

OTRAS NEUMOCONIOSIS

Beatriz Jara Chinarro, María Teresa Río Ramírez

INTRODUCCIÓN

El número de sustancias inorgánicas que pueden provocar enfermedad pulmonar es cuantioso y está en continuo crecimiento. El desarrollo de la industria y la manufactura de productos fabricados con nuevas aleaciones de metales han contribuido al incremento del número de casos. Por otro lado, el cumplimiento de las medidas de salud laboral ha provocado un aumento en la descripción y el diagnóstico de un mayor número de ellos.

El comportamiento clínico, anatomopatológico y radiológico es semejante a los descritos para la silicosis o la asbestosis, aunque en general estas sustancias son relativamente inocuas comparadas con el sílice o el asbesto.

La lesión pulmonar desencadenada por la inhalación de estas partículas depende de muchos factores, como son su naturaleza química, su tamaño y forma, su concentración y distribución en el aire ambiente, la duración de la exposición y las variaciones individuales en la respuesta inmune e inflamatoria.

En algunos productos la enfermedad está bien caracterizada como es el caso del berilio o el cobalto; en otros, sin embargo, ha sido difícil demostrar la relación causal temporal con el agente descrito y los conocimientos se basan únicamente en descripciones de casos. En muchos de ellos el paciente ha estado expuesto a varios polvos potencialmente tóxicos, siendo difícil determinar el responsable directo del daño. Existen cada vez más investigaciones *in vitro* del efecto de estas partículas pero es difícil extrapolar los resultados obtenidos a la población y decidir en función de estas medidas de prevención y detección de casos en las empresas afectadas.

En este capítulo solo vamos a tratar las de mayor frecuencia y/ o relevancia clínica (Tabla 1).

SILICATOS

Beriliosis

El berilio es un metal ubicuo, elemento de la corteza terrestre, por lo que existe una exposición ambiental natural: en el aire procedente de la actividad volcánica, de las quemaduras de carbón y *fueloil* de las calefacciones, en el agua o en la dieta (en alimentos como el arroz, la lechuga y las patatas, fundamentalmente). El nivel de exposición ambiental normal está en torno a 0,52 mcg/día⁽¹⁾.

Para su manipulación en la industria se extrae del silicato de aluminio berilio a altas temperaturas. Durante este proceso se puede producir una exposición laboral a óxidos de berilio que son los causantes del daño tisular. En los años 40 se utilizaba en refinerías, en el trabajo con metales y en las fábricas de producción de fósforo fluorescente para lámparas. Los primeros casos se describieron por exposición a altas concentraciones en una fábrica de tubos fluorescentes en 1943. Las primeras medidas para controlar los niveles tóxicos de exposición se introdujeron en 1949, estableciendo tres dinteles: un pico máximo agudo, para evitar la beriliosis aguda, de 25 mcg/m³ en 30 minutos de duración de la inhalación, una media mensual de 0,01 mcg/ m³ en el aire ambiente de poblaciones cercanas a fábricas para evitar la exposición ambiental y un nivel de 2,0 mcg/m³ para controlar la exposición laboral⁽²⁾. Actualmente, las fuentes potenciales de exposición son la manipu-

TABLA 1. **Otras neumoconiosis**

- Otros silicatos:
 - Berilio: industria aeroespacial y electrónica, cerámicas, protésicos dentales
 - Talco: minas, empresas de cuero, papel, medicamentos, toxicómanos...
 - Mica: utilización industrial de tres compuestos: a) muscovita: compuesto de potasio resistente al calor, en fabricación de ventanas para estufas y hornos; b) flogopita: compuesto de magnesio en la industria eléctrica; c) vermiculita: en aislamientos, herbicidas y fertilizantes
 - Caolín (arcilla china): relleno en plásticos, adhesivos, fabricación de ladrillos...
- Polvos radioopacos inertes:
 - Hierro: siderosis y silicosiderosis
 - Plata: uso de colcátar (compuesto de óxido ferroso) en pulido de productos de este material
 - Estaño: en minas (semejante a la neumoconiosis de mineros del carbón)
 - Bario: agentes colorantes, fabricación de vidrio
 - Antimonio: cosmética, fabricación de baterías, cerámicas...
 - Tierras raras (cerio, escandio, itrio, lantano...)
- Polvos inorgánicos diversos:
 - Aluminio
 - Cobalto y carburo de tungsteno
 - Carburo de silicio (carborundum)
 - Cloruro de polivinilo
 - Dióxido de titanio
 - Fibras minerales sintéticas
 - Minerales usados por los técnicos dentales
 - Agregados de nailon

lación de compuestos de berilio en la industria aeroespacial y electrónica, la fabricación de giroscopios y reactores nucleares, el procesamiento de cerámicas, el empleo de aleaciones de berilio para componentes de automóviles y computadoras y la fabricación de prótesis dentales⁽³⁾.

El nivel estándar de seguridad se ha establecido en 2 mcg/m³ por la OSHA (*United States Occupational Safety and Health Administration*). La dosis y la duración de la exposición se relacionan con la aparición de sensibilización y con las tasas de enfermedad, que pueden alcanzar hasta el 20% en los más expues-

tos. Sin embargo, esta correlación no es lineal ya que algunos desarrollan la enfermedad con niveles bajos. Por este motivo se ha puesto en duda esa cifra como un marcador de seguridad frente a la aparición de la enfermedad^(4,5).

Según la forma y dosis de la exposición hablamos de beriliosis aguda y crónica.

Beriliosis aguda

Aparece con exposición a niveles elevados, por lo que actualmente, y tras la regulación y control de su uso, es poco frecuente. Dependiendo de los niveles alcanzados, la presenta-

ción clínica puede ser fulminante en forma de edema agudo de pulmón, o insidiosa con síntomas subagudos como tos seca, dolor retroesternal, disnea, anorexia, debilidad y pérdida de peso. En este segundo tipo pueden aparecer además manifestaciones extrapulmonares como rinitis, faringitis, conjuntivitis y dermatitis. El estudio anatomopatológico muestra cambios de neumonitis linfocítica aguda: bronquitis, bronquiolitis y daño alveolar difuso. El estudio radiológico en la forma insidiosa es anormal a partir de la primera a la cuarta semanas y los hallazgos más frecuentes son opacidades alveolares parcheadas y un moteado aislado o confluyente. La resolución radiológica se observa en 2 a 3 meses tras la separación de la fuente.

Beriliosis crónica

Es la forma de presentación más frecuente. Cursa como una enfermedad granulomatosa sistémica que afecta a los pulmones, la pleura, los ganglios linfáticos, la piel y los órganos viscerales. Por este motivo se producen con frecuencia errores diagnósticos con patologías como la sarcoidosis. Se ha demostrado que hasta en un 40% de pacientes diagnosticados de sarcoidosis existe exposición a berilio⁽⁶⁾.

La aparición de la beriliosis tiene una probable base patogénica inmunológica lo que explica los casos documentados con exposiciones menores a 2 mcg/ m³. El berilio actúa como un antígeno provocando una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado. Induce la proliferación de linfocitos T helper (Th) 1 con liberación de TNF α , IL 6, IF γ e IL 2. El compuesto antigénico del berilio se retiene en el pulmón por su alta solubilidad e induce la apoptosis de los macrófagos liberando partículas de berilio previamente fagocitadas lo que mantiene la respuesta inflamatoria celular mononuclear dando lugar a la formación de granulomas⁽⁷⁻¹⁰⁾. Se ha identificado un marcador genético de susceptibilidad al berilio en el alelo HLA-DP, relacionado con los trastornos autoinmunes. Un 85% de los pacientes

con beriliosis expresan una variante del HLA-DPB1 que contiene una sustitución de glutamato, por lisina en la posición 69^(11,12). Recientemente otra variación del HLA DRB1 en posición 71 se ha asociado con riesgo de desarrollo de beriliosis, sobre todo en pacientes con el HLA citado anteriormente negativo⁽¹³⁾. Habría, por lo tanto, un componente de susceptibilidad genético que, unido a la exposición ambiental, desarrollaría el fenotipo patológico⁽¹⁴⁾.

En el estudio histológico se observa neumonitis intersticial, con tres patrones: a) infiltrado de células mononucleares; b) el primero con células multinucleadas e inclusiones intracelulares calcificadas (cuerpos de Schaumann); y c) granulomas no caseificantes; en un patrón indistinguible del de la sarcoidosis.

El tiempo de exposición medio hasta la aparición de la enfermedad es de 2 años. Tiene un inicio insidioso con síntomas inespecíficos: tos, fatiga, pérdida de peso, disnea progresiva y artralgias migratorias. En los casos que cursan con afectación sistémica pueden presentar miocarditis, nefrolitiasis y lesiones dérmicas semejantes a las de la sarcoidosis.

Para establecer el diagnóstico es necesaria la historia de exposición laboral o ambiental al berilio, un test de proliferación linfocítica positivo en el lavado broncoalveolar (LBA) o la sangre, y la presencia de granulomas no caseificantes en la biopsia pulmonar. Si aparecen los dos primeros y no se demuestra la existencia histológica de granulomas se considera un paciente "en riesgo", con hipersensibilidad al berilio. De éstos, un 31% desarrollan la enfermedad en un seguimiento de 3 a 8 años⁽⁷⁾. En el estudio analítico suelen detectarse hipergammaglobulinemia, hipercalcemia, hiperuricemia y poliglobulia.

El aumento de la celularidad en el LBA, con predominio de linfocitos, se correlaciona con la gravedad de la enfermedad⁽¹⁵⁾. Como se ha citado, es posible realizar un diagnóstico de sospecha mediante la demostración de una respuesta cutánea de hipersensibilidad a un

parche tópico con berilio, pero el diagnóstico definitivo se obtiene al demostrar una proliferación anormal de linfocitos en sangre periférica o en células mononucleares del LBA en respuesta a la exposición a distintas concentraciones de sales de berilio, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100 % (falsos positivos, 1-3 %; se debe tener en cuenta que el número de macrófagos en LBA aumenta en los fumadores)⁽¹⁶⁾.

Con el tiempo, se elimina en gran parte de los pulmones y se excreta en orina donde se puede cuantificar.

La radiografía de tórax no muestra un patrón específico. Es normal hasta en un 25 % de casos con demostración histológica o muestra un patrón de opacidades difusas, granular, de predominio en campos superiores. Se pueden observar adenopatías hiliares y nódulos, en ocasiones calcificados, y que en la mayoría de los casos son de menor tamaño que en la sarcoidosis. En la tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) se confirman los hallazgos de la radiología simple: engrosamiento de los septos interlobulillares, nódulos bien definidos a lo largo de los fascículos broncovasculares o septos, que pueden ser coalescentes, y aumento de los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos^(17,18).

En las pruebas de función pulmonar la mayoría de los pacientes presentan en las fases precoces una disminución de la difusión con una espirometría normal y, en fases más avanzadas, un patrón obstructivo inicialmente y restrictivo en las más tardías⁽¹⁹⁾. Las alteraciones funcionales pueden preceder a las radiológicas.

La respuesta al tratamiento con esteroides, iniciados cuando se observa un detrimento de las pruebas de función pulmonar mayor del 10 %, no suele ser buena por lo que se debe valorar siempre la relación riesgo/beneficio de forma individual. Se han empleado en casos aislados, nunca en ensayos controlados, otros inmunosupresores, como el metotrexate. Si el cuadro clínico progresa a una situación de cor pulmonale el pronóstico es infausto. Además,

debe tenerse en cuenta que el berilio se considera un agente carcinogénico, sobre todo tras exposiciones masivas como las que se producen en casos de beriliosis agudas.

Otros silicatos

Dado que se trata de sustancias usadas en compuestos con otros minerales, existen dudas sobre su responsabilidad directa en el daño pulmonar. Las manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales son semejantes a las descritas para el asbesto.

Talco

Silicato de magnesio hidratado en forma de cristales. Se emplea en la fabricación de cuero, goma, papel, textiles, como aditivo en pinturas, alimentos, productos farmacológicos, insecticidas... La enfermedad puede aparecer por exposición laboral en las minas y en cualquiera de estas empresas⁽²⁰⁾, o de forma accidental, no ocupacional como en niños por el uso de talco cosmético, en toxicómanos, por inyección intravenosa de medicamentos que contienen talco y tras la realización de pleurodesis con talco⁽²¹⁻²³⁾. La composición del talco varía mucho de una industria a otra asociando otros potenciales patógenos en distinta concentración, como asbesto, mica y caolín. Aun así, parece que el talco por sí mismo es capaz de inducir una reacción de células gigantes multinucleadas y daño tisular⁽²⁴⁾. La embolización del talco provoca arteritis y una reacción neutrofílica de cuerpo extraño. Las partículas de talco migran desde la pared vascular al intersticio perivascular adyacente, dando lugar a nódulos coalescentes. Produce fibrosis pleural con posible formación de placas, focos de fibrosis parenquimatosa nodular, fibrosis intersticial e infiltrados peribronquiovasculares de macrófagos que contienen cristales birrefringentes. La principal alteración radiológica es la aparición de placas pleurales y una afectación parenquimatosa similar a la de la asbestosis que afecta sobre todo a la zona perihiliar y a los lóbulos superiores.

POLVOS RADIOOPACOS INERTES

Hierro: siderosis

Se produce por la inhalación de óxido de hierro ferroso (Fe_2O_3), sobre todo en soldaduras. Si el compuesto contiene sílice (silicosis) o tiene lugar la inhalación de otros materiales nocivos que se producen durante el proceso de soldadura, presenta el mismo comportamiento que la silicosis ya descrita. En la siderosis “pura”, sin embargo, se observa la presencia de Fe_2O_3 en los macrófagos del intersticio peribroncovascular y en los alveolares, con ausencia de fibrosis. El patrón radiológico es reticulonodular difuso. No hay síntomas de enfermedad y los estudios funcionales son normales. Las alteraciones descritas desaparecen cuando el paciente se retira de la fuente⁽²⁵⁾.

Estaño: estañosis

Aparece tras la manipulación del mineral en su extracción o con su soldadura. Los hallazgos histológicos son semejantes a los de la neumoconiosis en trabajadores del carbón: macrófagos pigmentados con fibrosis mínima. Dada su alta densidad, produce una alteración radiológica reticular lineal, muy llamativa en pacientes, por otro lado, asintomáticos⁽²⁶⁾.

Bario: baritosis

El sulfato de bario se emplea como colorante en la fabricación de cristal y como contraste en pruebas de imagen en medicina. La exposición puede provocar una afectación radiológica reticular con líneas de alta densidad y aparición de macrófagos con bario, sin fibrosis, al igual que ocurre en la estañosis. Clínicamente puede presentarse como una crisis de broncoespasmo que revierte al suspender la exposición^(27,28).

OTROS POLVOS INORGÁNICOS

Aluminio

La exposición se puede producir durante el proceso de fundición, en la preparación de

polvo de aluminio para la estampación del metal frío y en soldadura, afilado o pulido de productos de aluminio. La oxidación térmica del aluminio metálico produce micropartículas que son las potenciales causantes del daño tisular. Es difícil determinar, sin embargo, si el aluminio es el agente etiológico directo porque en la mayoría de estas actividades hay otras exposiciones tóxicas. La concentración ambiental máxima permitida es de 5 mg/m^3 . Sólo hay trabajos publicados de descripción de casos. Los estudios transversales en los profesionales citados no demuestran mayor prevalencia de afectación funcional restrictiva o alteraciones radiológicas. No se ha podido demostrar, por lo tanto, una relación temporal entre la exposición y la enfermedad⁽²⁹⁾. Los hallazgos radiológicos descritos varían desde opacidades irregulares a un infiltrado intersticial difuso. Los datos histológicos son de fibrosis intersticial difusa, nódulos fibróticos y necrosis indistinguibles del patrón de neumonía intersticial usual, así como de neumonitis intersticial crónica descamativa.

Metales duros: cobalto y carburo de tungsteno

Se entiende por “metal duro” la aleación de tungsteno, carbono y cobalto. Se utiliza para la perforación y pulido de otros metales. La exposición se puede producir durante su fabricación o con su uso. Se considera nivel límite de exposición 20 mcg/m^3 ⁽³⁰⁾.

Probablemente el agente etiológico del daño pulmonar sea el cobalto ya que los pulidores de diamantes, que también lo utilizan, desarrollan una enfermedad idéntica. La inhalación de polvo de cobalto produce distintas manifestaciones respiratorias: irritación de la vía aérea superior, asma y enfermedad intersticial en forma subaguda, como alveolitis, o crónica, como fibrosis progresiva. En las fases iniciales se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas en el intersticio y la luz alveolar, así como en el LBA. La alteración parenquimatosa sólo se ha observado con la inhalación de polvo de cobalto asocia-

do a otros componentes, nunca con el cobalto solo. Es probable que la sinergia entre el cobalto y el tungsteno sea la responsable de la toxicidad celular. El primero es termodinámicamente capaz de reducir el oxígeno (O₂) ambiental pero, por las características de sus partículas, esta reacción es muy lenta. El tungsteno es un material inerte que no puede reaccionar con el O₂ pero es un buen conductor de electrones y sus características químicas hacen que sea muy útil en procesos de catálisis. Cuando ambas partículas se unen los electrones del cobalto se transfieren fácilmente a la superficie de las moléculas de tungsteno, aumentando la tasa de reducción del O₂ con producción de radicales hidroxilo que podrían ser los causantes del daño (esta teoría se ha demostrado *in vitro* con cultivos celulares, pero no *in vivo*). Los individuos con baja defensa antioxidante serían más susceptibles al daño. De este modo, se explicaría que sólo un porcentaje bajo de los expuestos (1-5%) desarrollen la enfermedad⁽⁵¹⁾. Otra hipótesis patogénica que defienden algunos autores es el desarrollo de un mecanismo de hipersensibilidad semejante al descrito para la beriliosis y posiblemente favorecido por el tabaquismo⁽⁵²⁾.

Los síntomas más frecuentes son la tos y la disnea de esfuerzo. Suele aparecer una pérdida de peso desproporcionada para el deterioro respiratorio.

En la radiografía se observa un patrón micronodular y reticular difuso con aumento de los ganglios linfáticos y, en fase avanzada, posibles espacios quísticos. En el TACAR hay zonas de vidrio esmerilado, áreas de consolidación, opacidades reticulares y bronquiectasias de tracción. La herramienta más útil para el diagnóstico es el LBA en el que se obtienen células gigantes multinucleadas. Las pruebas funcionales son inespecíficas, encontrando tanto patrones obstructivos como restrictivos. Para documentar la exposición laboral, en caso de duda, se pueden determinar niveles de cobalto plasmáticos (normales entre 0,1-0,5 mcg/l) y en orina (inferiores a 2 mcg/gramos de creatinina). La excreción por orina es rápida y se

incrementa sensiblemente en fumadores, portadores de prótesis de cadera y/ o con la ingesta de compuestos polivitamínicos aunque no estén expuestos, por lo que su utilidad es limitada.

En las fases iniciales la retirada de la exposición puede conseguir una mejoría de los síntomas con recurrencia si se reincorporan a su puesto laboral pero, si persiste la exposición, no mejoran aunque abandonen su trabajo⁽⁵³⁾.

Carburo de sicilio (carborundum)

Es una fusión de arena de sílice, carbono, sal y polvo de madera, utilizada como abrasivo. Las fibras de carborundum que se producen en el proceso de fabricación de esta mezcla tienen una actividad fibrogénica semejante a las fibras de asbesto dando lugar a una fibrosis peribronquiolar⁽⁵⁴⁾. Se ha observado que los trabajadores de empresas manufactureras de fibras de cerámica, que lo emplean, tienen con mayor frecuencia placas pleurales. Dado que estos empleados suelen estar expuestos a otras sustancias nocivas hay dudas sobre su capacidad para producir daño *in vivo*⁽⁵⁵⁾.

Cloruro de polivinilo

Empleado en la fabricación de plásticos y fibras sintéticas. Existen indicios de asociación con enfermedad pulmonar en series de casos descritos que revierten al retirarse de la fuente⁽⁵⁶⁾. Un 50% de los expuestos presentan obstrucción en las pruebas de función pulmonar⁽⁵⁷⁾. Algunos estudios encuentran un aumento del riesgo de aparición de cáncer de pulmón con una *odds ratio* de 1,2⁽⁵⁸⁾.

Dióxido de titanio

Se utiliza como pigmento en pinturas y papel, en tinciones, como aditivo en alimentos y puede formar parte de aleaciones de metales duros. Se ha observado acúmulo del material en los macrófagos intraalveolares pero fibrosis mínima o ausente, aunque hay descritos algunos casos de enfermedad. En estudios epidemiológicos se observan alteraciones restrictivas de las pruebas funcionales en un

40% de los expuestos y placas pleurales en las radiografías de algunos trabajadores. Algunos autores sugieren que puede existir un mecanismo patogénico similar al de la beriliosis crónica⁽⁵⁹⁾.

Fibras minerales sintéticas

Son silicatos amorfos derivados de escoria industrial, roca volcánica, cerámica o vidrio. Se utilizan en la industria textil, para refuerzo de plásticos y en aislamientos. Se rompen de forma transversal cuando reciben un traumatismo, al contrario que los silicatos naturales tipo asbesto, que lo hacen de forma longitudinal. La toxicidad potencial de un material depende de la relación longitud/ diámetro, de ahí su bajo potencial para producir enfermedad. Existe un riesgo posible, aunque no cuantificado en los estudios realizados, de desarrollo de enfermedad pulmonar y neoplasias pulmonares y pleurales^(40,41).

Exposición al polvo en protésicos dentales

En la literatura existen numerosos casos descritos de enfermedad intersticial en estos profesionales. Se atribuyen al uso de la aleación de cobalto-cromo-molibdeno, aunque es difícil de determinar por la complejidad de la exposición a polvos inorgánicos en un laboratorio dental. Las alteraciones funcionales observadas son sobre todo obstructivas lo que puede indicar un componente de broncoconstricción ya descrito con el cobalto y su interacción con el tabaquismo. Los hallazgos histológicos son superponibles a los de otras neumoconiosis: fibrosis nodular, como en la silicosis, y fibrosis intersticial subpleural, como en la asbestosis^(42,43) (Figs. 1 y 2).

Agregados de nailon

Fibras de nailon que se utilizan en tapicería e industrias textiles. La alarma de su relación con el desarrollo de enfermedad pulmonar se produjo en 1998 por la descripción de varios casos en una fábrica textil de Rhode Island (EE.UU.). Las fibras de nailon se cortan y se adhieren a superficies para producir un



FIGURA 1. Radiografía de tórax PA en protésico dental, asintomático: adenopatías mediastínicas e hiliares bilaterales. Diagnóstico de sospecha: sarcoidosis tipo I.

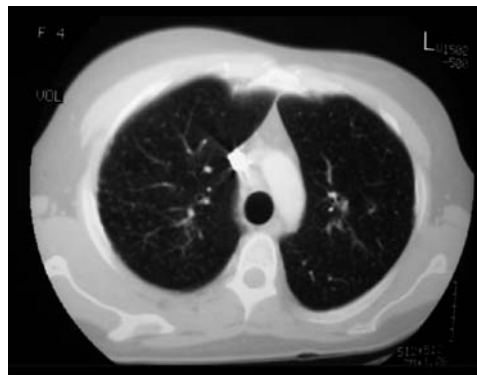


FIGURA 2. TAC torácico en el mismo paciente a los 3 años de seguimiento: patrón micronodular bilateral. Confirmada neumoconiosis por exposición a cobalto-cromo-molibdeno mediante biopsia pulmonar.

material semejante al terciopelo que se emplea sobre todo en la fabricación de alfombras. La mayoría de las fábricas utilizan una guillotina para cortar las fibras pero en ésta usaban un sistema rotatorio que producía pequeñas partículas que se inhalaban, provocando el daño tisular⁽⁴⁴⁾. En España hay un caso descrito bajo las mismas circunstancias⁽⁴⁵⁾. El patrón histológico es el de una neumonitis intersticial inespecífica con infiltrados linfoides peribroncovasculares y bronquiolitis linfocítica con

hiperplasia linfoide. La única medida terapéutica eficaz es el abandono del puesto laboral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kolanz ME. Introduction to berillium. Uses, regulatory history, and disease. *Appl Occup Environ Hyg* 2001; 16: 559-67.
2. Eisenbud M. Origins of the standards for control of beryllium disease (1947-1949). *Environ Res* 1982; 27: 79-88.
3. Meyer KC. Beryllium and lung disease. *Chest* 1994; 106: 942-6.
4. Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, Martyny J, Zhen B. Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 micrograms/m³. *Am J Ind Med* 1996; 30: 16-25.
5. Redlich CA, Welch LS. Chronic beryllium disease: risk from low-level exposure. *Am J Crit Care Med* 2008; 177: 936-7.
6. Muller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 1190-5.
7. Newman LS, Mroz MM, Balkissoon R, Maier LA. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 54-60.
8. Sawyer RT, Day BJ, Fadok VA, Chiarappa-Zucca M, Maier LA, Fontenot AP, Silveira L, Newman LS. Beryllium-ferritin: lymphocyte proliferation and macrophage apoptosis in chronic beryllium disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 470-7.
9. Saltini C, Winestock K, Kirby M, Pinkston B, Crystal RG. Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by beryllium-specific T-helper T cells. *NEJM* 1989; 320: 1103-9.
10. Tinkle SS, Newman LS. Beryllium-stimulated release of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and their soluble receptors in chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1884-991.
11. Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science* 1993; 262: 242-4.
12. Richeldi L, Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Tartoni P, Saltini C. Interaction of genetic and exposure factors in the prevalence of berylliosis. *Am J Ind Med* 1997; 32: 337-40.
13. Fontenot AP, Maier LA. Genetic susceptibility and immune-mediated destruction in beryllium-induced disease. *Trends Immunol* 2005; 26: 543-9.
14. Christiani DC, Mehta AJ, Yu CL. Genetic susceptibility to occupational exposures. *Occup Environ Med* 2008; 65: 430-6.
15. Newman LS, Bobka C, Schumacher B, Daniloff E, Zhen B, Mroz MM, King Jr TE. Compartmentalized immune response reflects clinical severity of beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 135-42.
16. Pott GB, Palmer BE, Sullivan AK, Silveira L, Maier LA, Newman LS, Kotzin BL, Fontenot AP. Frequency of beryllium-specific, TH1-type cytokine-expressing CD4+ T cells in patients with beryllium-induced disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1036-42.
17. Maier LA. Clinical approach to chronic beryllium disease and other nonpneumoconiotic interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging* 2002; 17: 273-84.
18. Newman LS, Buschman DL, Newell JD, Lynch DA. Beryllium disease: assesmant with CT. *Radiology* 1994; 190: 835-40.
19. Pappas GP, Newman LS. Early pulmonary physiologic abnormalities in beryllium disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 661-6.
20. Gamble JF, Fellner W, Dimeo MJ. An epidemiologic study of a group of talc workers. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 741-6.
21. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gibert C. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest* 1984; 86: 795-7.
22. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106: 342-6.
23. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA, Baeza B, Crespo M, García-Valero J. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 348-55.
24. Gibbs AE, Pooley FD, Griffiths DM. Talc pneumoconiosis: A pathologic and mineralogic study. *Hum Pathol* 1992; 23: 1344-50.
25. Billings CG, Howard P. Occupational siderosis and welder's lung: a review. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48: 304-9.
26. Robertson AJ, Rivers D, Nagelschmidt G, Duncumb P. Stannosis: benign pneumoconiosis due to tin dioxide. *Lancet* 1961; 1: 1089-93.

27. Doig AT. Baritosis: a benign pneumoconiosis. *Thorax* 1976; 31: 30-39.
28. Seaton A, Ruckley VA, Addison J, Brown WR. Silicosis in barium miners. *Thorax* 1986; 41: 591-5.
29. Abramson MJ, Wlodaeczyk JH, Saunders NA, Hensley J. Does aluminium smelting cause lung disease? *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1042-57.
30. Cugell DW. The hard metal disease. *Clin Chest Med* 1992; 13: 269-75.
31. Lison D, Lauwerys R, Demedts M, Nemery B. Experimental research into the pathogenesis of cobalt/ hard metal lung disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1024-8.
32. Shirakawa T, Kusawa Y, Morimoto K. Combined effect of smoking habits and occupational exposure to hard metal on total IgE antibodies. *Chest* 1992; 101: 1569-76.
33. Davison AG, Haslam PL, Corrin B, Coutts I, Dejar A, Riding WD. Interstitial lung disease and asthma in hard-metal workers: bronchoalveolar lavage, ultrastructural, and analytical findings and results of bronchial provocation tests. *Thorax* 1983; 38: 119-28.
34. Bagin R, Dufresne A, Cantin A, Massé S, Sébastien P, Perrault G. Carborundum pneumoconiosis. Fibers in the mineral activate macrophages to produce fibroblast growth factors and sustain the chronic inflammatory disease. *Chest* 1989; 95: 842-9.
35. Glass LR, Brown RC, Hoskins JA. Health effects of refractory ceramic fibres: scientific issues and policy considerations. *Occup Environ Med* 1995; 52: 433-40.
36. White NW, Ehrlich RI. Regression of polyvinyl chloride polymer pneumoconiosis. *Thorax* 1997; 52: 748-49.
37. Antti-Poika M, Nordman H, Nickels J, Heskinen H, Viljanen A. Lung disease after exposure to polyvinyl chloride dust. *Thorax* 1986; 41: 566-7.
38. Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Milan G, Turato A, Pavanello S. Lung cancer risk in workers exposed to polyvinyl chloride dust: a nested case referent study. *Occup Environ Med* 2003; 60: 423-8.
39. Moran CA, Mullick FG, Ishak KG, Johnson FB, Hummer WB. Identification of titanium in human tissues: probable role in pathologic processes. *Hum Pathol* 1991; 22: 450-4.
40. Denizean F, Marion M, Chevalier G, Cote MG. Absence of genotoxic effects of nonasbestos mineral fibers. *Cell Biol Toxicol* 1985; 1: 23-32.
41. Boillat MA. Synthetic mineral fibers (Abstract). *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 468-74.
42. Seldén AI, Persson B, Bornberger-Dankvardt SI, Winström LE, Bodin LS. Exposure to cobalt chromium dust and lung disorders in dental technicians. *Thorax* 1995; 50: 769-72.
43. Seldén A, Wubshet S, Johansson L, Sörenson S, Persson B. Three cases of dental technician's pneumoconiosis related to cobalt-chromium-molybdenum dust exposure. *Chest* 1996; 109: 837-42.
44. Kern DG, Crausman RS, Durand KT, Nayer A, Kuhn C. Flock worker's lung: Chronic interstitial lung disease in the nylon flocking industry. *Ann Intern Med* 1998; 129: 261-72.
45. Barroso E, Ibáñez MD, Aranda FJ, Romero S. Polyethylene flock-associated industrial lung disease in a Spanish female. *Eur Respir J* 2002; 20: 1610-2.