

ALVEOLITIS ALÉRGICAS EXTRINSECAS

F. MORELL BROTAD

Secció de Pneumologia. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona.

Las alveolitis alérgicas extrínsecas (AAE) o neumonitis por hipersensibilidad constituyen un grupo de enfermedades en las cuales se produce una inflamación de los alveolos y bronquiolos y cuya etiología la constituye la inhalación de partículas de origen orgánico.

Si bien la primera descripción de la enfermedad considerada *leader* de este grupo, el pulmón del granjero (PG), data del año 1713¹, el interés por el estudio de estas enfermedades es reciente. Quizás este interés reside en que día a día se descubren causas productoras de la enfermedad, con lo cual, al evitar el contacto con estas sustancias, se produciría en la mayoría de los casos la curación de la misma. Por otro lado, al conocerse el origen de la afección, ésta se podrá prevenir. Así pues, las AAE constituyen un capítulo no cerrado, en el cual el clínico puede descubrir agentes etiológicos que hasta ahora no eran conocidos. Lo fascinante por lo tanto radica en que, con un mínimo utillaje y un gramo de sagacidad clínica, el neumólogo puede contribuir al beneficio de un gran número de pacientes.

Es un hecho no infrecuente el recibir un informe del patólogo indicándonos que la biopsia pulmonar correspondiente a una enfermedad pulmonar intersticial difusa que le hemos remitido, le sugiere el diagnóstico de AAE por el hallazgo de bronquiolitis, infiltrados intersticiales linfocitarios y ocasionales granulomas. Sin embargo, a pesar de una reiterada búsqueda etiológica, en ocasiones no somos capaces de hallar el eventual agente causal que nos explique los hallazgos histológicos. Este hecho es un dato más, que nos indica que aún no conocemos todas las sustancias que, por vía inhalatoria o no, pueden estar en el origen de un eventual cuadro de AAE y ello constituye un constante acicate para el clínico que maneja este tipo de enfermedades.

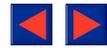
A la clásica lista de agentes causales conocidos hasta la actualidad, se deben añadir los de algunos pacientes que reúnen el conjunto de características clínicas para ser considerados casos de AAE. Nos referimos por ejemplo al caso de la paciente que con un chorro de aire comprimido limpiaba las mohosidades que se habían produ-

cido en los embutidos que, previamente a su comercialización, la empresa guardaba en un ambiente húmedo. La causa eran hongos del género *Penicilium* y *Aspergillus*². Igualmente el caso del paciente que trabajaba en una compañía de fertilizantes, que estando en contacto con basura de plantas y materia musgosa desarrolló un cuadro de AAE por *Streptomyces albus*³. Tres pacientes que trabajaban en una factoría procesadora de tabaco fueron diagnosticados de AAE en un estudio epidemiológico siendo el aspergillus la causa sospechada⁴. Se ha comunicado también recientemente el desarrollo de AAE en una casa inundada por aguas inmundas⁵. En nuestro país se ha descrito el primer caso de AAE por esparto⁶; en un editorial de este número de la misma publicación se revisan los casos de aspartosis o estipatosis publicados anteriormente, deduciéndose que algunos de ellos podían ser clasificados como neumonitis por hipersensibilidad. En colaboración con el grupo de Neumología del Hospital Clínico hemos tenido la oportunidad de estudiar dos pacientes que cumplen los criterios para ser incluidos dentro del cuadro de AAE. Uno consecutivo a inhalación de cándidas y el otro, un técnico dentista que igualmente respondió positivamente a los tests realizados con dimetracrilato de uretano. En caso de confirmación por otros autores, estos dos nuevos agentes deberán ser incluidos en el capítulo de las AAE.

En Japón se ha descrito un tipo de AAE que solamente se presenta durante el verano, repitiéndose las manifestaciones cada estación durante muchos años. Tiene una incidencia familiar y se reproducen los síntomas al volver el paciente a su domicilio. No se ha podido hallar aún la causa de tan curioso tipo de neumonitis⁷.

Todos estos casos enumerados son una buena muestra de que el tema de las AAE está en continuo progreso y que muchas otras entidades podrán ser extraídas del «capítulo idiopático» para entrar en el de las AAE.

En cuanto a la clínica de estas enfermedades, es bien conocido que pueden presentarse en forma aguda con disnea, tos y tirantez torácica a las pocas horas del contacto con el antígeno; en



forma subaguda cuando el contacto es menos intenso manifestándose con disnea de esfuerzo, febrícula, astenia, pérdida de peso y, finalmente, en forma crónica en la que el paciente se nos presenta con clínica de fibrosis pulmonar. Quizás es menos conocida la posibilidad de que el paciente pueda presentar clínica de afectación bronquial. De hecho, es ya clásica la afectación bronquial, sin embargo recientemente se ha ido comprobando que la afectación bronquial tanto clínica como funcional no es infrecuente en las AAE, llegando incluso en algunas series de pacientes afectos de pulmón del granjero a comprobarse la existencia de síntomas compatibles con bronquitis crónica en el 28 % de los casos tras un seguimiento promedio de 14,8 años⁸. Nosotros hemos podido comprobar afectación clínica y/o funcional en más del 50 % de casos tanto en pacientes afectos de pulmón del granjero como en aquellos afectos de pulmón del cuidador de aves⁹.

Un detalle clínico aún poco corroborado en la literatura es el de la eventual posibilidad de que estos pacientes se presenten con clínica de «síndrome del lunes» tal como hemos podido comprobar en algún caso de pulmón del cuidador de aves y en un caso de suberosis.

La patogenia de la enfermedad todavía no es completamente conocida, aunque cada vez más, se corrobora la participación de múltiples mecanismos inmunológicos en la génesis de la enfermedad. En este sentido, además del bien conocido papel de la hipersensibilidad semirretardada (Arthus), se ha ido reafirmando el papel de la hipersensibilidad retardada (celular), tanto por la presencia y activación de los linfocitos T en el lavado alveolar que están en franco aumento en relación con los B, como por el aumento de los linfocitos T supresores (OKT8) en el lavado, así como por la demostración de la activación de los linfocitos T tanto en el lavado¹⁰ como en sangre periférica^{11,12}.

Es sabido, por otro lado, que en estos pacientes no se ha comprobado un aumento de IgE total ni tampoco de IgE específica frente al antígeno causal; sin embargo, el papel de la hipersensibilidad inmediata no puede ser descartado por cuanto el test cutáneo inmediato en estos pacientes, como hemos podido comprobar, es mucho más positivo en los pacientes que en las personas asintomáticas en contacto con el antígeno^{13,14}.

Se postula que la mediación de esta hipersensibilidad de tipo I sería llevada a cabo por una inmunoglobulina del tipo STS (*short term sensitizing antibody*), probablemente perteneciente a la subclase IgG₄¹⁵. Este hecho se avala por el hallazgo de niveles elevados de IgG₄ en el lavado alveolar de los pacientes afectos de AAE, que por contra no se hallan elevados en los contactos asintomáticos¹⁶. Asimismo, el hecho de que el test cutáneo sea positivo cuando se realiza en inyec-

ción intradérmica y no por *prick*, también apoya el hecho de que la mediación no sea por IgE sino por la IgG₄¹⁷.

Una contradicción muy importante al eventual papel de la hipersensibilidad de tipo I, surge cuando se efectúa un test de provocación en estos pacientes. En nuestra serie^{15,18}, al igual que en las de otros autores¹⁹, el test de inhalación, cuyas sensibilidad y especificidad son muy elevadas, presenta como es conocido la reacción a las pocas horas de haber inhalado el antígeno, sin embargo, ninguno de ellos lo hace antes de la primera hora, como sería de esperar si estamos convencidos que la hipersensibilidad de tipo I juega un papel en la reacción. Quizás esta reacción inmediata sería muy débil y actuaría únicamente como inductora (*gate keeper*) de los otros mecanismos inmunológicos. De este modo se explicaría que para manifestarse se requeriría una gran cantidad de antígeno tal como hacemos al introducirlo en la pápula intradérmica y en cambio sea negativo al inhalarlo a escasa concentración (1/100). En todo caso es un punto no queda aclarado por el momento.

En el diagnóstico de la enfermedad se ha introducido en los últimos años el test de detección de anticuerpos por el sistema enzimático (ELISA). En este sentido han aparecido varios trabajos que recomiendan su uso por ser más sensible y por la posibilidad de cuantificar la respuesta. Los estudios realizados dosificando la enzima conversora de la angiotensina, contrariamente a lo que sucede en la sarcoidosis, no han hallado niveles elevados de esta enzima en la AAE. A nivel de analítica de rutina pocos son los datos orientadores de la enfermedad, en todo caso constatamos que un 24 % tienen leucocitosis, un 12 % presentan eosinofilia superior a 700/mm³, algo más de la mitad muestran hipergammaglobulinemia y un 36 % tienen serología reumática positiva¹⁷. La reciente introducción de los test cutáneos frente al antígeno en cuestión^{13,14}, en especial en su lectura inmediata, constituye para nosotros un peldaño muy importante en el diagnóstico de estas afecciones, aunque su validez deberá naturalmente ser refrendada por otros autores.

Quizás uno de los estudios más novedosos de los últimos años en el campo de las AAE ha sido la introducción del lavado broncoalveolar, el cual ha servido de apoyo diagnóstico, así como de ayuda para una mejor comprensión de la patogenia de estas enfermedades. Se ha podido comprobar que los pacientes afectos de AAE presentan cifras muy elevadas de linfocitos, siendo la mayoría de ellos del tipo T; estas cifras disminuyen en las fases crónicas de la enfermedad. Los individuos en contacto con el antígeno pero asintomáticos, presentan igualmente aumento de los linfocitos aunque con valores intermedios²¹. En todo caso estos últimos presentan proporciones de lin-



focitos T supresores aún superiores a los pacientes afectados de AAE²², lo que explicaría en parte el porqué la enfermedad no se manifiesta en ellos. En cuanto a las inmunoglobulinas, se ha podido hallar un aumento de IgG en las fases agudas, así como de IgA e IgM²³, aunque estas últimas no han sido halladas aumentadas por otros autores.

En lo referente al tratamiento, siempre se debe recomendar la evicción del antígeno para evitar la progresión de la enfermedad, sin embargo, muchos de los neumólogos con alguna experiencia en este tipo de enfermedades, conocen casos de pacientes que por circunstancias diversas han seguido en contacto con la fuente antigénica y que curiosamente a lo largo de los años no muestran un deterioro de sus parámetros funcionales. En este sentido se muestra el estudio de Cormier y Belanger²⁴, los cuales tras un seguimiento de al menos 5 años, no hallan diferencias significativas en la función pulmonar entre los 37 pacientes afectados de pulmón del granjero que habían seguido trabajando en la granja y los 24 que habían abandonado el trabajo que les era perjudicial. Para explicar esta aparente contradicción, se puede pensar que los que se apartaron del trabajo eran los que presentaban una forma más reactiva o bien que los pacientes que siguen en contacto, desarrollan una cierta tolerancia frente al antígeno. Nuestra experiencia en este sentido es, que tienen a la larga peor función pulmonar los que estuvieron durante más años en contacto con el antígeno²⁵.

El tratamiento con corticoides, si bien parece acortar los síntomas de la fase aguda, no se ha podido demostrar que su administración mejore la función pulmonar ni los cambios radiológicos al cabo de los años²⁶, en todo caso no se han realizado estudios controlados para poder certificar estas experiencias.

BIBLIOGRAFIA

1. Ramazzini B. *The morbus artificiens diatriba*. Chicago Univ of Chicago Press 1940.
2. Adam G, N'Dlalye PF, Kergunic JP de. Alveolites allergiques extrinsecques. Une nouvelle circonstance etiologique. *Le Concours Medicaux* 1980; 102:7315-7318.
3. Kagen SL, Fink JN, Schlueter DP, Kurup VP, Fruchtman RB. *Streptomyces albus*: A new case of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:295-299.
4. Huuskonen MS, Husman K, Järvisalo J, Korhonen O, Kotimaa M, Kuusela T, Nordman M, Zitting A, Mäntyjärvi R. Extrinsic allergic alveolitis in the tobacco industry. *Br J Int Med* 1984; 41:77-83.

5. Patterson R, Fink JM, Miles WB, Basich JW, Schlueter DB, Tinkelman DG, Roberts M. Hypersensitivity lung disease presuntively due to cephalosporium in homes contaminated by sewage flooding or by humidified waters. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:128-132.
6. Hinojosa Macías M, Sancho Cano M, Martín Muñoz F, Díaz Gómez ML, Pérez Rodríguez E, Picher Muñoz J, Losada Cosmes F. Neumonitis por hipersensibilidad en trabajadores expuestos al esparto (Stipatosis). *Med Clin (Barc)* 1984; 82:214-217.
7. Kawai I, Tamura M, Murao M. Summer type hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1984; 85:311-317.
8. Braun SR, do Pico GA, Tsiasis A. Farmer's lung disease: long-terminal clinical and physiologic outcome. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:185-191.
9. Morell F, Sampol G, Orriols R, Ferrer J, Ruiz J. Hypersensitivity pneumonitis, an occupational bronchial syndrome. 4th Congress Societas Europaea Pneumologica, Milán 1985.
10. Schlueter DP. Infiltrative lung disease hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:50-55.
11. Ratajczak HV, Richards DW, Richerson HB. Systemic and local lymphocyte responses in experimental hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:761-768.
12. Morell F, Jeanneret A, Aiache JM, Molina C. Leukocyte migration inhibition in farmer's lung. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:405-409.
13. Morell F, Orriols R, Molina C. Usefulness of skin test in farmer's lung. *Chest* 1985; 87:202-205.
14. Morell F, Curull V, Orriols R, Gracia J de. Skin test in bird breeder's disease. *Thorax* 1986; 41:538-541.
15. Morell F, Orriols R, Jeanneret A, Aiache JM, Molina C. Hipersensibilitat immediata et alveolitis allergiques extrinsecques. *Re Fr Allergol* 1982; 22:91-95.
16. Baur X, Dorsch W, Becker T. Levels of complement factors in human serum during immediate and late asthmatic reactions and during acute hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 1980; 35:383-390.
17. Morell F, Orriols R, Antó JM, Bernadó LL, Bofill JM. El pulmón del cuidador de aves. Estudio clínico de 25 casos. *Arch Bronconeumol* 1985; 21:109-117.
18. Morell F, Orriols R, Gracia J de, Bofill JM, Joanmiquel LL. Antigen inhalation provocation test. Their validity and usefulness. *Eur J Resp Dis* 1983; 64:578 (supp 126).
19. Hendrick DJ, Marshall R, Faux, Krall JM. Positive «alveolar» responses to antigen inhalation provocation tests. Their validity and recognition. *Thorax* 1980; 35:415-427.
20. Marx JJ, Gray RL. Comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay and double immunodiffusion test for the detection and quantitation of antibodies in farmer's lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:109-113.
21. Voisin C, Tonnel AB, Lahoute C, Robin M, Lebas J, Serts C. Bird fancier's lung: studies of bronchoalveolar lavage and correlations with inhalation provocation test. *Lung* 1981; 159:17-22.
22. Keller RH, Fink JN, Lyman S, Pedersen GM. Immunoregulation in hypersensitivity pneumonitis. I. Differences on T cell and macrophage suppressor activity in symptomatic and asymptomatic pigeon breeders. *J Clin Immunol* 1982; 2:46-54.
23. Patterson R, Wang JLF, Fink JN, Celvanico JN, Roberts ME. IgA and IgG activities of serum and bronchoalveolar fluids from symptomatic and asymptomatic pigeon breeders. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:1113-1118.
24. Cormier V, Belanger J. Long-term physiologic outcome after acute farmer's lung. *Chest* 1985; 87:796-800.
25. Gracia J de, Morell F, Bofill JM, Curull V, Orriols R. Time of exposition as a prognostic factor in bird breeder's disease. *Br J Dis Chest* (en prensa).
26. Monkäre S, Ikonen M, Maahtela T. Radiologic findings in farmer's lung disease. Prognosis and correlation to lung function. *Chest* 1985; 87:460-466.