

# ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA

*Carlos Almonacid Sánchez*

## CONCEPTO

La alveolitis alérgica extrínseca (AAE), también conocida como neumonitis por hipersensibilidad (NH), es una enfermedad intersticial difusa granulomatosa ocasionada por la inhalación de una amplia variedad de productos orgánicos de procedencia muy diversa y casi siempre tiene un origen ocupacional<sup>(1)</sup>. Recientemente se han descrito casos de AAE desencadenadas por sustancias de origen inorgánico. Algunos autores prefieren considerarlas como un síndrome o un grupo de enfermedades que comparten alteraciones inmunológicas, citológicas e histológicas similares, con independencia del antígeno involucrado, lo que sugiere una patogenia común.

La forma de presentación y la historia natural de la enfermedad también variará en función de la intensidad, frecuencia y duración de la exposición al antígeno responsable. En base a estas premisas se clasifican en tres formas clínicas: aguda, subaguda y crónica. La forma aguda se caracteriza por la aparición de los síntomas pocas horas después de haber tenido contacto con una concentración alta de antígenos en un paciente previamente sensibilizado. La forma subaguda se debe a una exposición continua o intermitente a una baja concentración del antígeno. La forma crónica se debe a un contacto persistente o recurrente con el antígeno a muy baja concentración y se diferencia de la forma subaguda por la presencia de fibrosis. Se han propuesto otras clasificaciones pero, dada la gran variabilidad de presentaciones y de curso, ninguna clasificación ha sido del todo satisfactoria<sup>(2)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

No conocemos con exactitud la prevalencia ni la incidencia de las neumonitis por hiper-

sensibilidad debido a que existen pocos estudios poblacionales y a la falta de consenso en los criterios diagnósticos utilizados en estos estudios. En base a estos estudios se sabe que existen múltiples factores que van a influir en la prevalencia de esta entidad, además de la intensidad y duración del contacto con el antígeno responsable, entre los que destacamos: el tipo de trabajo, área geográfica, el clima, la estación del año, las costumbres locales y el hábito de fumar<sup>(3-4)</sup>. Otro dato a tener en cuenta es que en muchas ocasiones los casos de AAE de intensidad leve o subclínica a menudo son infradiagnosticados y confundidos con infecciones virales o asma.

El pulmón del granjero<sup>(5-7)</sup> (PG) y la enfermedad del pulmón de cuidador de aves<sup>(8-10)</sup> (PCA) son posiblemente las AAE mejor conocidas y más frecuentes. La prevalencia entre granjeros ronda entre el 0,4 y el 7%, es más frecuente en climas fríos y húmedos al final del invierno cuando los granjeros utilizan el heno almacenado para alimentar el ganado. Otras AAE que ocupan un papel relevante en España son la estipatosis<sup>(11-12)</sup> (esparto), la enfermedad de los trabajadores del nácar<sup>(13)</sup>, la suberosis<sup>(14-15)</sup> y la AAE por isocianatos<sup>(16-17)</sup>.

El tabaquismo parece que juega un papel protector en el desarrollo de esta enfermedad, encontrando que la prevalencia es mayor en aquellas personas que no fuman<sup>(18,19)</sup>. Esto también ha sido descrito en otras enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis. Los mecanismos inmunológicos por los cuales las personas que fuman tienen un riesgo menor de desarrollar este síndrome no son bien conocidos. Sin embargo, cuando una persona que fuma desarrolla una AAE tiene una mayor predisposición a que la enfermedad sea más grave y cronifique.

## ETIOLOGÍA

La AAE tiene una clara relación con la exposición del paciente a un antígeno que en personas susceptibles desencadena una reacción inmune anormal que da origen a la enfermedad. Existe una clara relación con determinados tipos de trabajos y aficiones. El origen más frecuente de los Ag son las proteínas séricas, excrementos, paja, cereales, maderas, alimentos, pieles, etc. En resumen, proteínas de procedencia animal y vegetal, microorganismos (hongos, bacterias y protozoos), así como los productos orgánicos de bajo peso molecular. En la actualidad se conocen multitud de agentes responsables de desencadenar este cuadro y es frecuente que se vayan añadiendo nuevos agentes a la lista conforme avanza el tiempo.

Las poblaciones con mayor exposición y por lo tanto riesgo de desarrollar una AAE son: los granjeros, profesiones que tienen contacto con aguas contaminadas, sistemas de ventilación, cuidadores de aves, veterinarios, procesado y carga de cereales, industria textil y de plásticos. En la tabla 1 se resumen los antígenos más relevantes.

## PATOGENIA

Para que se produzca la reacción inmunológica las partículas tienen que depositarse en los bronquiolos terminales y alveolos. Sólo las partículas de un tamaño inferior a 5 micras van a ser capaces de alcanzar estas regiones y la intensidad del estímulo inmunológico dependerá del número de partículas que se inhalen. El número de partículas inhaladas estará determinado por la concentración ambiental de partículas en la atmósfera y la duración de la exposición. Algunos autores defienden que ha de existir un umbral mínimo de exposición para que exista una respuesta inmune, desencadenándose una sensibilización previa antes del desarrollo de los síntomas y signos de la enfermedad. No obstante ha de tenerse en cuenta que la sensibilización frente a un antígeno no siempre se acompaña de la aparición de síntomas<sup>(20-21)</sup>.

En la patogénesis de esta enfermedad se han implicado dos mecanismos de hipersensibilidad según la clasificación de Coombs y Gell. El tipo III, mediado por la formación de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, sobre todo del tipo IgG. Estos inmunocomplejos van a intervenir en la activación del complemento. La respuesta de anticuerpos no es suficiente para causar la enfermedad y se requiere también una respuesta citotóxica de linfocitos CD8 +.

El segundo mecanismo implicado es el tipo IV o mediado por células con predominio de linfocitos, sobre todo del tipo Th1, que es responsable de la alveolitis linfocitaria y de la formación de granulomas. En las primeras 48 horas existe un predominio de neutrófilos (alveolitis neutrofílica) que posteriormente pasará a ser linfocitaria. Al estudiar el fenotipo de los linfocitos encontramos que, si bien la proporción de CD4 + y CD8 + está aumentada, el número de CD8 + es mayor que el de CD4 +, siendo el cociente CD4/CD8 menor de uno. En la personas sensibilizadas pero asintomáticas también se observa en el lavado broncoalveolar una alveolitis linfocitaria con predominio de CD8 +, pero el porcentaje de CD4 + es menor en este grupo y la respuesta *in vitro* frente a antígenos específicos es menor comparado con los pacientes que sí desarrollan la enfermedad. Un recuento elevado de neutrófilos (pasadas las primeras 48 horas) y de CD4 + en el lavado se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar<sup>(22)</sup>. Otras células implicadas son los macrófagos, mastocitos, linfocitos citotóxicos y las células gigantes multinucleadas<sup>(23)</sup>.

Las citocinas y quimiocinas proinflamatorias activan los macrófagos alveolares, aumentan el número de linfocitos, sobre todo del tipo CD8 +, estimulan el desarrollo de granulomas y en ocasiones de fibrosis pulmonar. El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) es esencial para el desarrollo de la alveolitis y la interleucina 10 (IL-10) parece que modula la gravedad de la enfermedad. El factor de necrosis tumoral

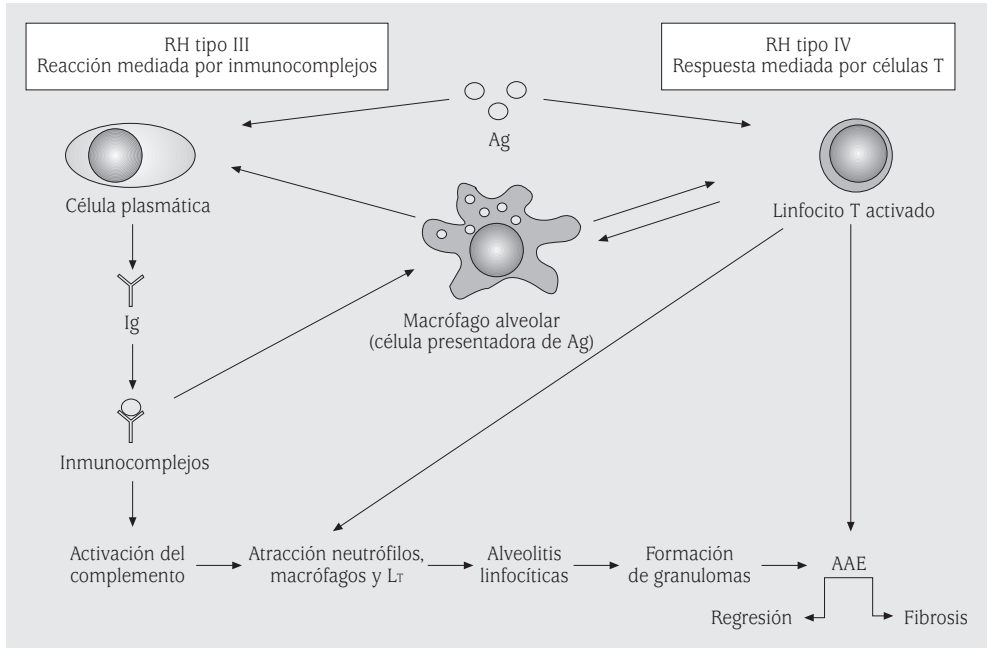
**TABLA 1.** Antígenos más relevantes implicados en la alveolitis alérgica extrínseca

Fuente del antígeno	Antígeno	Enfermedad
Heno enmohecido	<i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i>	Pulmón del granjero
Bagazo enmohecido	<i>T. vulgaris</i>	Bagazosis
Abono para champiñones	<i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i>	Pulmón del cultivador de setas
Corcho enmohecido	<i>P. frequentans</i>	Suberosis
Corteza de arce húmeda	<i>C. corticale</i>	Enf. descortezadores de arce
Esparto	<i>A. fumigatus</i>	Estipatosis
Serrín de sequoia	<i>Graphium</i> , <i>Pu. pullulans</i>	Sequiosis
Pulpa de madera	<i>Alternaria</i>	Enf. trabajadores de la pulpa de madera
Cebada enmohecida	<i>A. clavatus</i> y <i>fumigatus</i>	Enf. de los trabajadores de la malta
Paja enmohecida	<i>A. versicolor</i>	Aspergilosis alérgica
Sueros, proteínas y excrementos de aves	<i>T. vulgaris</i>	Pulmón del cuidador de aves
Harina de trigo	<i>Sitophilus granarius</i>	Enfermedad de los molineros
Soja	Polvo de soja	AAE por polvo de soja
Grano de café	Polvo de grano de café	AAE por polvo de grano de café
Pimentón molido	<i>Mucor</i>	AAE por polvo de pimentón
Moho de queso	<i>P. casei</i> . <i>Acarosiro</i>	Pulmón de los lavadores de queso
Tabaco	<i>Aspergillus</i>	Enf. de los procesadores de tabaco
Basura de plantas	<i>Streptomyces albus</i>	Enf. de los trabajadores de fertilizantes
Embutidos humedecidos	<i>Penicillium</i> . <i>Aspergillus</i>	Pulmón de limpiadores de embutidos
Harina de pescado	Harina de pescado	Pulmón de los trabajadores de harina de pescado
Acondicionadores, humidificadores	<i>Termoactinomyces</i> Proteínas de protozoos	Alveolitis por acondicionadores de aire
Caña de azúcar	<i>Termoactinomyces</i>	Pulmón de los cultivadores de caña de azúcar
Mezcla de Burdeos	Solución de sulfato de cobre	Pulmón de los rociadores de viñas
Piel de astracán y zorro	Polvo de la piel	Pulmón de los peleteros
Detergentes enzimáticos	<i>Bacillus subtilis</i>	Pulmón de los detergentes
Pinturas, espumas y adhesivos	Isocianatos, colofonia, Anh. ftálicos y trimetilico	AAE del pintor
Plásticos	Plásticos, colofonia	Pulmón de trabajadores de plástico

*S: Saccharopolyspora (previamente denominada Micropolyspora faeini). T: Termoactinomyces. P: Penicillium. C: Cryptostroma. A: Aspergillus. Pu: Pullularia*<sup>59</sup>.

alfa (TNF- $\alpha$ ) y el factor transformador del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) se han relacionado con

el desarrollo de fibrosis pulmonar en la fase crónica de la enfermedad<sup>(24,25)</sup> (Fig. 1).



**FIGURA 1.** Reacciones inmunológicas implicadas en la patogenia de la AAE. RH: reacción de hipersensibilidad. Ig: inmunoglobulinas. Ag: antígenos<sup>(59)</sup>.

El número total de mastocitos también está aumentado y suelen aparecer degranulados. Se ha sugerido que un recuento mayor del 3 % es particularmente sugestivo de AAE<sup>(26)</sup>. Se ha relacionado el reclutamiento de estas células con la intensidad de la linfocitosis, el infiltrado intersticial y el deterioro de la función pulmonar<sup>(27)</sup>.

También se han descrito alteraciones en la composición del surfactante pulmonar con aumento de la proteína A<sup>(28)</sup> y de la interacción de los componentes del surfactante con los macrófagos alveolares estimulando la alveolitis<sup>(29-30)</sup>.

En sujetos sensibilizados la aparición de AAE puede verse precipitada por reacciones inflamatorias inespecíficas, como infecciones virales o bacterianas, lo que explica que ciertos sujetos puedan desarrollar la enfermedad después de un largo período de contacto con el antígeno, en los que ha existido un equilibrio entre el sistema inmune y el agente causal sin la presencia de síntomas<sup>(31-32)</sup>.

No todos los individuos expuestos desarrollan la enfermedad, pudiendo existir cierta predisposición genética; sin embargo, estas investigaciones no han sido aclaratorias. Se ha descrito en la enfermedad del cuidador de aves un aumento de la frecuencia de HLA-DRB1 \*1305 y HLA-DQB1 \*0501, un descenso de HLA-BRB1 \*0802 y un aumento de la frecuencia del polimorfismo del gen promotor del TNF-alfa TNF-2-308<sup>(24)</sup>. Otros polimorfismos que se han implicado son los relacionados con el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 3<sup>33</sup>. En pacientes diagnosticados de AAE tipo estival se ha encontrado una prevalencia aumentada de HLA-DQw3<sup>(34)</sup>. Se han descrito formas familiares de AAE, sin embargo las investigaciones genéticas realizadas han fallado a la hora de confirmar la existencia de factores hereditarios para la AAE<sup>(35-38)</sup>. Otros estudios no han encontrado asociación entre el tipo de HLA y el tipo de AAE.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las AAE son a menudo difíciles de diagnosticar ya que las manifestaciones clínicas no son específicas y los hallazgos radiológicos e histológicos pueden parecerse al de otras enfermedades intersticiales difusas o que afectan a la pequeña vía aérea<sup>(39)</sup>.

Las alteraciones tisulares que podemos observar en la AAE estará en función de que se trate de un cuadro agudo, subagudo o crónico. Si bien esta clasificación es de ayuda, los pacientes a menudo comparten hallazgos con frecuencia subagudos y crónicos. La reacción inflamatoria en la AAE afecta a los alveolos, los bronquiolos terminales e intersticio pulmonar. En la fase aguda de la enfermedad predomina el infiltrado de neutrófilos en bronquiolos y alveolos y puede verse un patrón de daño alveolar difuso con uniformidad temporal de las lesiones.

En la fase subaguda los hallazgos anatómopatológicos clásicos se caracterizan por una alveolitis y bronquiolitis con formación de granulomas. Es característica la presencia de un infiltrado intersticial linfocitario con distribución focal y peribronquiolar. También existe un aumento del número de otras células inflamatorias como histiocitos, PMN y células plasmáticas. El acúmulo de células inflamatorias a este nivel se ha relacionado en un porcentaje significativo de pacientes con una disminución del calibre de los bronquiolos dando lugar a una bronquiolitis obliterante asociada a neumonía organizada<sup>(39)</sup>. En el espacio alveolar existe un infiltrado con características similares, con predominio de linfocitos y en las ocasiones, que se desarrolla la bronquiolitis es característico un aumento del número de macrófagos espumosos. Otro hallazgo característico de esta enfermedad es la existencia de granulomas de pequeño tamaño formados por histiocitos y/o células gigantes multinucleadas. Suelen estar peor definidos que en otras enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis y no tienen necrosis central como los granulomas de la tuberculosis<sup>(40)</sup>.

En algunos pacientes con AAE se pueden detectar otros tipos de patrones intersticiales

del tipo de neumonía intersticial no específica o neumonía intersticial usual. De hecho estos patrones son más frecuentes en las formas crónicas de la enfermedad siendo menos frecuente el hallazgo de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada<sup>(41)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AAE se comporta como un síndrome clínico complejo que varía en su presentación inicial y evolución clínica. Como ya hemos mencionado antes se han hecho varios intentos de clasificar las AAE; por su sencillez, hemos seguido el modelo clásico. No se conocen con exactitud los factores que determinan la presentación clínica inicial y el curso de la enfermedad pero es probable que estén implicadas las características de la exposición, las características del antígeno y los factores moduladores que controlan la respuesta inmune del individuo<sup>(42)</sup>.

La forma de presentación aguda de la AAE es la más fácil de reconocer por la estrecha relación temporal de exposición al antígeno y aparición de los síntomas. Se caracteriza por la aparición de los síntomas a las pocas horas después de haber tenido contacto con una concentración alta de antígenos en un paciente previamente sensibilizado. El paciente comienza con tos seca, disnea progresiva, opresión torácica, fiebre y escalofríos. En la exploración física destaca un aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria; en la auscultación pulmonar suelen apreciarse estertores crepitantes difusos y es raro oír sibilantes. Estos síntomas alcanzan su máxima expresión entre las 6 y 24 horas del contacto y se resuelven en pocos días si cesa el contacto con el antígeno responsable. La resolución clínica y la radiológica completa pueden durar varias semanas. Suelen confundirse con una infección viral o bacteriana. Los síntomas suelen reaparecer si se produce una nueva exposición al antígeno<sup>(42)</sup>.

La forma de presentación subaguda es más insidiosa, la disnea se manifiesta progresivamente a lo largo de semanas o meses. La expo-

sición al antígeno suele ser de mayor duración y frecuencia pero de menor intensidad. Los síntomas más habituales además de la disnea son la tos productiva, febrícula, astenia, anorexia, pérdida de peso y malestar general. Existe un aumento de la frecuencia respiratoria, estertores crepitantes difusos en la auscultación pulmonar. La resolución del cuadro lleva más tiempo que la forma aguda<sup>(42)</sup>.

La forma crónica puede ser consecuencia de la evolución de la forma aguda/subaguda de la enfermedad o bien se puede llegar a ella sin necesidad de presentar formas agudas de la misma. Se caracteriza por presentar tos, disnea progresiva hasta hacerse de reposo y un cuadro constitucional con ausencia de fiebre. Las acropaquias suelen ser infrecuentes si bien en algunas series de PCA se han descrito hasta en un 50% de los afectados. Presencia de crepitantes a la auscultación pulmonar<sup>(42,43)</sup>.

Selman propuso una clasificación que enfatiza la naturaleza dinámica de la enfermedad y permite ver la evolución de los diferentes patrones clínicos en el tiempo<sup>(2)</sup>. Se divide también en tres patrones clínicos: agudo progresivo, agudo intermitente no progresivo y enfermedad recurrente no aguda. La forma aguda progresiva experimenta los síntomas después de la exposición al antígeno y éstos progresan conforme tienen nuevos contactos, el paciente reconoce el origen y para la exposición. La forma aguda intermitente no progresiva tiene los síntomas de la forma clásica aguda pero de menor intensidad. Muchos de estos sujetos siguen expuestos al antígeno y paradójicamente los síntomas son menos graves en las exposiciones sucesivas con el resultado de un cuadro clínico de larga evolución que se estabiliza sin deterioro clínico ni de la función pulmonar durante años. En la enfermedad recurrente no aguda los síntomas son de naturaleza inespecífica, crónicos y la ausencia de una relación temporal con la exposición al antígeno puede conducir a un retraso en el diagnóstico. Esta forma equivale a la forma crónica clásica de la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO

La AAE es a menudo difícil de diagnosticar porque las manifestaciones clínicas no son específicas y los patrones radiológicos, funcionales e histológicos, pueden simular otras enfermedades intersticiales difusas<sup>(39)</sup>.

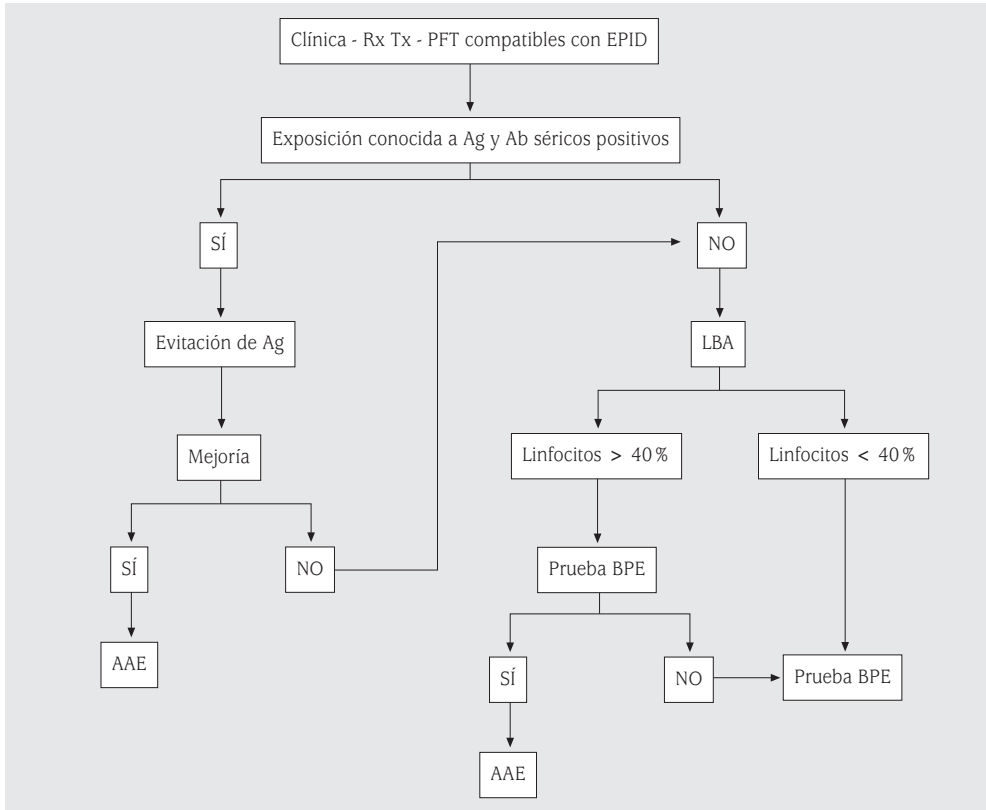
El diagnóstico de las AAE se debe basar en la anamnesis exhaustiva, con evidencia de exposición pasada o presente a un antígeno y establecer la relación de los síntomas y la exposición al antígeno (Fig. 2). Existen una serie de datos clínicos, radiológicos, funcionales, inmunológicos y citohistológicos que la pueden sugerir, si bien no son patognomónicos de AAE (Tabla 2)<sup>(1)</sup>.

### Pruebas de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio no son específicos en ninguna de las formas de presentación. En la forma aguda suele haber leucocitosis, aumento de la VSG, la PCR y de la LDH. Existe un aumento de la fracción gamma en el proteinograma y de todas las inmunoglobulinas a excepción de la IgE<sup>(44,45)</sup>.

La detección de precipitinas séricas o de anticuerpos específicos (IgG) frente al antígeno mediante técnicas de difusión simple o ELISA tiene una relevancia clínica cuestionable pues sirven como marcador de exposición, pero carecen de especificidad como para tener valor diagnóstico por estar también presentes en aproximadamente la mitad de los sujetos expuestos asintomáticos. La preparación de los antígenos utilizados no está estandarizada o puede existir un error en la identificación de los mismos y por ello un informe negativo no excluye la enfermedad<sup>(45-47)</sup>.

Se han utilizado pruebas cutáneas de tipo inmediato y retardado para detectar sensibilidad a los antígenos sospechosos pero en la actualidad no se consideran útiles en el diagnóstico pues su especificidad es baja debido a que los extractos de agentes que se han utilizado producen reacciones inespecíficas que no quiere decir que el sujeto esté sensibilizado al antígeno<sup>(39)</sup>.



**FIGURA 2.** Evaluación diagnóstica de un paciente con sospecha de alveolitis alérgica extrínseca. Ag: antígenos. Ab: anticuerpos precipitantes. LBA: lavado broncoalveolar. BPE: broncoprovocación específica. BTB: biopsia transbronquial. BP: biopsia pulmonar<sup>(59)</sup>.

### Pruebas de imagen

En la forma de presentación aguda el patrón radiológico característico es un patrón intersticial micronodular difuso con predominio en lóbulos inferiores y medios. El acúmulo de micronódulos si es muy numeroso puede simular áreas de consolidación alveolar. Sin embargo la radiografía de tórax puede ser normal entre un 10 y un 33% de los casos. La TC de tórax es más sensible que la radiografía de tórax convencional, mostrando imágenes patológicas en pacientes con síntomas y la radiografía de tórax es normal. En la TC se aprecia un patrón micronodular similar al que se veía en la radiografía de tórax con áreas bilaterales atenuadas en vidrio deslustrado y pequeñas opacidades nodulares centrolobulillares (Fig. 3-B).

La radiografía de tórax suele evolucionar hacia su resolución una vez que se retira la exposición al antígeno si bien puede llegar a tardar semanas en resolverse por completo<sup>(48-50)</sup>.

En la enfermedad subaguda el patrón más característico de la radiografía de tórax es el micronodular junto con áreas en vidrio deslustrado, de distribución difusa pero con predominio en las regiones medias y superiores. En la TC es típica, además de las previamente mencionadas, la presencia de un patrón focal en mosaico causado por áreas de vidrio deslustrado asociadas a áreas de atrapamiento aéreo en los cortes en espiración. En ocasiones se ha descrito un patrón de enfisema. Las opacidades en vidrio deslustrado se han relacionado con la presencia de neumonitis inter-

**TABLA 2.** Criterios diagnósticos de las alveolitis alérgicas extrínsecas<sup>(1)</sup>

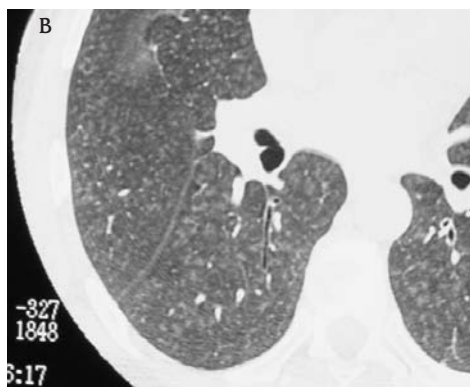
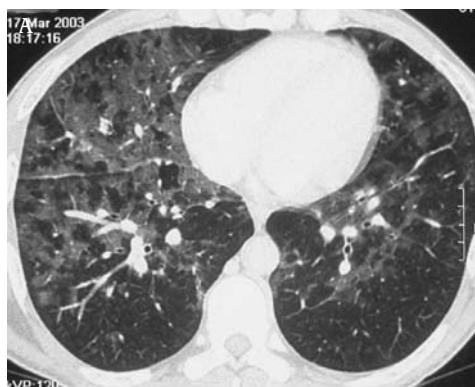
**Criterios mayores**

- Síntomas compatibles con AAE
- Evidencia de exposición al antígeno sospechoso o detección de anticuerpos en suero o LBA frente a este antígeno
- Hallazgos compatibles en la radiografía de tórax o TACAR
- LBA con linfocitosis
- Histología compatible con AAE
- Prueba de provocación bronquial positiva

**Criterios menores**

- Crepitantes bibasales
- DLCO disminuida
- Hipoxemia en reposo o en las pruebas de esfuerzo

LBA: lavado broncoalveolar; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; DLCO: capacidad de transferencia pulmonar de CO.



**FIGURA 3.** TAC correspondiente a dos pacientes con AAE y forma de presentación subaguda. A) Patrón en mosaico, presencia de áreas con patrón en vidrio deslustrado combinado con áreas de radiolucencia secundarias a atrapamiento aéreo por bronquiolititis, no existe engrosamiento de los septos ni distorsión de las vías aéreas. B) Patrón micronodular bilateral, los nódulos son de distribución peribronquiolar y mal definidos con áreas de vidrio deslustrado típico de las formas de presentación aguda y subaguda.

tial linfocítica difusa y en menor grado con zonas de neumonía organizada. Los nódulos mal definidos centrolobulares pueden ser causados por la bronquiolititis y la distribución peribronquiolar de la neumonitis intersticial o áreas focales de neumonía organizada. La bronquiolititis puede ser la responsable de la obstrucción de las vías aéreas de pequeño tamaño y de las imágenes de atrapamiento aéreo e imagen en mosaico que se ven en la TC en espiración. La combinación de patrón en mosai-

co (Fig. 3-A), áreas de vidrio deslustrado y nódulos centrilobulares son muy sugerentes de AAE. No obstante, la AAE aguda o subaguda es indistinguible en multitud de ocasiones de la neumonía intersticial descamativa y otras EPID, por ello es fundamental la realización de otras pruebas para confirmar el diagnóstico<sup>(48-50)</sup>.

En la forma crónica los hallazgos de la radiografía de tórax convencional pueden simular los de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), apreciándose cambios fibróticos asociados a pérdi-





**FIGURA 4.** TAC de un paciente con AAE crónica en la que se aprecia distorsión de las vías aéreas, bronquiectasias por tracción, áreas de panal, engrosamiento reticular intralobular y septal, que indica fibrosis irreversible. También existe algún área con patrón en vidrio deslustrado.

da de volumen. En la TC de tórax suele coexistir un patrón compatible con fibrosis, patrón reticular, distorsión del parénquima pulmonar, panal y bronquiectasias por tracción que suelen asociarse a imágenes de enfermedad subaguda con áreas extensas de atenuación en vidrio deslustrado y micronodulillar de 2 a 4 mm de diámetro (Fig. 4). El patrón reticular suele tener un predominio subpleural y de distribución peribroncovascular, pero suele respetar las bases pulmonares al contrario de lo que pasa en la FPI, si bien la TC en la mitad de los casos no es de ayuda para diferenciar la AAE de la FPI (NIU) o de la neumonía intersticial no específica (NINE)<sup>(51-53)</sup>. Otra lesión que se ha descrito en la TC de tórax es la presencia de enfisema leve a moderado, no estando claro si se debe a enfisema o sobreinsuflación lobulillar debido a la bronquiolitis presente en la AAE<sup>(54)</sup>.

### Pruebas de función pulmonar

Estas pruebas son útiles para valorar el deterioro funcional de la enfermedad o para confirmar el mismo con pruebas de provocación específica. En todas las formas de presentación el patrón que predomina es el restrictivo. Se acompaña de una disminución de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLCO) y de la disten-

**TABLA 3.** Criterios diagnósticos en la prueba de provocación bronquial<sup>(1)</sup>

1. Disminución > 15% de la FVC o > 20% de la DLCO
2. Disminución entre el 10-15% de la FVC y además uno de los siguientes criterios:
  - Aumento  $\geq$  20% de neutrófilos en sangre periférica
  - Cambios radiográficos evidentes
  - Disminución de la SaO<sub>2</sub> > 3 mmHg
  - Síntomas clínicos (temperatura corporal > 0,5° C respecto a la basal, tos, disnea, artromialgias, opresión pretorácica, crepitantes)
3. Disminución de la FVC aunque sea menor del 10% si va acompañada de al menos tres de los criterios enumerados en el apartado 2

*FVC: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de transferencia pulmonar de CO; SaO<sub>2</sub>: saturación basal de oxígeno.*

sibilidad pulmonar estática. El patrón restrictivo es el más frecuente, aunque en algunos pacientes se ha descrito obstrucción de las vías aéreas de pequeño calibre, reflejado por el hallazgo de atrapamiento aéreo y disminución de las velocidades de flujo mesoespiratorio, que puede ser debido a la bronquiolitis<sup>(55)</sup>.

En pacientes con agudización grave o enfermedad avanzada se acompaña de un descenso de la presión arterial de oxígeno. Existe un gradiente alveolo arterial de oxígeno aumentado bien en reposo o con el ejercicio<sup>(56)</sup>.

Las pruebas de provocación específica son las más fiables para hacer el diagnóstico (Tabla 3)<sup>(1)</sup>, tienen el inconveniente de que son una técnica que no está estandarizada, es laboriosa y debe hacerse en un medio hospitalario con el paciente ingresado, pudiendo sólo hacerse una provocación al día. Se realiza cuando existe una sospecha clínica razonable y no se ha llegado al diagnóstico con la anamnesis, radiología de tórax, anticuerpos precipitantes que demuestren la exposición y el LBA; también se realizan por motivos legales y con fines de investigación clínica<sup>(57)</sup>.

### Lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial (BTB)

Todos los pacientes con AAE presentan alteraciones en el LBA de tal manera que un LBA normal excluye el diagnóstico de AAE. Es el método más sensible. En la forma de presentación aguda en las primeras 48-72 horas puede predominar la neutrofilia pasando posteriormente a un predominio de linfocitos. En la forma subaguda existe predominio de linfocitos CD8 en el LBA con un cociente CD4/CD8 menor de uno y en las biopsias transbronquiales pueden observarse granulomas y bronquiolitis linfocítica asociada o no a neumonía organizada. El perfil citológico y el histológico son característicos aunque no patognomónico, como ya explicó previamente<sup>(58)</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la forma aguda de la AAE incluye los procesos infecciosos (neumonía bacteriana o viral, infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, TBC miliar, neumonía eosinófila aguda o crónica y reacciones a fármacos, entre otras.

Las fiebres inhaladas, entre las que destaca el síndrome tóxico causado por polvo orgánico, también llamado fiebre del grano, pulmón del silo o micotoxicosis pulmonar. La clínica es semejante pero en el LBA predomina la neutrofilia, no se acompaña de cambios en la radiografía de tórax, el daño pulmonar no es permanente y no existe sensibilidad previa, con ausencia de anticuerpos séricos.

Otras enfermedades que han de barajarse en el diagnóstico diferencial son el asma y la EPOC que pueden verse agravadas por irritantes inespecíficos del material orgánico inhalado.

El diagnóstico de la forma subaguda y de la crónica de la AAE es más complejo debido a la dificultad de establecer la relación temporal con la exposición al antígeno. Dentro del diagnóstico diferencial se incluyen el resto de enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), en especial la fibrosis pulmonar idiopática, las asociadas a enfermedades del tejido conectivo (LES, AR, otras), la granulo-

matosis de Wegener o de Churg-Strauss y otras vasculitis, las inducidas por drogas, las neumoconiosis, sarcoidosis y beriliosis<sup>(39,59)</sup>.

### TRATAMIENTO

Lo más importante del tratamiento es el diagnóstico precoz y evitar el contacto con el antígeno responsable, ya sea evitando la exposición mediante medidas de protección personal o eliminando el antígeno del medio laboral cuando sea posible. Se han utilizado desinfectantes para eliminar el antígeno del medio; la utilización de mascarillas homologadas con filtros también pueden ser de utilidad, así como modernizar las técnicas agrícolas con métodos de secado de la paja para evitar la humedad. Es importante la educación del personal, informarles de los factores de riesgo y enseñarles a detectar precozmente los síntomas, así como adoptar las medidas para evitar el contacto<sup>(59,60)</sup>.

En las formas agudas, muy sintomáticas y/o con deterioro progresivo de las pruebas de función pulmonar, se ha indicado el uso de corticoesteroides sistémicos. El esquema terapéutico es similar al utilizado en otras EPID al usar una pauta de 1 mg/kg/día durante un periodo de 4 semanas seguido de una reducción gradual hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 10-15 mg/día hasta que el paciente se haya curado o bien no haya una respuesta objetivable al tratamiento. El único ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, muestra una resolución algo más rápida de algunas anomalías radiológicas y de las pruebas de función pulmonar<sup>(61)</sup>. Sin embargo, a largo plazo no se encontraron diferencias con el grupo control y la recurrencia de la enfermedad es mayor en los que recibieron tratamiento con corticoides. Algunos autores han encontrado mejoría de los síntomas, tos y opresión torácica, con el uso de corticoesteroides inhalados<sup>(62)</sup>.

Reciban o no tratamiento farmacológico, es necesario un control y seguimiento médico de los pacientes a largo plazo, con evaluación de la clínica, pruebas de función pulmonar respiratoria y radiografía de tórax<sup>(63,64)</sup>.

## HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad suele estar relacionado con la forma de presentación. Una exposición constante, prolongada y de baja intensidad tiene un peor pronóstico que la exposición intermitente y a altas concentraciones ya que esta última se diagnostica antes<sup>(65,66)</sup>.

Diferentes publicaciones parecen coincidir en que el pronóstico suele ser bueno si se reconoce la enfermedad en un estadio temprano y se elimina la exposición al antígeno de forma precoz. Si el contacto con el antígeno persiste hasta una tercera parte de las personas que desarrollan la enfermedad evolucionan a un estado de fibrosis pulmonar con deterioro clínico, radiológico y funcional permanente<sup>(67,68)</sup>. Estas formas crónicas, una vez que se han desarrollado, implican un peor pronóstico incluso cuando se evita el contacto con el antígeno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 580-600.
- Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. En: King TE Jr, Schwarz MI, eds. *Interstitial lung disease*. 4ª ed. B.C. Canadá: Decker, Hamilton ON; 2003. p. 452.
- Rose C, King TE Jr. Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 1.
- López M, Salvaggio JE. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis/allergic alveolitis. *Monogr Allergy*. 1987; 21: 70-86.
- Terho EO, Husmank K, Vohlonen I. Prevalence e incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to age, sex, atopy and smoking. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1987; 152: 19-28.
- Lalancette M, Carrier G, Laviolette M, Ferland S, Rodrigue J, Begin R, Cantin A, Cormier Y. Farmer's lung. Long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148 (1): 216-21.
- Salvaggio JE. The identification of hypersensitivity pneumonitis. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1995; 30 (5): 57-62, 65-6.
- Rodrigo MJ, Benavent MI, Cruz MJ, Rosell M, Murio C, Pascual C, Morell F. Detection of specific antibodies to pigeon serum and bloom antigens by enzyme linked immunosorbent assay in pigeon breeder's disease. *Occup Environ Med*. 2000; 57: 159-64.
- Christensen LT, Schmidt CD, Robbins L. Pigeon breeders' disease--a prevalence study and review. *Clin Allergy*. 1975; 5 (4): 417-30.
- Hendrick DJ, Faux JA, Marshall R. Budgerigar-fancier's lung: the commonest variety of allergic alveolitis in Britain. *SO Br Med J*. 1978; 2 (6130): 81-4.
- Hinojosa M, Fraj J, De la Hoz B, Alcázar R, Sueiro A. Hypersensitivity pneumonitis in workers exposed to esparto grass (*Stipa tenacissima*) fibers. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98 (5 Pt 1): 985-91.
- Hinojosa M. Stipatosis or hypersensitivity pneumonitis caused by esparto (*Stipa tenacissima*) fibers. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001; 11 (2): 67-72.
- Orriols R, Aliaga JL, Antó JM, Ferrer A, Hernández A, Rodrigo MJ, Morell F. High prevalence of mollusc shell hypersensitivity pneumonitis in nacre factory workers. *Eur Respir J*. 1997; 10 (4): 780-6.
- Delgado L, Cuesta C, Winck JC, Sapage JM, Moura e Sá J, Fleming Torrinha JA. La suberosis: implicación de los mastocitos broncoalveolares en la génesis de la afectación intersticial. *Arch Bronconeumol*. 1999; 35: 71-8.
- Morell F, Roger À, Cruz MJ, Muñoz X, Rodrigo MJ. Clinical Study and New Etiologic Agents in a Series of Eight Patients. *Suberosis*. *Chest*. 2003; 124: 1145-52.
- Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 95 (5): 1004-10.
- Seldén AI, Belin L, Wass U. Isocyanate exposure and hypersensitivity pneumonitis--report of a probable case and prevalence of specific immunoglobulin G antibodies among exposed individuals. *Scand J Work Environ Health*. 1989; 15 (3): 234-7.
- Arima K, Ando M, Ito K, Sakata T, Yamaguchi T, Araki S, Futatsuka M. Effect of cigarette smoking on prevalence of summer-type hypersensitivity pneumonitis caused by *Trichosporon cutaneum*. *Arch Environ Health*. 1992; 47 (4): 274-8.
- Baur X, Richter G, Pethran A, Czuppon AB, Schwaiblmair M. Increased prevalence of IgG-induced sensitization and hypersensitivity

- pneumonitis (humidifier lung) in nonsmokers exposed to aerosols of a contaminated air conditioner. *Respiration*. 1992; 59 (4): 211-4.
20. Morell Brotad F, Ruiz Manzano J, Orriols Martínez R. Pathogenesis of extrinsic allergic alveolitis. *Med Clin (Barc)*. 1981; 76 (3): 136-8.
  21. Navarro C, Mejía M, Gaxiola M, Mendoza F, Carrillo G, Selman M. Hypersensitivity pneumonitis : a broader perspective. *Treat Respir Med*. 2006; 5 (3): 167-79.
  22. Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, et al. Increase of Lung Neutrophils in Hypersensitivity Pneumonitis Is Associated with Lung Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1698-704.
  23. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (5): 661-70.
  24. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004; 10 (5): 401-11.
  25. Yi ES. Hypersensitivity pneumonitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2002; 39 (6): 581-629.
  26. Moisés JA, Xaubet A, Agustí C, Picado C, Marín A, Agustí-Vidal A. Significance of the presence of mastocytes in bronchoalveolar lavage in the diagnostic evaluation of diffuse interstitial lung diseases. *Med Clin (Barc)*. 1989; 92 (12): 454-6.
  27. Delgado L, Cuesta C, Winck JC, Sapage JM, Moura e Sá J, Fleming Torrinha JA. Suberosis: involvement of bronchoalveolar mastocytes in the genesis of interstitial involvement. *Arch Bronconeumol*. 1999; 35 (2): 71-8.
  28. Hamm H, Lührs J, Guzmán y Rotaeche J, Costabel U, Fabel H, Bartsch W. Elevated surfactant protein A in bronchoalveolar lavage fluids from sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis patients. *Chest*. 1994; 106 (6): 1766-70.
  29. Israël-Assayag E, Cormier Y. Surfactant modifies the lymphoproliferative activity of macrophages in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Physiol*. 1997; 273 (6 Pt 1): L1258-64.
  30. Günther A, Schmidt R, Nix F, Yabut-Pérez M, Guth C, Rosseau S, et al. Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1999; 14 (3): 565-73.
  31. Cormier Y, Israël-Assayag E. The role of viruses in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6 (5): 420-3.
  32. Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, Israël-Assayag E, Cormier Y. Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159 (4 Pt 1): 1316-22.
  33. Woda BA. Hypersensitivity pneumonitis: an immunopathology review. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132 (2): 204-5.
  34. Ando M, Hirayama K, Soda K, Okubo R, Arai S, Sasazuki T. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140 (4): 948-50.
  35. Moreno-Ancillo A, Domínguez-Noche C, Carmen Gil-Adrados A, Cosmes PM. Familial presentation of occupational hypersensitivity pneumonitis caused by aspergillus-contaminated esparto dust. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003; 31 (5): 294-6.
  36. Ceviz N, Kaynar H, Olgun H, Onba O, Misirligil Z. Pigeon breeder's lung in childhood: is family screening necessary? *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41 (3): 279-82.
  37. Hirakata Y, Katoh T, Ishii Y, Kitamura S, Sugiyama Y. *Trichosporon asahii*-induced asthma in a family with Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88 (3): 335-8.
  38. Shigematsu M, Nagai S, Nishimura K, Izumi T, Eklund AG, Grunewald J. Summer-type hypersensitivity pneumonitis. T-cell receptor V gene usage in BALF T-cells from 3 cases in one family. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1998; 15 (2): 173-7.
  39. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
  40. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2005; 60: 665-71.
  41. Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188 (2): 334-44.
  42. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18 Suppl. 32: 81-92.
  43. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30 (2): 201-8.
  44. Bartorelli G, Bocchino V, Olivieri D. Hypersensitivity Pneumonitis. *Eur Respir Mon*. 2000; 14: 120-36.

45. Hinojosa M. Problemas diagnósticos en la neumonitis por hipersensibilidad. *Alergol Inmunol Clín.* 2000; 15: 1-15.
46. Mcsharry C, Anderson K, Bourke SJ, Boyd G. Takes your breath away-the immunology of allergic alveolitis. *Clin Exp Immunol.* 2002; 128: 3-9.
47. Wild LG, López M. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2001; 11: 3-15.
48. Glazer CS, Rose CS, Lynch DA. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *J Thorac Imaging.* 2002; 17 (4): 261-72.
49. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Maller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology.* 1996; 199: 123-8.
50. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Maller NL, King TE Jr. Idiopathic interstitial pneumonitis and other diffuse parenchymal lung diseases. En: Atlas of nontumor pathology non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Washington, DC: American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology; 2002. p. 115-23.
51. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165 (4): 807-11.
52. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS, Lynch DA. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology.* 2007; 244 (2): 591-8.
53. CT. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, Chung MP, Churg A. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008; 246 (1): 288-97.
54. Cormier Y, Brown M, Worthy S, Racine G, Maller NL. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its followup. *Eur Respir J.* 2000; 16: 56-60.
55. Gibson G.J. Interstitial lung diseases: pathophysiology and respiratory function. *Eur Respir Mon.* 2000; 14: 15-28.
56. Shuyler, M. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 1997; 111 (3): 534-6.
57. Ramírez-Venegas A, Sansores R, et al. Utility of a Provocation Test for Diagnosis of Chronic Pigeon Breeder's Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 862-69.
58. Lacasse Y, Fraser RS, et al. Diagnostic Accuracy of Transbronchial Biopsy in Acute Farmer's Lung Disease. *Chest.* 1997; 112: 1459-65.
59. Almonacid C. Alveolitis Alérgica Extrínseca. Manual de Neumología y Cirugía torácica. Segunda edición. Madrid: Editores Médicos SA; 2006. p. 971-80.
60. Venkatesh P, Wild L. Hypersensitivity pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment. 2005; 7 (4): 235-44.
61. 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.
62. Tanaka H, Tsunematsu K, Nakamura N, Suzuki K, Tanaka N, Takeya I, et al. Successful treatment of hypersensitivity pneumonitis caused by *Grifola frondosa* (Maitake) mushroom using a HFA-BDP extra-fine aerosol. 2004; 43 (8): 737-40.
63. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168 (8): 952-8.
64. Martínez FJ, Keane MP. Update in diffuse parenchymal lung diseases 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173 (10): 1066-71.
65. King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172 (3): 268-79.
66. Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM.* 2007; 100 (4): 233-7.
67. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tuder RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med.* 2004; 116 (10): 662-8.
68. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS, Lynch DA. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology.* 2007; 244 (2): 591-8.