

Beriliosis, la enfermedad que se esconde tras algunas sarcoidosis

Antonia Galán Dávila⁽¹⁾; David Orts Giménez⁽²⁾; María Luz de la Sen Fernández⁽³⁾; Alejandro Muñoz Fernández⁽⁴⁾; Ana Isabel Gutierrez Rubio⁽⁵⁾; Eleuterio Llorca Martínez⁽⁶⁾

¹Sección de Neumología, Hospital General Universitario Virgen de la Salud, Elda, Alicante, España

²Sección de Neumología, Hospital General Universitario Virgen de la Salud, Elda, Alicante, España

³Servicio de Inmunología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

⁴Sección de Neumología, Hospital General Universitario Virgen de la Salud, Elda, Alicante, España

⁵Sección de Neumología, Hospital General Universitario Virgen de la Salud, Elda, Alicante, España

⁶Sección de Neumología, Hospital General Universitario Virgen de la Salud, Elda, Alicante, España

Correspondencia:

Antonia Galán Dávila

Dirección: C/ Ciudad Real 21, 1º A, 03005 Alicante, España

Teléfono: 679290417

Correo electrónico: agalandavila@yahoo.es

La cita de este artículo es: A Galán et al. Beriliosis, la enfermedad que se esconde tras algunas sarcoidosis. Rev Asoc Esp Espec Med Trab 2020; 29: 70-74

RESUMEN.

La enfermedad crónica por berilio (BC) es una enfermedad pulmonar ocupacional causada por una reacción de hipersensibilidad retardada a dicho metal. El número de trabajadores expuestos a berilio (Be) se ha incrementado en los últimos años (en Estados Unidos ha pasado de 30.000 en 1970 a 200.000 apenas 30 años después) 1. Estudios transversales llevados a cabo en trabajadores expuestos en distintos tipos de industrias han encontrado prevalencias de la enfermedad que varían de 0% a 7,8%2. En este contexto es llamativo el escaso

CHRONIC BERYLLIUM DISEASE, THE DISEASE HIDDEN UNDER SOME SARCOIDOSIS.

ABSTRACT

Chronic beryllium disease (CDB) is an occupational retarded hypersensitivity disease elicited by beryllium exposure. The number of exposed workers has increased in the last years. (in the USA has risen from 30,000 in the 1970s to 200,000 thirty years later)1. Cross-sectional studies of exposed workers in various industries have found that the prevalence of this illness ranged from 0.0 to 7.8%2. In this

número de beriliosis que se diagnostican, probablemente porque muchas de ellas son erróneamente diagnosticadas de sarcoidosis.

Palabras clave: Berilio; beriliosis; sarcoidosis.

context, it is remarkable that CBD is only rarely diagnosed, probably because many of them are misdiagnosed as sarcoidosis.

Keywords: Beryllium; chronic beryllium disease; sarcoidosis.

Fecha de recepción: 28 de diciembre de 2019

Fecha de aceptación: 22 de abril de 2020

Introducción

Presentamos el caso de una mujer de 26 años remitida a nuestra consulta por un pequeño neumotórax espontáneo y patrón intersticial en la radiografía simple de tórax. La paciente, que nunca había fumado, trabajaba como protésica dental desde hacía 3 años. Había acudido a Urgencias por dolor a nivel escapular izquierdo y refería un cuadro de tos con expectoración amarillenta de 1 año de evolución sin disnea ni otros síntomas. La exploración física fue normal, tenía una SpO₂ basal de 99% y a la auscultación presentaba un murmullo vesicular conservado. En el análisis de sangre solo destacaba una LDH de 322 UI/L. La exploración funcional realizada tras la resolución del neumotórax mostraba FVC 3750 ml (79%), FEV₁ 3080 (81%), FEV₁/FVC 82%, TLC 4560 (76%), RV (49%), DLCO 61%, KCO₉₅%. En la prueba de 6 minutos marcha caminó 450m metros presentando una SpO₂ mínima de 90%. Se le hizo una tomografía

computerizada de alta resolución (TCAR) en la que se observaban además de un pequeño neumotórax izquierdo, micronódulos en vidrio deslustrado, mal definidos de distribución centrolobulillar, difusa bilateral y micronodulos milimétricos de mayor atenuación (Figura 1). Ante estos hallazgos se programó una broncoscopia que no se llegó a hacer porque antes de la misma la paciente presentó un neumotórax bilateral que precisó colocación de drenajes y que motivó la realización de biopsia mediante videotoracoscopia y en el mismo acto pleurodesis. La biopsia demostró inflamación granulomatosa no necrotizante con granulomas peribronquiales, pleurales y ganglionares (PAS y Zhiel-Neelsen negativos) concordante con sarcoidosis.

Dado que la profesión de la paciente podría implicar exposición a Be, decidimos comprobar si presentaba una respuesta inmune celular a dicho metal. Por la escasa disponibilidad de la prueba de proliferación de linfocitos con berilio en nuestro país, se realizaron

FIGURA 1. TCAR: PEQUEÑO NEUMOTÓRAX IZQUIERDO, MICRONÓDULOS EN VIDRIO DESLUSTRADO, MAL DEFINIDOS DE DISTRIBUCIÓN CENTROLOBULILLAR, DIFUSA BILATERAL Y MICRONÓDULOS MILIMÉTRICOS DE MAYOR ATENUACIÓN.



dos tipos de pruebas que han mostrado su eficacia como alternativa a la misma⁽³⁾:

- por un lado se cuantificó mediante inmunofluorescencia el número de linfocitos TH1 específicos frente a Be en sangre. Para ello se estimularon los linfocitos de sangre de la paciente con 3 dosis diferentes de berilio, y se añadió al cultivo una sustancia que no permite que las células secreten las citocinas. De esta forma las citocinas que producen se quedan dentro de la célula y sirven para saber que

esa célula ha respondido al berilio. Usamos un anticuerpo marcado con un fluorocromo para identificar los linfocitos T helper (CD4+) y otro anticuerpo antiinterferón gamma marcado con un fluorocromo distinto, para saber de esos linfocitos T CD4+ cuales producen IFNgamma (son específicos de berilio).

- por otro lado se cuantificó, mediante citometria de flujo, la cantidad de citoquinas TH1 (interferon gamma e interleuquina 2) producidas por linfocitos TH1 tras estimularlos con berilio.

TABLA 1. PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS TH1 POR LINFOCITOS ESTIMULADOS CON BERILIO.

		Interferón γ (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)
Sin estimular	Paciente	1	<1
	Control	1	1
Berilio 1 μ M	Paciente	84	82
	Control	1	<1
Berilio 10 μ M	Paciente	119	129
	Control	1	1
Berilio 100 μ M	Paciente	120	131
	Control	1	<1
Control positivo (PMA+Ionomicina)	Paciente	766	3920
	Control	695	2614

Para ello se cultivaron los linfocitos de sangre con diferentes dosis de berilio y no se añadió ningún inhibidor de la secreción, con lo cual las células TH1 que se estimulaban por el berilio, producían citocinas que se liberaban al medio. Se recogieron los sobrenadantes de esos cultivos y se midió la cantidad de las distintas citocinas que había (Tabla 1).

Ambas técnicas evidenciaron la existencia de una respuesta inmune celular frente a berilio.

La paciente abandonó su puesto de trabajo y fue tratada con corticoides durante 6 meses. En la actualidad, tres años después del diagnóstico, la paciente se mantiene estable aunque persisten las lesiones radiológicas y restricción en la espirometría, no hay datos de progresión.

Discusión

El berilio es uno de los metales estructurales más ligero, su maleabilidad y su capacidad para absorber el calor lo hacen muy atractivo para su uso en aleaciones y cerámicas en diversas industrias (electrónica y de computación, aeroespacial, nuclear, automovilística, comunicaciones, joyería, dental...)

La exposición a berilio puede dar lugar a sensibilización sin clínica, a beriliosis aguda (neumonitis química que se desarrolla ante la

inhalación masiva de formas solubles del metal y que con las medidas de control actuales, solo sería posible en el seno de un accidente) y a beriliosis crónica (BC) que es la que nos ocupa.

La BC es una enfermedad producida por una reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV) que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles expuestos al metal. El diagnóstico de BC se basa en la demostración de enfermedad granulomatosa en el pulmón junto con sensibilización a Be⁽²⁾. La relación dosis-respuesta ha sido inconsistente en distintos estudios y no es lineal. Se desconoce la cantidad mínima de exposición necesaria para causar la enfermedad, pero se sabe que puede desarrollarse con exposiciones muy bajas, inferiores a las máximas permitidas (2 μ g/m³)⁽⁴⁾. El periodo de latencia hasta que se desarrolla la enfermedad es muy variable con casos descritos a los 3 meses del inicio de la exposición y otros hasta 40 años después⁽⁴⁾. Múltiples estudios han demostrado que existe una susceptibilidad genética para padecer la enfermedad, se ha evidenciado que la presencia de ácido glutámico en la posición 69 (Glu69) del HLA-DPB1 está asociado con un mayor riesgo de desarrollar sensibilidad a Be y BC. Un 85% de pacientes con BC son portadores de este gen (comparado con 40-45% en controles sanos)⁽⁵⁾.

Las características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas de la BC son superponibles a las de la sarcoidosis, si bien en la BC la afectación extrapulmonar es muy infrecuente⁽²⁾. Müller-Quernheim et al demostraron reevaluando a una cohorte de 84 pacientes con diagnóstico de sarcoidosis que un 6% de ellos realmente padecían BC⁽¹⁾.

En cuanto tratamiento, aunque no existen estudios aleatorizados que lo respalden, se recomienda el cese de la exposición a Be y ciclos prolongados de tratamiento con corticoides. Con el uso de los mismos se pretende suspender la reacción de hipersensibilidad para impedir el desarrollo de fibrosis. Parece que los corticoides mejoran la función pulmonar y la actividad inflamatoria visible en TC y podrían mejorar la supervivencia⁽⁶⁾.

El pronóstico de la enfermedad es peor que el de la sarcoidosis y aunque existen casos de regresión, la mayoría progresan a fibrosis a pesar del cese de la exposición.

Conclusión

Con este caso queremos poner de manifiesto hasta qué punto es importante descartar sensibilización a Be en todo paciente con diagnóstico de sarcoidosis que haya trabajado (en cualquier momento de su vida laboral) en una profesión que pudiera implicar contacto con el metal⁽⁴⁾.

Bibliografía

1. Müller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman R, Zissel G. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 1190-1195.
2. Balmes JR, Abraham JL, Dweik R.A et al (on behalf of the ATS Ad Hoc Committee on Beryllium Sensitivity and Chronic Beryllium Disease). An Official American Thoracic Society Statement: Diagnosis and Management of Beryllium Sensitivity and Chronic Beryllium Disease. *J Respir Crit Care Med* 2014; 190: e34-e59.
3. Gregory B. Pott, Brent E. Palmer, Andrew K. Sullivan, a Lori Silveira, Lisa A. Maier, Lee S. Newman, Brian L. Kotzin and Andrew P. Fontenot. Frequency of beryllium-specific, TH1-type cytokine-expressing CD41 T cells in patients with beryllium-induced disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1036-42.
4. Rossman MD. Justification for screening for chronic beryllium disease: closer to reality. *Eur Respir J* 2008; 32: 543-544.
5. Van Dyke MV, Martyny JW, Mroz M, et al. Risk of Chronic beryllium disease by HLA-DPB1 E69 genotype and beryllium exposure in nuclear workers. *Am J Resir Crit Care Med* 2011; 183:1680.
6. Sood A. Current Treatment of Chronic Beryllium disease. *J Occup Environ Hyg* 2009; 6): 762-765.