

# NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

*Bárbara Steen*

## RESUMEN

Las neumonitis por hipersensibilidad se engloban dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas de causa conocida al estar ocasionadas por la inhalación de polvos orgánicos. El antígeno causal desencadena una reacción inmunológica anormal que ocasiona un infiltrado linfocitario alveolintersticial y una neumonitis granulomatosa. El pulmón del granjero y el pulmón del criador de aves son las formas más comunes de neumonitis por hipersensibilidad. Desde el punto de vista clínico se puede presentar de forma aguda, subaguda y crónica, y el diagnóstico de sospecha se basa en una historia clínica compatible y un contacto conocido con un antígeno; para obtener un diagnóstico de seguridad recurrimos a pruebas de función respiratoria, radiológicas, inmunológicas, cutáneas y de análisis del lavado broncoalveolar y, en algunas ocasiones la provocación bronquial específica y la biopsia pulmonar. En el momento en que cesa la exposición las alteraciones detectadas suelen desaparecer con el tiempo aunque en la forma crónica es frecuente encontrar fibrosis pulmonar. El tratamiento se basa en la interrupción del contacto con el agente etiológico siendo en algún caso necesario el uso de corticoides sistémicos. El pronóstico de la enfermedad depende básicamente de la precocidad del diagnóstico y de la evitación del agente causante.

## INTRODUCCIÓN

El concepto de neumonitis por hipersensibilidad (NH), también conocida como alveo-

litos alérgica extrínseca o hipersensibilidad alveolar, engloba un grupo de enfermedades pulmonares intersticiales ocasionadas por la inhalación de productos fundamentalmente orgánicos y, en ocasiones, inorgánicos (isocianatos y algunos metales).

La primera descripción se remonta a 1713, año en el que Ramazzini describe un síndrome respiratorio agudo en trabajadores que manejaban de forma inadecuada granos secos de cereal; posteriormente, en un número de 1932 del *British Medical Journal*, Campbell realiza la que se considera en la actualidad la descripción clásica del pulmón del granjero, resultado de la inhalación de esporas de actinomicetos termofílicos, en general *Saccharopolyspora rectivirgula*<sup>(1)</sup>.

La forma de presentación, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad dependen, fundamentalmente, de la concentración, la duración y la frecuencia de la exposición antigénica, del tamaño de la partícula, de la solubilidad del antígeno, del uso de medidas de protección respiratoria en el ámbito laboral y de la susceptibilidad (o respuesta inmunológica) de cada sujeto.

## EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil conocer con exactitud la prevalencia y la incidencia de la NH en la población pues varían considerablemente entre países al estar influenciadas por factores como el clima, la estación del año, las condiciones geográficas, las costumbres locales, el tabaquismo, las prácticas locales y los reglamentos y leyes. Se presenta con más frecuencia en varo-

nes y en la quinta década de la vida. Muchos casos se producen por exposiciones ocupacionales, medioambientales o accidentales; de forma histórica las distintas entidades se han denominado de acuerdo con las circunstancias en las que se produce la exposición, por ejemplo, pulmón del granjero, pulmón de los descortezadores de arce, etc.

Se calcula que hasta un 50% de los individuos con exposición intensa pueden desarrollar anticuerpos a un antígeno inhalado, pero sólo un pequeño porcentaje desarrollará la enfermedad (se calcula entre un 5% y un 15%). Por otra parte, los criterios diagnósticos utilizados varían en los diferentes estudios epidemiológicos, por lo que los rangos de prevalencia del pulmón del granjero, por ejemplo, pueden variar del 1 al 15% según las series<sup>(2)</sup>.

La lista de enfermedades englobadas en la NH así como el número de antígenos asociados a ellas ha aumentado de forma considerable en los últimos años; en la actualidad existe una larga lista de fuentes ambientales y ocupacionales descritas como productoras de NH (Tabla 1). La lista de antígenos incluye esporas de actinomicetos termófilos, hongos, diferentes proteínas de animales e insectos, y productos químicos, como los isocianatos o los anhídridos; en raras ocasiones fármacos como la amiodarona, las sales de oro, la minociclina, el metotrexate y la nitrofurantoína sirven de haptenos y se hacen antigénicos después de combinarse con el huésped<sup>(3)</sup>.

En nuestro medio las NH más frecuentes son la enfermedad del pulmón del granjero (PG); la enfermedad del cuidador de aves (PCA), la estipatosis o espartosis y la suberosis<sup>(4)</sup>. El PG es la primera descrita, como ya se ha comentado, y la más ampliamente estudiada y documentada, siendo más frecuente en climas fríos y húmedos al final del invierno, cuando los granjeros usan el heno almacenado para alimentar al ganado.

## PATOGENIA

La principal causa de la NH es el contacto con los antígenos inhalados que, en pacientes

susceptibles, desencadenan una reacción inmunológica anormal. El tamaño de la partícula ha de ser pequeño (menor de 5-6 micras) para que no queden atrapadas ni en el epitelio nasal ni en el de las vías respiratorias superiores<sup>(5)</sup>.

A pesar de su denominación, la NH no es una enfermedad atópica y no se asocia con un aumento en el número de eosinófilos ni de IgE. Es una enfermedad mediada inmunológicamente en la que intervienen numerosas células y mediadores aunque su patogenia permanece, en gran parte, sin aclarar. Por una parte, la presencia de precipitinas, la reacción cutánea semiretardada y las lesiones de vasculitis encontradas en las biopsias de los pulmones de paciente afectos, implican mecanismos de hipersensibilidad tipo III (fenómeno de Arthus); por otra parte, la presencia de linfocitos T activados en suero y en el lavado broncoalveolar (LBA) implican mecanismos de hipersensibilidad tipo IV y, finalmente, la positividad de la reacción cutánea inmediata implica mecanismos de hipersensibilidad tipo I<sup>(6)</sup>.

La principal dificultad para entender la patogénesis de la NH es que muchas de las respuestas inmunes se encuentran tanto en pacientes con NH sintomática como en sujetos expuestos asintomáticos. Así, la presencia de anticuerpos precipitantes específicos frente al antígeno causal, tanto en el suero como en el LBA, es característico, aunque este hallazgo sólo es un marcador de exposición, no de enfermedad, al estar presentes en un elevado porcentaje de expuestos asintomáticos; su presencia, por tanto, no es diagnóstica, sólo indica exposición previa significativa<sup>(7)</sup>. Habitualmente son anticuerpos IgG aunque también se han detectado anticuerpos específicos de tipo IgM e IgA.

Los estudios sugieren que la NH se produce, tras una sensibilización inicial, como resultado de una serie de complejos procesos inmunológicamente específicos seguidos del desarrollo de una reacción inflamatoria granulomatosa. Tras la inhalación del antígeno causal se produce a nivel pulmonar una neu-

TABLA 1. Fuente de origen, antígeno y profesión relacionada con la exposición

Enfermedad	Fuente antigénica	Antígeno
Pulmón del granjero	Heno enmohecido	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Termoactinomyces vulgaris</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Pulmón del cuidador de aves	Palomas, periquitos, etc.	Proteínas séricas avícolas contenidas en los excrementos, suero y plumas
Espartosis o estipatosis	Esparto	<i>Absidia</i> sp, <i>Mucor</i> sp, <i>Aspergillus fumigatus</i>
Suberosis	Corcho enmohecido	<i>Penicillium frequentans</i>
Pulmón del nácar	Conchas marinas, botones, perlas	Proteínas
Alveolitis del acondicionador de aire	Humidificadores, aires acondicionados	<i>Termoactinomyces</i> , proteínas de protozoos, bacterias termotolerantes
Pulmón del cultivador de setas	Setas en cultivo, abono para champiñones	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Termoactinomyces vulgaris</i>
NH por polvo de soja	Soja	Proteínas de la soja
Enfermedad de los trabajadores de la pulpa de madera	Pulpa de madera	<i>Alternaria</i>
Enfermedad de los graneros o de los molineros	Harina de trigo	<i>Sitophilus granarius</i>
Pulmón de los lavadores de queso	Moho de queso	<i>Penicillium casei</i> , <i>Acaro siro</i>
Pulmón de los trabajadores de harina de pescado	Harina de pescado (fábrica)	Harina de pescado
Pulmón de los limpiadores de embutidos	Embutidos humedecidos	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>
Pulmón de los trabajadores de fertilizantes	Detritus de las plantas	<i>Streptomyces albus</i>
Pulmón de los procesadores de tabaco	Tabaco sin procesar enmohecido	<i>Aspergillus</i>
Pulmón de los peleteros	Pieles de astracán y zorro	Polvo de la piel
Pulmón de los trabajadores del café	Grano de café	Polvo del grano de café
Pulmón por inhalación de polvo de hipófisis	"Rape" de hipófisis (extracto de hipófisis de cerdo o buey)	Hormona pituitaria
Enfermedad de los techos de paja de Nueva Guinea	Techos de paja	<i>Streptomyces virides</i> , <i>Streptomyces olivaceus</i>

**TABLA 1. Fuente de origen, antígeno y profesión relacionada con la exposición (continuación)**

Enfermedad	Fuente antigénica	Antígeno
Pulmón de los detergentes	Detergentes enzimáticos	<i>Bacillus subtilis</i>
Pulmón de los cuarteadores de pimentón	Pimentón molido	<i>Mucor stolonifer</i>
Pulmón de los tomadores de sauna	Agua contaminada	Pullularia
Pulmón de isocianato	Espuma, adhesivos y pinturas	Isocianato, colofonia, anhídrido, tálico y trimetilico
Pulmón de los cuidadores de roedores	Ratas, ratones	Proteínas de la orina
Enfermedad cóptica	Envolturas de momias	
Sequoiosis	Serrín enmohecido de sequoia	<i>Graphium</i> , <i>Pullularia pullulans</i>
Enfermedad de los descortezadores de arce	Corteza de arce húmeda	<i>Cryptosotoma corticale</i>
Pulmón de los operarios de maquinaria	Fluidos refrigerantes y lubricantes	<i>Pseudomona fluorescens</i> , <i>Aspergillus niger</i>
Bagzosis	Bagazo enmohecido (caña de azúcar)	<i>Termoactinomyces vulgaris</i>
Pulmón de los trabajadores de la malta	Cebada enmohecida	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus flavus</i>

NH: neumonitis por hipersensibilidad

trofilia alveolar seguida de linfocitosis (a expensas sobre todo de linfocitos CD8 con inversión del cociente CD4/CD8 que es < 1) y con activación de los macrófagos alveolares; este macrófago es el coordinador en el desarrollo de la NH, presentando un aumento de la expresión de CD25, y liberando una elevada cantidad de factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) e interleucinas (IL) 1 y 8<sup>(2,8)</sup>. Por otra parte, los polvos orgánicos tienen un efecto tóxico directo sobre el epitelio pulmonar e indirecto a través de proteínas antigénicas que interactúan con los macrófagos alveolares.

Los mecanismos por los que algunos pacientes evolucionan a fibrosis pulmonar (FP) y otros no, no están claros; parece que un

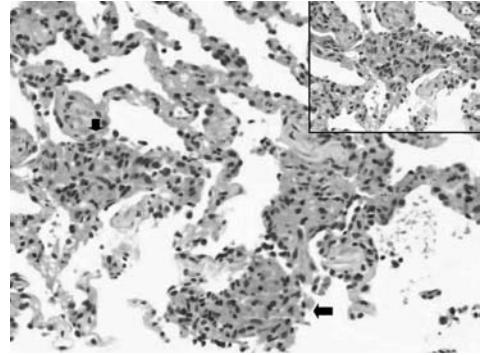
mayor número de CD4 y de neutrófilos en el LBA “favorece” el desarrollo de FP.

Finalmente, comentar una serie de hechos poco claros y controvertidos relacionados con la patogénesis: a) la predisposición genética: los estudios publicados sobre la relación entre los haplotipos HLA y en desarrollo de NH son contradictorios<sup>(9)</sup>; b) el tabaquismo parece tener un efecto “protector” ya que la mayoría de los pacientes con NH son no fumadores, aunque no se conocen los mecanismos inmunes que expliquen este hecho<sup>(10)</sup>; y c) el papel de algunos agentes infecciosos en la predisposición a desarrollar la enfermedad no está demostrada, aunque hay algún estudio publicado en este sentido que describe la aparición de PG tras infección por *Mycoplasma pneumoniae*<sup>(11)</sup>.

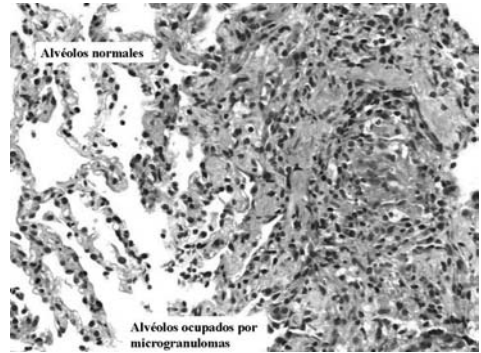
## ANATOMÍA PATOLÓGICA

La anatomía patológica típica de las NH es la constituida por una neumonitis intersticial granulomatosa. Las características histológicas dependen de la intensidad de la exposición a los alérgenos y del estadio de la enfermedad en que se realiza la biopsia. Las muestras de biopsia pulmonar (bien obtenida por biopsia abierta, bien por biopsia transbronquial) evidencian una reacción inflamatoria uniforme en el tiempo y parcheada, que afecta a los bronquiólos terminales, alvéolos e intersticio pulmonar. Inicialmente se han descrito depósitos de inmunocomplejos, mientras que en fases más avanzadas detectamos bronquiolitis, alveolitis con formación de granulomas e infiltrado intersticial linfocitario de distribución focal peribronquiolar (aunque también está aumentado el número de histiocitos, polimorfonucleares [PMN], eosinófilos y células plasmáticas); este mismo infiltrado se objetiva en los espacios alveolares. Con frecuencia se detecta un incremento en el número de macrófagos espumosos (con citoplasma espumoso o vacuolado por la presencia de lípidos) debido a la presencia de bronquiolitis obliterante, descrita en más del 50 % de los casos. Es característica de la NH la presencia de granulomas de pequeño tamaño, sin necrosis central, mal definidos, y más aislados que en otras enfermedades que cursan con granulomas como la sarcoidosis; están formados por histiocitos y/o células gigantes multinucleadas y en ocasiones se objetiva material birrefringente en el centro (Figs. 1 y 2). Todas estas lesiones descritas se acompañan de un grado variable de fibrosis intersticial cuya severidad depende de la gravedad y la frecuencia del daño pulmonar<sup>(2,8,12)</sup>.

En función de la forma clínica de presentación (ver apartado de manifestaciones clínicas), los hallazgos histológicos varían: así, en la forma aguda de la enfermedad la reacción histopatológica es la inflamación alveolointersticial con predominio de linfocitos (sobre todo CD8+) y el aumento de los macrófagos y las células plasmáticas. En la forma subagu-



**FIGURA 1.** Pieza de biopsia transbronquial (tinción de hematosilina-eosina 20X) en la que se visualizan microgranulomas señalados con flechas (observado mejor en el recuadro ampliado 40X).



**FIGURA 2.** Muestra de biopsia transbronquial (técnica de Masson 40X) de paciente diagnosticado de neumonitis por hipersensibilidad que muestra alvéolos normales junto con otros con infiltrado linfocitario y microgranulomas en su interior.

da observamos granulomas no caseificantes similares a los que se ven en la sarcoidosis pero menos organizados. La forma crónica presenta un grado variable de fibrosis intersticial.

Hay que resaltar que las características histológicas de las numerosas variedades de NH son muy similares lo que hace difícil su diferenciación, aunque existen algunas excepciones como la enfermedad por corteza de arce (en la que el hongo causal puede ser identificado), la bagazosis (en la que se pueden observar fibras vegetales) y la suberosis (en la que se puede identificar el polvo de corcho).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los diferentes tipos de NH son muy similares con independencia del antígeno que las ocasiona, y dependerán del tamaño, la cantidad, la solubilidad, la antigenicidad y la frecuencia de inhalación del agente causal. Clásicamente<sup>(13)</sup> se distinguen tres formas de presentación: aguda, subaguda y crónica; los factores que determinan cuál será la presentación clínica inicial y el curso de la enfermedad son desconocidos, aunque probablemente estén implicados factores de la exposición (tiempo, intensidad etc.), factores del antígeno y factores moduladores que controlan la respuesta inmunológica del paciente. A continuación analizamos por separado las tres formas<sup>(14,15)</sup>:

- **Forma aguda:** es la más frecuente y la más fácil de reconocer; se produce después de que un individuo haya tenido una exposición sensibilizante previa a un particular antígeno. Suele deberse a una reexposición intermitente e intensa al antígeno causal; a las pocas horas aparece tos seca, disnea progresiva, opresión torácica, fiebre y escalofríos, síntomas que comienzan a las 2-3 horas de la exposición y alcanzan su máxima intensidad entre las 6 y 24 horas posteriores a la misma y se resuelven en un período que varía de 1 a 3 días si cesa el contacto con el antígeno. En esta forma de presentación suele ser fácil establecer la relación entre exposición y clínica, lo que facilita el diagnóstico. En la exploración física encontramos taquipnea, taquicardia y crepitantes de predominio en bases que pueden persistir varias semanas, incluso cuando ya no hay síntomas; son raras las sibilancias. Los síntomas recurren con cada exposición posterior, siendo su intensidad variable en función del grado de sensibilización de cada individuo, así como de la intensidad y duración de la exposición. El diagnóstico diferencial de la forma aguda debemos establecerlo con los procesos infecciosos y con el síndrome tóxico por polvo orgánico y otras fiebres inhaladas.
- **Forma subaguda:** su presentación es más insidiosa, la disnea se presenta de forma gradual a lo largo de semanas o meses; la exposición antigénica suele ser de mayor duración y frecuencia pero de menor intensidad que en la forma aguda. Además de la disnea los pacientes refieren tos productiva, febrícula, astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración y malestar general. Estos síntomas generales obligan a realizar el diagnóstico diferencial con enfermedades neoplásicas y tuberculosis.
- **Forma crónica:** suele ser consecuencia de la evolución de la forma aguda o subaguda, aunque en ocasiones se llega a ella sin haber tenido fase previa. Los pacientes refieren tos, disnea progresiva hasta ser de reposo, y cuadro constitucional sin fiebre, pudiendo llegar a desarrollar un cuadro de insuficiencia respiratoria crónica y *cor pulmonale*. En la exploración se destacan los crepitantes en la auscultación pulmonar, mientras que la presencia de acropaquias varía según las series; en ocasiones presentan signos clínicos de bronquitis crónica e hiperreactividad bronquial con prueba de provocación bronquial con metacolina positiva. El diagnóstico diferencial de la forma crónica de la NH debe establecerse sobre todo con la fibrosis pulmonar idiopática.

Más recientemente Hinojosa ha propuesto una nueva clasificación clínica que permite ver la evolución en el tiempo de los diferentes patrones clínicos: agudo progresivo (los síntomas aparecen después de la exposición y progresan según se tienen nuevos contactos), agudo intermitente no progresivo (similar a la forma aguda clásica) y enfermedad recurrente no aguda (síntomas inespecíficos y crónicos, similares a la forma crónica clásica)<sup>(16)</sup>. Sin embargo, la forma clásica es la más utilizada.

En la práctica la NH es una enfermedad limitada a los pulmones (aunque están descritos cuadros nasales y rinoconjuntivitis en los cuidadores de palomas), lo que ayuda a dis-

tinguirla de otras enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a manifestaciones sistémicas, como puede ser la sarcoidosis.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NH se basa en la existencia de clínica compatible y contacto temporal con una fuente antigénica. A continuación se analizan diferentes aspectos y pruebas que pueden ayudar a obtener el diagnóstico de NH.

## Historia clínica

En el caso de las NH, no sólo es importante detallar los síntomas referidos por el paciente (disnea, tos, fiebre etc.), sino reconocer la relación temporal entre la aparición de dichos síntomas y la exposición ambiental y/u ocupacional. Deberá incluir un exhaustivo interrogatorio sobre la exposición laboral, ambiental y farmacológica.

## Exploración física

Puede ser completamente normal aunque es frecuente encontrar en la auscultación pulmonar la presencia de crepitantes de predominio en bases; en los casos graves podemos objetivar cianosis y signos de insuficiencia cardíaca derecha. La presencia de acropaquias es poco frecuente (menor a la objetivada en la fibrosis pulmonar idiopática) y algunos autores relacionan su presencia con un peor pronóstico de la enfermedad<sup>(13)</sup>; son más frecuentes en los casos pediátricos y en los casos familiares.

## Estudios radiológicos

Al igual que con los hallazgos histológicos, los hallazgos radiológicos varían según el estadio de la enfermedad. Al principio del cuadro clínico de la forma aguda de NH la mayoría de los pacientes tienen la radiografía de tórax alterada siendo característico el patrón miliar fino o las imágenes alveolares (Fig. 3); sin embargo, algunas series han descrito a pacientes con NH con radiografías normales<sup>(18)</sup>; en estos pacientes, aunque no exista altera-



**FIGURA 3.** Radiografía de tórax posteroanterior de un varón de 45 años con forma aguda de espar-tosis; en ella se objetivan infiltrados alveolares en ambas bases.

ción radiológica, suelen detectarse cambios patológicos en el LBA o la biopsia pulmonar. En fases más avanzadas se evidencian áreas bilaterales de consolidación que pueden ser difusas o de predominio en campos inferiores y que obligan a establecer el diagnóstico diferencial con los procesos infecciosos. En la forma subaguda se objetivan pequeñas opacidades nodulares mal definidas, de predominio en campos medios e inferiores (Fig. 4). Cuando la consolidación de la fase aguda es extensa, sobre todo si afecta a las bases, puede encubrir el patrón nodular de las formas subagudas. Las anomalías radiológicas de los pacientes con la forma aguda y subaguda de la enfermedad con frecuencia se resuelven completamente en un plazo que varía de los 10 a los 90 días desde la exposición. Si la exposición se mantiene o se repite, es decir, si estamos ante la forma crónica de la enfermedad, la radiografía muestra una enfermedad pulmonar intersticial difusa con patrón reticular de intermedio a grueso, con pérdida de volumen pulmonar y, en ocasiones, hiperinsuflación compensatoria de las zonas menos afectadas, hallazgos todos ellos similares a los descritos en la fibrosis intersticial difusa.

La tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) es superior a la radiogra-



**FIGURA 4.** Radiografía de tórax posteroanterior de un varón de 40 años con forma subaguda/aguda de espartosis que muestra opacidades nodulares bilaterales de predominio en campos medios e inferiores.

fía simple en la detección de las anomalías parenquimatosas de los pacientes con NH ya que puede detectar alteraciones en pacientes que tienen la enfermedad (demostrada por biopsia, LBA, clínica etc.) pero que presentan radiografía normal. Sin embargo, la sensibilidad de la TACAR no es del 100% aunque se incrementa si se realizan barridos a intervalos de 1 cm; en un estudio publicado por Lynch et al.<sup>(18)</sup> realizado en pacientes con NH diagnosticada por clínica, LBA y/o biopsia transbronquial sólo 5 de 11 pacientes (45%) tenían alteraciones en la TACAR (hay que tener en cuenta que el intervalo de corte de este estudio fue de 4 cm). Los hallazgos de la TACAR en la forma aguda de la NH consisten en áreas bilaterales de consolidación (difusa o de predominio en campos inferiores) superpuestas sobre opacidades nodulares centrolobulillares; en la forma subaguda se objetivan áreas bilaterales difusas de atenuación en vidrio deslustrado, opacidades nodulares centrolobuli-

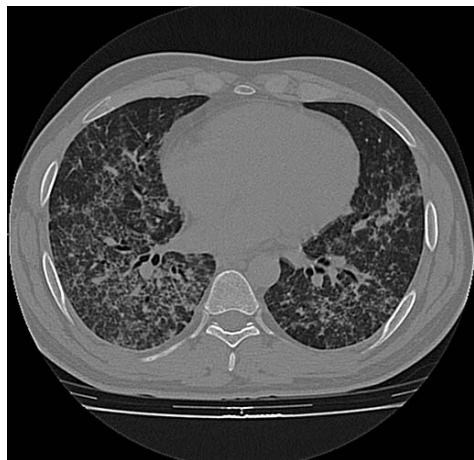
llares o ambas (Fig. 5), y es necesario hacer el diagnóstico diferencial con la neumonitis intersticial descamativa. En la forma crónica existe una distorsión de la arquitectura parenquimatososa, con zonas de panal de abeja que se alternan con áreas de atenuación en vidrio deslustrado, áreas focales de atrapamiento aéreo o enfisema y micronódulos de 2 a 4 mm; la afectación es difusa aunque más llamativos en lóbulos superiores y en la periferia del pulmón, y en las fases más avanzadas de la enfermedad se objetivan bronquiectasias de tracción; hay que establecer el diagnóstico diferencial con la fibrosis pulmonar idiopática<sup>(19-23)</sup>.

En general son muy raras la presencia de engrosamientos o derrames pleurales, calcificaciones, cavitaciones, atelectasias y lesiones numulares<sup>(23)</sup>.

### Estudios de función pulmonar

En las fases precoces la función pulmonar está conservada o puede presentar ya un leve descenso de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) con un cociente FEV1/FVC normal o elevado (es decir, un patrón restrictivo), que aparecen a las 4-6 horas de la exposición antigénica en los episodios agudos. Por otra parte, también se evidencia un descenso en la *compliance* pulmonar y en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (CO), además de descensos de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>)<sup>(20)</sup>. Estos hallazgos que en las formas agudas son reversibles, con el tiempo llegan a ser irreversibles en las formas crónicas de la enfermedad. En algunas formas crónicas no es raro encontrar un patrón obstructivo por afectación de la pequeña vía aérea con atrapamiento aéreo y disminución de los flujos mesoespiratorios, secundario a la presencia de bronquiolitis. Un estudio publicado por Erkinjuntti et al. en el que se analiza la evolución funcional durante 14 años de un grupo de pacientes con PG frente a un grupo control muestra que un descenso persistente de la capacidad de difusión del CO fue la secuela más importante de la enfermedad del PG, aun-





**FIGURA 5.** Corte de TACAR de paciente con forma subaguda de neumonitis por hipersensibilidad.

que en un 33% de los casos de forma crónica se evidenció patrón obstructivo<sup>(24)</sup>.

### Laboratorio general

Los hallazgos generales de laboratorio son totalmente inespecíficos; puede evidenciarse elevación de la velocidad de sedimentación globular, de la proteína C reactiva, positividad del factor reumatoide y, en ocasiones, de los isotipos de inmunoglobulinas IgG, IgM o IgA, todo ello reflejo de un proceso inflamatorio agudo y/o crónico. En algunos casos se detectan anticuerpos antinucleares y raramente anticuerpos antitejido. La eosinodilia es rara y observamos neutrofilia con desviación izquierda en las formas agudas de la enfermedad o tras realizar una prueba de provocación bronquial específica.

### Pruebas inmunológicas específicas

La presencia de anticuerpos precipitantes (IgG) frente al antígeno desencadenante de la NH es un marcador objetivo de exposición<sup>(16,25)</sup>. Los avances en las técnicas de detección de dichos anticuerpos cada vez más sensibles y específicas (sobre todo los inmunoensayos ELISA) y la estandarización más precisa de los extractos prepara-

dos a partir de los materiales relacionados con el desarrollo de NH han mejorado la precisión de las pruebas inmunológicas específicas. Sin embargo, la negatividad no excluye el diagnóstico de NH ya que, de forma excepcional, en algunos pacientes la enfermedad puede cursar sin la presencia de estos anticuerpos. Igualmente, la positividad no indica enfermedad ya que pueden detectarse precipitinas tanto en sangre periférica como en LBA de expuestos asintomáticos.

### Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas específicas son útiles para el diagnóstico aunque su especificidad es baja. Son pruebas en las que se administra por vía intradérmica el extracto específico a estudio y se realiza una lectura inmediata (a los 15 minutos), considerándose que la prueba es positiva si se evidencia una pápula mayor de 10 mm. Pueden servir como noción de contacto con el antígeno y como prueba con cierto poder discriminante entre mero contacto y enfermedad<sup>(26)</sup>.

Respecto a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada, que se utilizan en la práctica clínica para valorar la respuesta inmune celular, se ha visto que en la NH existe una disminución cualitativa de la respuesta, similar a la objetivada en la sarcoidosis.

### Prueba de provocación bronquial

Es probablemente el mejor método para diagnosticar la NH ya que reproduce el síndrome clínico tras someter al paciente a la inhalación (siempre en condiciones controladas) del antígeno específico desencadenante<sup>(27)</sup>. El inconveniente que tiene es que no es una técnica que esté estandarizada, es muy laboriosa y precisa del ámbito hospitalario para su realización. Se debe realizar en aquellos casos en que el diagnóstico es difícil y se considera el "patrón oro" en el diagnóstico de la NH. Para su realización es necesario disponer del extracto antigénico y de un estudio funcional basal con valores de FVC y capacidad de difusión del CO superiores al 60% de los valores teóricos

de referencia. Posteriormente se realiza un control a intervalos regulares de espirometría, capacidad de difusión del CO, oximetría, temperatura y recuento de leucocitos en sangre periférica. La prueba se considera positiva si se presenta cualquiera de los criterios reflejados en la tabla 2<sup>(28)</sup>. La aparición de fiebre, la neutrofilia y el descenso de la FVC son los criterios de positividad más útiles y suelen presentarse a las 4-6 horas de la exposición<sup>(29)</sup>. En reacciones positivas más graves podemos observar crepitantes en la auscultación pulmonar, alteraciones radiológicas, disminución de la capacidad de difusión del CO e hipoxemia; en estos casos hay que interrumpir la provocación y administrar oxígeno y esteroides.

Si la prueba es negativa se puede repetir al día siguiente usando una concentración mayor del extracto antigénico. Si sigue siendo negativa se puede repetir la prueba a las 48 horas o bien realizar una exposición directa a la fuente antigénica durante 5 días seguidos.

La prueba de provocación se usa, no sólo como prueba diagnóstica, sino que se realiza también por motivos legales (en España la NH está reconocida como enfermedad profesional, para más datos consultar capítulo previo de esta misma monografía) y de investigación clínica.

### Broncoscopia

El análisis del lavado broncoalveolar (LBA) es más sensible en el diagnóstico de la NH que la radiología torácica, las pruebas de función pulmonar y la presencia de precipitinas. La presencia de una marcada linfocitosis, en su mayoría linfocitos T, con predominio de linfocitos CD8+ (con cociente CD4/CD8 < 1) es altamente sugestiva de NH. Esta linfocitosis se asocia a un incremento en el número de mastocitos (> 1%) en la fase inicial/aguda de la enfermedad<sup>(50)</sup> ya que el recuento de estos últimos desciende a los pocos meses. En el momento que cesa la exposición antigénica se normaliza el índice CD4/CD8. Si no cesa la exposición, persisten las alteraciones; Trentin et al. publicaron un estudio que mostraba que los pacientes con NH que continuaron

expuestos al antígeno mostraron una persistente alveolitis CD8+ con una mayor actividad natural de las células *killer*<sup>(51)</sup>.

Hay que establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con linfocitosis en el LBA a expensas de los linfocitos CD8+ como la neumonitis intersticial asociada a conectivopatías, la silicosis, la neumonía organizada criptogénica o bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, la inducida por fármacos y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por otra parte, el fenotipo característico de las células del LBA en las NH es el CD3+/CD8+/CD56-/CD57+/CD16-, no hallado en otras entidades<sup>(32-34)</sup>.

Todos los pacientes con NH presentan alteraciones en el LBA por lo que un LBA normal nos permitiría excluir este diagnóstico. Sin embargo, las alteraciones objetivadas en el LBA referidas anteriormente no son indicativas de enfermedad ya que en sujetos expuestos asintomáticos encontramos resultados cualitativamente similares aunque cuantitativamente menores. Por otra parte, aunque estas alteraciones son comunes a las distintas enfermedades englobadas en la NH, algunos estudios demuestran que puede haber sutiles diferencias entre ellas lo que pone de manifiesto que diferentes antígenos pueden causar distintas respuestas inmunológicas e inflamatorias en el pulmón<sup>(55)</sup>.

La detección de anticuerpos específicos en el LBA tiene una escasa relevancia dada su baja especificidad ya que están presentes, no sólo en los pacientes con NH, sino también en la mitad de los sujetos expuestos asintomáticos.

En raras ocasiones en las que existe alta sospecha clínica pero no existe confirmación diagnóstica mediante el resto de exploraciones menos invasivas o cuando está contraindicada la realización de la prueba de provocación específica por mala función pulmonar, es necesaria la realización de biopsia transbronquial para obtener el diagnóstico.

La naturaleza dinámica y variada de la NH hace difícil definir una serie de criterios diagnósticos precisos; como se ha expuesto ante-

TABLA 2. **Criterios diagnósticos de la neumonitis por hipersensibilidad**

Criterios mayores	Criterios menores
Síntomas compatibles con NH	Crepitantes en bases pulmonares tipo velcro
Evidencia de exposición al antígeno sospechoso o detección de precipitinas en suero o en LBA frente al mismo	DLCO disminuida
Hallazgos compatibles en la radiografía simple de tórax o en la TACAR	Hipoxemia en reposo o en las pruebas de esfuerzo
LBA con linfocitosis	
Histología compatible con NH	
Prueba de provocación bronquial positiva	

NH: neumonitis por hipersensibilidad; LBA: lavado broncoalveolar; TACAR: tomografía axial computerizada de alta resolución; DLCO: test de difusión del monóxido de carbono

riormente, existen una serie de datos clínicos, radiológicos, funcionales, inmunológicos y citohistológicos que la pueden sugerir si bien no son patognomónicos. Así, diferentes autores han propuesto diferentes criterios diagnósticos, la mayoría adaptados a los descritos por Terho para el pulmón del granjero<sup>(56)</sup>; los adoptados por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) son los que se exponen en la Tabla 3<sup>(28)</sup>; la presencia de cuatro criterios mayores y al menos dos de los menores confirma el diagnóstico.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de NH debe considerarse en cualquier paciente que presente clínica de enfermedad pulmonar intersticial difusa. En la forma aguda el diagnóstico diferencial comprende las neumonías atípicas y virales, las enfermedades del colágeno, el síndrome tóxico por polvo orgánico (antes llamado micotoxicosis, producido tras inhalaciones masivas, afectando a varios individuos) y otras lesiones agudas por inhalación; si el paciente presenta sibilancias debemos pensar en el asma ocupacional, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la bisinosis. En la forma subaguda, sobre todo si la radiografía muestra un patrón miliar,

debemos establecer el diagnóstico diferencial con la tuberculosis, además de con los procesos neoplásicos (sobre todo en aquellos pacientes con importante cuadro tóxico). El diagnóstico diferencial de la forma crónica de la NH debe establecerse con el resto de enfermedades pulmonares intersticiales difusas sobre todo con la fibrosis pulmonar idiopática, las asociadas a conectivopatías, las inducidas por drogas, las neumoconiosis, la sarcoidosis y la beriliosis.

### TRATAMIENTO

El aspecto más importante del tratamiento es el diagnóstico precoz y evitar el contacto con el antígeno responsable, bien evitando la exposición con medias de protección, bien eliminando el antígeno del medio laboral siempre que esto sea posible (en ocasiones llega a ser necesario el cambio de ocupación laboral). Algunas iniciativas que han demostrado su utilidad son el uso de desinfectantes para eliminar el antígeno del medio, las mascarillas homologadas con filtros, los cambios en los sistemas de ventilación y la modernización de las técnicas agrícolas del secado de la paja para evitar la humedad. La educación del personal (explicando los factores de ries-

**TABLA 3. Criterios diagnósticos en la prueba de provocación bronquial**

- Disminución de > 15% de la FVC o disminución de > 20% de la DLCO
- Disminución entre el 10-15% de la FVC y alguno de los siguientes criterios:
  - Aumento  $\geq$  20% de neutrófilos en sangre periférica
  - Cambios evidentes en la radiografía de tórax
  - Disminución de > 3% de la saturación de oxígeno
  - Aparición de síntomas clínicos (incremento de > 0,5° C respecto a la temperatura basal, tos, disnea, artromialgias, opresión torácica, crepitantes en bases)
- Disminución de la FVC < 10% y al menos 3 de los criterios mencionados en el apartado anterior

FVC: capacidad vital forzada; DLCO: test de difusión del monóxido de carbono

go y enseñando a reconocer los síntomas que ayuden a un diagnóstico precoz) así como adoptar las medidas necesarias para evitar el contacto son otros aspectos importantes.

En las formas agudas muy sintomáticas y/o con deterioro progresivo de la función pulmonar a pesar de haber suspendido la exposición antigénica está indicado el uso de corticoides sistémicos a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona durante al menos 4 semanas, con reducción progresiva a razón de 10 mg cada 15 días hasta los 20 mg/día; esta dosis se debe mantener durante dos semanas y después ir disminuyendo de forma progresiva hasta 5-10 mg en días alternos, dosis que se mantendrá hasta la resolución clínica y la estabilidad de las pruebas funcionales<sup>(28)</sup>.

Monkare publicó en 1983 un estudio prospectivo realizado con 93 pacientes con PG con tres ramas: sin tratamiento y con 4 y 12 semanas de tratamiento con esteroides sistémicos; el tratamiento no mejoró de forma significativa la evolución de la función pulmonar en las ramas de tratamiento aunque los esteroides si mejoraron los síntomas agudos y los cambios fibróticos en la radiografía de tórax<sup>(37)</sup>.

Posteriormente, en 1992, Kokkarinen et al. publicaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 36 pacientes con PG, en el que mostraba una resolución algo más rápida de las pruebas funcio-

nales respiratorias (incremento de la capacidad de difusión del CO) y de las alteraciones radiológicas en la rama de los pacientes que recibieron corticoides durante 8 semanas, aunque a largo plazo no había diferencias significativas con el grupo control e incluso la recurrencia de la enfermedad fue mayor en los tratados con esteroides (no se encontró una explicación lógica para este dato aunque se planteó que los pacientes tratados con corticoides, al recuperarse más rápidamente se incorporaban antes al trabajo)<sup>(38)</sup>. Algunos autores han encontrado mejoría de la tos y la opresión torácica con los corticoides inhalados.

Con frecuencia es difícil disuadir al paciente para que abandone la actividad laboral o extralaboral que implica el contacto con el antígeno causal. En el caso de no acceder al abandono de su ocupación se debe aconsejar el uso de mascarilla ya que esto ha demostrado reducir los síntomas agudos tras el contacto antigénico.

Se prescriba o no tratamiento farmacológico, es importante realizar seguimiento clínico, funcional y radiológico a largo plazo de estos pacientes, así como controlar las medidas de evitación del antígeno.

## PRONÓSTICO

La profilaxis es fundamental para la aparición de esta patología, reconocida como

enfermedad profesional en España. Una vez establecida, el pronóstico de la NH depende básicamente de la precocidad del diagnóstico y de la evitación del agente causante; se ha postulado que las diferencias en el pronóstico pueden ser debidas a la naturaleza del antígeno, el tipo de exposición y la intensidad de la reacción inmune del sujeto susceptible a desarrollar la enfermedad. La forma aguda en la que la exposición es intermitente aunque de mayor intensidad suele tener mejor pronóstico que aquellos casos en los que la exposición es más continuada, prolongada y de baja intensidad; en estos casos es más frecuente (hasta un tercio de los pacientes) la evolución hacia fibrosis pulmonar con deterioro permanente de la función pulmonar<sup>(39)</sup>. Otra secuela importante es la alta incidencia de obstrucción crónica al flujo aéreo debida a la presencia de bronquiolitis.

Algunos trabajos publicados en los que se expone el seguimiento realizado a largo plazo a pacientes afectados por el pulmón del cuidador de aves muestran una evolución global buena incluso persistiendo la fuente antigénica y la presencia de niveles de anticuerpos específicos permanentemente elevados (lo que sugiere que se ha establecido un "equilibrio" entre el antígeno y la respuesta inmunológica)<sup>(14,40)</sup>.

La mortalidad global de los pacientes con NH parece ser baja. En un estudio publicado en 1994 sobre granjeros finlandeses sólo un 0,7% de los mismos falleció a consecuencia de la enfermedad entre 1980 y 1990, la mayoría con síntomas crónicos y alteraciones radiológicas<sup>(41)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Campbell JA. Acute symptoms following work with hay. *Br Med J*. 1932; 2: 1143-4.
- Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J*. 2001; 18: 81S-92S.
- Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med*. 1992; 13: 303-9.
- Martínez C, Rego G. Enfermedades respiratorias de origen ocupacional. *Arch Bronconeumol*. 2000; 36: 631-644.
- Bartorelli G, Bocchino V, Olivieri D. Hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Mon*. 2000; 14: 120-36.
- Morell F, Curull V, Orriols R, De Gracia J. Skin test in bird breeder's disease. *Thorax*. 1986; 41: 538-41.
- doPico GA, Reddan WG, Chmelik F, Peters ME, Reed CE, Rankin J. The value of precipitating antibodies in screening for hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis*. 1976; 113: 451-5.
- Patel AM; Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 661-70.
- Terho EO, Koskimies S, Heinonen OP, Mäntyjärvi R. HLA and farmer's lung. *Eur J Respir Dis*. 1982; 63: 361-2.
- Warren C. Extrinsic allergic alveolitis: A disease componer in nonsmokers. *Thorax*. 1977; 32: 576-9.
- McGavin C. Farmer's lung after *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Thorax*. 1986; 41: 68-9.
- Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DA. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest*. 1982 Feb; 81(2): 142-6.
- Pepys J. Farmer's lung. *Br Med J*. 1965; 2: 359-60.
- Morell F, Murio C. Neumonitis por hipersensibilidad. En Caminero Luna JA, Fernández Fau L editores. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Editores Médicos SA, Madrid 1998, p. 859-73.
- Almonacid C. Alveolitis alérgica extrínseca. En Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Salchía Aldás J, editores. *Medicina respiratoria (2ª edición)*. Grupo Aula Médica, Madrid 2006, p. 971-80.
- Hinojosa M. Problemas diagnósticos en la neumonitis por hipersensibilidad. *Alergol Inmunol Clín*. 2000; 15: 1-15.
- Sansores R, Salas J, Chapelas R, Barquin N, Selman M. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis: its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 1849-51.
- Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *Am J Roentgenol*. 1992; 159: 469-72.

19. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Müller NL. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. 1993; 189:111-8.
20. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicina (Baltimore)*. 2008; 87:110-30.
21. Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytönen H, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Partanen K, Terho EO. Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:662-5.
22. Malinen AP, Erkinjuntti-Pekkanen RA, Partanen PL, Rytönen HT, Vanninen RL. Long-term sequelae of Farmer's lung disease in HRCT: a 14-year follow-up study of 88 patients and 83 matched control farmers. *Eur Radiol*. 2003; 13:2212-21.
23. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Inhalación de Polvo orgánico. En Fraser RS, Paré PD, editores. *Diagnóstico de las enfermedades del tórax*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires 2002, p. 2345-69.
24. Erkinjuntti-Pekkanen R, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Pekkanen J, Husman K, Terho EO. Long-term outcome of pulmonary function in farmer's lung: a 14 year follow-up with matched controls. *Eur Respi J*. 1997; 10:2046-50.
25. Pepys J, Jenkins PA. Precipitin (FLH) test in farmer's lung. *Thorax* 1965; 20:21.
26. Terho E, Frew AJ. Type III allergy skin testing. Position statement for EAACI Subcommittee on Skin Tests and Allergen Standardization. *Allergy*. 1995; 50:392-6.
27. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez Padilla R, Carrillo G, Selman M. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:862-869.
28. Xaubert A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39:580-600.
29. Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, Krall JM. Positive "alveolar" responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. *Thorax*. 1980; 35:415-27.
30. Pesci A, Bertorelli G, Olivieri D. Mast cells in bronchoalveolar lavage fluid and in transbronchial biopsy specimens of patients with farmer's lung disease. *Chest*. 1991; 100: 1197-202.
31. Trentin L, Marcer G, Chilosi M, Zambello R, Agostini C, Masciarelli M, et al. Longitudinal study of alveolitis in hypersensitivity pneumonitis patients: an immunologic evaluation. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82:577-85.
32. Semenzato G, Agostini C, Zambello R, Trentin L, Chilosi M, Pizzolo G, et al. Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis: phenotypic and functional analyses. *J Immunol*. 1986; 137:1164-72.
33. Trentin L, Migone N, Zambello R, di Celle PF, Aina F, Feruglio C, et al. Mechanisms accounting for lymphocytic alveolitis in hypersensitivity pneumonitis. *J Immunol*. 1990; 145:2147-54.
34. Costabel U, Bross KJ, Marxen J, Matthys H. T-lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluid of hypersensitivity pneumonitis. Changes in profile of T-cell subsets during the course of disease. *Chest*. 1984; 85:514-22.
35. Morais A, Winck JC, Delgado L, Palmares MC, Fonseca J, Moura e Sá J, 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.
36. Terho E. Diagnostic criteria for farmer's lung disease. *Am J Ind Med*. 1986; 10:329-334.
37. Mönkäre S. Influence of corticosteroid treatment on the course of farmer's lung. *Eur J Respir Dis*. 1983; 64:283-93.
38. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:3-9.
39. Wild LG, López M. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2001; 11:3-15.
40. Yoshizawa Y, Miyake S, Sumi Y, Hisauchi K, Sato T, Kurup VP. A follow-up study of pulmonary function tests, bronchoalveolar lavage cells, and humoral and cellular immunity in bird fancier's lung. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96:122-9.
41. Kokkarinen J; Tukiainen H, Terho EO. Mortality due to farmer's lung in Finland. *Chest*. 1994; 106:509-12.