intersticial bilateral de tipo reticular afectando principalmente campos medios (fig. 1). La bioquímica y el sedimento fueron normales, con una VSG de 38 mm/hora y en el hemograma, $9 \times 10^9/l$ leucocitos con una fórmula y serie roja normales. En la gasometría arterial basal: pH 7,42, pO₂ 58 mmHg, pCO₂ 41 mmHg, saturación de O₂ 90% y un gradiente alveoloarterial de O₂ de 39,7 mmHg. Las determinaciones de CEA, alfa-fetoproteína, ANA, ANCA, complemento, VIH, factor reumatoide e inmunoglobulinas fueron normales. El PPD fue negativo y el electrocardiograma normal. Funcionalmente, FVC 4,57 (79%), FEV₁ 3,60 (84%), FEV₁/FVC 84% y FEF 25-75% 3,38 (72%), unos volúmenes

pulmonares normales, una prueba broncodilatadora sin significado y una disminución moderada de la transferencia de CO (DL_{CO} 63% y K_{CO} 66%). La broncoscopia no mostró lesiones endobronquiales y en el BAL del lóbulo medio, un conteo celular de 1.675 cél./μl con 86% linfocitos (cociente CD4/CD8, 0,6), 7% macrófagos, 3% eosinófilos y 3% PMN, junto a la presencia de células con signos de atipia que sugerían una alveolitis tóxica. Los estudios microbiológicos del BAL fueron negativos y las biopsias bronquiales sólo demostraron una inflamación crónica inespecífica. Se inició tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día), seguido de una mejoría espectacular. A las 2 semanas, el paciente estaba asintomático junto a una gasometría y radiografía normales. A los 3 meses, la transferencia de CO era normal.

Discusión

Charles et al⁷ fueron los primeros en observar que algunos pacientes expuestos a los isocianatos presentaban disnea, un patrón radiológico intersticial, un patrón funcional restrictivo y una transferencia de CO disminuida, con un estudio inmunológico negativo y una biopsia pulmonar compatible con una neumonitis por hipersensibilidad a un agente externo. A estos hallazgos, estudios posteriores han añadido un BAL linfocitario con predominio de T supresores con un cociente CD4/CD8 bajo, los tests de provocación específica y, de forma mucho más controvertida, la posibilidad de la presencia de inmunoglobulinas IgG específicas (5-50% de los sujetos diagnosticados) u otros tests de sensibilización^{9,10-12}. La desigualdad de la determinación de las IgG ha sido explicada por distintos motivos: la amplia variedad y combinación de isocianatos, las distintas técnicas de laboratorio y, sobre todo, al estar los isocianatos obligados a unirse a proteínas o *carriers* para adquirir capacidad antigénica, de forma que las proteínas utilizadas en las determinaciones podrían no coincidir con las que escogería in vivo el isocianato o que la combinación obtenida no reprodujera la misma reacción^{2,3,4,13}.

En los casos presentados, los hallazgos eran compatibles con el diagnóstico de una neumonitis como respuesta inflamatoria a un agente externo y similares a los conocidos en la neumonitis por hipersensibilidad a agentes orgánicos. La radiología, la gasometría y el estudio funcional apoyarían una afectación parenquimatosa, mientras el BAL confirmó una respuesta inflamatoria. En el primer caso, el BAL mostró una reacción a cuerpo extraño y en el segundo, la presencia de células atípicas sugería una toxicidad pulmonar directa, de forma similar a la producida por la bleomicina o la nitrofurantoína y una vez excluido un proceso neofornativo^{3,14}. Estos hallazgos, junto a la exclusión de las causas más frecuentes de enfermedad intersticial y la evolución de los pacientes tras evitar el posible desencadenante, apoyarían el diagnóstico de forma definitiva a pesar de la carencia de un estudio inmunológico que impidió confirmar la sensibilización. En el primer caso, la ausencia de un patrón pulmonar restrictivo o de una disminución de la transferencia de CO podría relacionarse con una afectación menos difusa o severa, a pesar de la existencia

de una hipoxemia y aumento del gradiente alveoloarterial de O₂ que confirmarían una alteración más precoz, secundaria a un desequilibrio de la ventilación y la perfusión¹⁵. La patogenia de la neumonitis por inhalación de isocianatos continúa siendo desconocida^{2,9,10}. Algunos autores implican mecanismos similares a la neumonitis por agentes orgánicos basados en idénticas formas de presentación, y otros asocian mecanismos no inmunológicos por la baja rentabilidad de los tests de sensibilización^{2,3,16}. Las formas subagudas suelen mejorar al retirar la exposición y sin precisar otro tratamiento, mientras la toxicidad aguda, secundaria a mayores exposiciones habitualmente accidentales, deben tratarse con el principal inconveniente de la posibilidad de secuelas o de alteraciones funcionales residuales, ausentes en nuestro paciente^{17,18}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brusch HG, Elkins HB. Toluene diisocyanate toxicity. *N Engl J Med* 1963, 268: 353-357.
2. Chailleux E, Dupas D, Geraut Ch, Moigneteau Ch, Pariente R. Pathologie respiratoire des isocyanates. *Rev Fr Mal Resp* 1983; 11: 635-644.
3. Bernstein IL. Isocyanate-induced pulmonary diseases: a current perspective. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 24-31.
4. Sastre J, Ibañez MD. Asma por isocianatos. *Arch Bronconeumol* 1988; 24: 245-248.
5. Chan-Yeung M, Lam S. Occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986, 133: 685-703.
6. Patterson R, Nugent KM, Harris K, Eberle ME. Immunologic hemorrhagic pneumonia caused by isocyanates. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 226-230.
7. Charles J, Bernstein A, Jones B, Jones DJ, Edwards JH, Seal RME, Seaton A. Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates. *Thorax* 1976; 31: 127-136.
8. Butcher BT, Jones RH, O'Neil CE, Glindmeyer HW, Diem JE, Dharmarajan V et al. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 411-421.
9. Malo JL, Zeiss R. Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 113-116.
10. Grammer LC, Eggum P, Silverstein M, Shaughnessy MA, Liotta JL, Patterson R. Prospective immunologic and clinical study of a population exposed to HDI. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82: 627-633.
11. Walker CL, Grammer LC, Shaughnessy MA, Duffy M, Stoltzfus VD, Patterson R. MDI hypersensitivity pneumonitis: a serologic evaluation. *J Occup Med* 1989; 31: 315-319.
12. Fink JN, Schlueter DP. Bathtub refinisher's lung: an unusual response to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 955-959.
13. Bascom R, Kennedy TP, Levitz D, Zeiss CR. Specific bronchoalveolar lavage IgG antibody in hypersensitivity pneumonitis from MDI. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 463-465.
14. Danel C, Isreal-Biet D, Costabel U, Rossi GA, Wallaert B. Drug induced pneumonitis. *Eur Respir J* 1993, Supl: 952-953.
15. Cherniak RM. Physiologic alterations in interstitial lung disease. En: Schwartz MI, King TE. *Interstitial lung disease*. St. Louis: Mosby Year Book, 1993; 79-90.
16. Vandenplas O, Malo JL, Dugas M, Cartier A et al. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to MDI. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 338-346.
17. Axford AT, McKerrow CB, Jones P, Le Quesne PM. Accidental exposure to isocyanate fumes in a group of firemen. *Br J Ind Med* 1976, 33: 65.
18. Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Noguchi K, Uchida Y, Suko M, Hasegawa S. Hypersensitivity pneumonitis induced by toluene diisocyanate: sequelae of continuous exposure. *Ann I Med* 1989; 110: 31-34.

FE DE ERRORES

En el artículo "Informe del registro español de pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina" (*Arch Bronconeumol* 1995; 31: 299-302) se cometió el siguiente error: en la figura 2, donde dice Canarias debe decir Cantabria.