

E. Ordoqui, M. Orta,
A. Aranzábal,
M.C. Martínez^a,
F. Idoate^a,
M.J. Trujillo^b,
J.M. Zubeldia^b y
M.L. Baeza^b

Centro Médico de Alergia y
Asma. Pamplona.
^aClínica "San Miguel".
Pamplona.
^bMedicina y Cirugía
Experimental, Servicio de
Alergia. Hospital General
Universitario Gregorio
Marañón. Madrid.

Correspondencia:
Elena Ordoqui García
Centro Médico de Alergia y Asma
Pº García el de Nájera, 15 - 1º B
31008 Pamplona

Caso clínico

Alveolitis alérgica extrínseca por exposición a un humidificador ultrasónico

La alveolitis alérgica extrínseca es una entidad con frecuencia de origen ocupacional, que afecta al parénquima pulmonar y progresa hacia fibrosis en estadios avanzados si no se diagnostica de forma precoz. Requiere para su diagnóstico una anamnesis detallada en la búsqueda del agente etiológico. Se ha estudiado a un paciente con cuadros repetidos de infiltrados pulmonares que simulaban neumonías y se trataban con antibióticos. El diagnóstico, tras realizar un detallado estudio, fue el de alveolitis alérgica extrínseca desencadenada por un antígeno de origen no ocupacional debido a los contaminantes probablemente fúngicos de un humidificador ultrasónico en el domicilio del paciente, utilizado para el tratamiento de cuadros de bronquiolitis de repetición de su hijo. Se objetivó infiltración bibasal en la tomografía computadorizada, restricción acusada en la espirometría y anticuerpos precipitantes contra los restos del humidificador; el paciente realizó una provocación involuntaria con exposición al humidificador en su domicilio tras ser dado de alta del último episodio. En el cultivo realizado con los residuos del humidificador crecieron varios hongos: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Rhodotorula rubra*. Se obtuvo anticuerpos precipitantes frente a *C. albicans*. En el ELISA inhibición la IgG específica frente a componentes del humidificador se inhibió el 10 % por *C. albicans* y no se obtuvo inhibición por *R. rubra*. Dada la ubicuidad de *C. albicans* y su escasa participación en los anticuerpos contra los contaminantes del humidificador, no puede confirmarse como agente etiológico. El paciente quedó totalmente asintomático al retirar el aparato de su domicilio.

Palabras clave: Alveolitis alérgica extrínseca. Humidificador. Humidificador ultrasónico. Neumonitis por hipersensibilidad.

Extrinsic allergic alveolitis due to exposure to an ultrasound humidifier

Extrinsic allergic alveolitis is a frequently occupational condition affecting the lung parenchyma and progressing to fibrosis in advanced stages if an early diagnosis is not established. Diagnosis requires a detailed anamnesis in the search for the aetiological agent. We have studied one patient with repeated pulmonary infiltrates that resembled pneumonias and were managed with antibiotics. The diagnosis established after a detailed study was extrinsic allergic alveolitis

induced by a non-occupational antigen due to the probably fungal contaminants in an ultrasound humidifier used in the patient's home for the management of repetitive bronchiolites in his son. The patient's thoracic CT scan disclosed bilateral basal infiltrates, with a marked restrictive pattern in spirometry and precipitant antibodies to residues from the humidifier. He carried out involuntary challenge with exposure to the humidifier's emanations after being released from hospital after his last foregoing episode. The culture of the humidifier residues yielded a number of fungi: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* and *Rhodotorula rubra*. Precipitating antibodies to *C. albicans* were demonstrated in the patient. In ELISA-inhibition test, the patient's specific IgG to components of the humidifier's residues evidenced 10% inhibition with *R. rubra*. Due to its ubiquitous presence and its low proportion in the antibodies against the humidifier contaminants, it is not possible to confirm *C. albicans* as the aetiologic agent. The patient remained completely asymptomatic after the device was removed from his home.

Key words: Extrinsic allergic alveolitis. Humidifier. Ultrasound humidifier. Hypersensitivity pneumonitis.

La alveolitis alérgica extrínseca o neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad frecuentemente de origen profesional que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de todo paciente que presente episodios repetidos de disnea, tos, fiebre y postración generalizada con un patrón funcional respiratorio restrictivo e infiltrados pulmonares^{1,2}. No es infrecuente que se diagnostique erróneamente en su inicio como una enfermedad infecciosa de tipo neumónico, en otras ocasiones como un proceso tumoral y que, a veces, cuando la disnea es intensa, se pueda confundir con un tromboembolismo pulmonar. Los humidificadores han sido causa de neumonitis por hipersensibilidad desencadenadas por la exposición a hongos termofílicos; destaca la implicación de *Mycropolyspora faeni* y de *Thermoactinomyces vulgaris* que crecen en el agua caliente y que son causantes del tipo de alveolitis alérgica extrínseca llamada pulmón de granjero³. En los últimos años se han descrito nuevos casos en cuya patogenia se han visto implicados otro tipo de hongos⁴ como *Rhodotorula*⁵, *Sporothrix schenckii*⁶, *Cephalosporium* y *Candida albicans*^{7,8}. Este cambio se debe al nuevo sistema de los humidificadores que en la actualidad son de tipo ul-

trasónico y funcionan con agua fría⁵⁻¹³. Posiblemente, el tipo de vida actual, más centrada en los domicilios confortables, bien caldeados y con frecuencia provistos de humidificadores en las habitaciones infantiles, haya influido notablemente en la aparición de nuevos casos en estos últimos años. Estos aparatos suelen presentar un deficiente estado de mantenimiento con gran contaminación tanto del agua estancada como de las paredes, que si no se limpian periódicamente tienden a mantener restos de suciedad y contaminantes fúngicos que son aerosolizados al ponerse el aparato en funcionamiento. De este modo se provoca la exposición a antígenos fúngicos de forma intermitente del enfermo y de sus familiares. Los humidificadores ultrasónicos son, además, origen de otras enfermedades respiratorias como asma y fiebre por inhalación de endotoxinas^{13,14}.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Un varón de 34 años había presentado desde noviembre de 1998 hasta marzo de 1999, 5 episodios diagnosticados de bronconeumonía de unos 5-7 días de evolución, que requirieron tratamiento en un servicio de urgencias y, en los dos últimos, ingreso hospitalario. El paciente estaba en estudio en nuestra consulta por rinitis y posible asma bronquial por sensibilización a ácaros, polen y epitelio de perro.

Los episodios diagnosticados de bronconeumonía cursaban con tos, fiebre, disnea, astenia y postración. Durante uno de los episodios, en la gasometría arterial practicada de urgencias se objetivó hipoxemia, y se detectó leucocitosis ($15,0 \times 10^9/l$) con desviación a la izquierda (85% de neutrófilos segmentados), sin eosinofilia. En la auscultación pulmonar se apreciaban estertores crepitantes y disminución del murmullo vesicular; y las radiografías de tórax realizadas mostraban infiltrados pulmonares basales o medios uni/bilaterales. En los tres primeros episodios el paciente fue dado de alta con antibiótico oral y los síntomas remitieron en 4 días.

El cuarto episodio requirió ingreso en Medicina Interna al persistir la disnea e hipoxemia. Los hemocultivos, el cultivo de esputo y la serología de neumonías atípicas fueron negativos. En la espirometría al ingreso se apreció un patrón obstructivo-restrictivo severo ($FEV_1 = 55\%$, $FVC = 45\%$, $FEV_1/FVC = 122,22\%$). En esta ocasión se realizó una gammagrafía con galio para descartar un posible tromboembolismo pulmonar, que fue normal y una tomografía computarizada torácica que mostró infiltrados bibasales y signos de atrapamiento aéreo compatibles con proceso inflamatorio o infeccioso (fig.1). Se completó este estudio

Tabla I. ELISA IgG y ELISA inhibición

ELISA IgG	Candida 1:1	Candida 1:10	Candida 1:50	Humidificador
Paciente	1,777	1,891	1,747	1,072
Control n.º 1	0,005	0,002	0,123	0,238
Control n.º 2	1,039	1,039		
Inhibición		n.r.	por Candida 0,034	por Rhodotorula 1,103 (-)
Inhibición	por humidif. 1,548 (13%)	n.r.	por humidif. 1,748 (-)	por Candida 0,902 (8,9%)

con una fibrobroncoscopia, lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial del lóbulo inferior izquierdo que demostró, un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario, sin células malignas. La baciloscopia en cepillado y aspirado bronquial y el Mantoux fueron negativos, así como la citología del cepillado transbronquial que no mostró células malignas, todo ello sugerente de proceso inflamatorio. En el cultivo del cepillado bronquial no crecieron microorganismos ni células tumorales.

ESTUDIO ALERGOLÓGICO

A raíz de los resultados obtenidos se descartó tromboembolismo pulmonar, patología tumoral y enfermedad infecciosa. Desde Medicina Interna se pidió nuestra colaboración para completar el estudio al sospechar que pudiera tratarse de una neumonitis por hipersensibilidad.

El interrogatorio realizado se orientó hacia la búsqueda de un posible factor ocupacional o ambiental desencadenante de los síntomas. El paciente trabaja como profesor de artes marciales en un gimnasio, donde se ducha, utiliza la sauna y se da baños de burbujas. Vive con su mujer y su hijo de 2 años en una casa nueva y seca, y con un perro que recientemente han retirado. Tienen un humidificador ultrasónico desde hace un año, que utilizan cuando su hija enferma, ya que padece bronquiolitis de repetición. El paciente refiere exposición previa al mismo, confirmada por lo menos en tres de los cinco episodios.

Estudio *in vivo*. Los prick test realizados con batería comercial de inhalantes (ALK-Abelló®) fueron positivos para ácaros domésticos, polen de gramíneas (10x13 mm) y epitelio de perro (10x9 mm) y negativos para un grupo de hongos: *Alternaria tenuis*, *Cladosporium herbarum*, *Mucor mucedo*, *Aspergillus fumigatus* y *Penicillium notatum*. Las pruebas cutáneas en intradermoreacción con extracto comercial de *A. fumigatus* (ALK-Abelló®) resultaron negativas en lectura inmediata y tardía.

El paciente realizó una última exposición al humidificador ultrasónico en su domicilio de 2 a 3 horas de duración inmediatamente tras el alta del cuarto episodio, y precisó ingreso por fiebre, astenia, tos intensa con disnea, hipoxemia y restricción severa en la espirometría, todo ello acompañaba de infiltrados bibasales en la radiografía de tórax. En este episodio se trató con metilprednisolona sin asociar antibiótico, ya que se sospechó que pudiera tratarse de una alveolitis, los síntomas desaparecieron en unos días y fue dado de alta.

Estudio *in vitro*. El valor de IgE total (RAST-Pharmacia®) fue de 350 kU/l y la IgE específica determinada por CAP System-Pharmacia arrojó los siguientes resultados: Lolium 7,23 kU/l; epitelio de perro 0,57 kU/l; *Dermato-phagoides pteronyssinus* 13,30 kU/l; *Penicillium*, *Cladosporium*, *Candida albicans*, *Alternaria*, *Botrytis*, *Trypophyton* y *A. fumigatus* < 0,35 kU/l.

Las precipitinas frente a *Candida albicans* resultaron positivas y fueron negativas frente a *Aspergillus fumigatus*, *Mycropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Alternaria tenuis*, *Cladosporium herbarum* y *Penicillium notatum*.

El estado de mantenimiento del humidificador era muy deficiente y tenía restos contaminantes en las paredes y en el agua estancada. Se preparó un extracto con los restos obtenidos de raspar las paredes del aparato que, además, se cultivaron; se objetivó el crecimiento de *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Rhodotorula rubra*. El extracto se concentró y con él se realizó el siguiente estudio: precipitinas realizadas por el método Ouchterlony, doble difusión en gel, que resultaron positivas con el extracto de los restos y el agua del humidificador, y negativas con *R. rubra* y *A. fumigatus*. Los tres controles utilizados fueron todos negativos.

Se determinó la IgG específica mediante ELISA IgG (OD 492), siendo positiva con suero del paciente el extracto del humidificador (paciente= 2,61; controles= 0,44, 0,5), y frente a *C. albicans* (paciente= 1,77; controles= 0,005, 1,039); uno de los controles presentó una positividad frente



Fig. 1.

a *Candida albicans* similar al paciente. Los resultados fueron negativos frente a *A. fumigatus* y *R. rubra*.

Finalmente se realizó un ELISA inhibición para valorar la participación de los anticuerpos contra *Candida albicans* y los que se hubieran desarrollado frente a otros hongos que crecieron en los restos del humidificador. El ensayo de inhibición demostró el 100% de inhibición de *C. albicans* por ella misma. La IgG específica frente a componentes del humidificador se inhibió tan sólo el 10% por el extracto de *C. albicans*, sin obtenerse inhibición por *Rhodotorula rubra* (tabla I).

DISCUSIÓN

Nos encontramos ante un caso de alveolitis alérgica extrínseca no ocupacional, en un paciente atópico que precisó atención urgente en cinco ocasiones y dos ingresos hasta que se sospechó la posibilidad de una neumonitis por hipersensibilidad. Para poder orientarse hacia este diagnóstico, fue fundamental el interrogatorio sobre aficiones, trabajo y modo de vida, datos que en ocasiones se omiten en la anamnesis; produce cierta confusión y una tendencia a realizar numerosas exploraciones y análisis que resultan, con frecuencia, innecesarios. En este caso, al dedicarse el paciente a las artes marciales en un gimnasio y recibir baños de burbujas y sauna, pensamos que los cuadros podían estar relacionados con la exposición al ambiente de las piscinas cubiertas, donde los causantes son hongos termofílicos¹⁵; sin embargo, la fuente responsable fue un humidificador que utilizaba en el domicilio cuando su hijo

enfermaba, ya que padecía bronquiolitis de repetición. Los cambios de hábitos en la vida actual han favorecido una mayor comodidad en los domicilios con calefacción y refrigeración, facilitando un tipo de vida confortable centrada en el hogar. La presencia en las casas de moquetas, alfombras, mascotas y humidificadores, son datos a tener en cuenta en nuestros pacientes, sobre todo si evolucionan desfavorablemente.

El tipo de humidificador utilizado era ultrasónico, cuyo funcionamiento se basa en agua fría, a diferencia de los antiguos de agua caliente. En la bibliografía se han descrito, en los últimos años, varios casos de alveolitis alérgica extrínseca⁵⁻¹² así como de fiebre^{13,14} por exposición a estos aparatos. No siempre es posible identificar al agente causante, en alguna ocasión se ha confirmado a *Rhodotorula rubra* como agente etiológico⁵. En este caso se recogieron muestras de las paredes y del agua estancada del aparato que se encontraba en un deficiente estado de conservación, para intentar identificar el contaminante implicado; en su cultivo crecieron varios hongos: *C. albicans*, *A. fumigatus* y *R. rubra*. Se objetivaron anticuerpos precipitantes dirigidos frente a contaminantes presentes en el humidificador y a antígenos de *Candida albicans*. El estudio demuestra que el origen de los episodios fue la contaminación del aparato pero no está claro que *Candida, per se*, haya participado en el desarrollo de la enfermedad. La presencia de anticuerpos contra este hongo no es infrecuente en la población general dada su ubicuidad, sin que ello signifique patología. Además, en el estudio de inhibición por ELISA sólo el 10% de la IgG que el enfermo había desarrollado contra los restos del humidificador eran anticuerpos contra la propia *C. albicans*. En este estudio se ha encontrado la fuente del antígeno pero no se ha podido identificar. Dada la experiencia de los casos descritos con anterioridad es muy posible que se trate de un hongo. Los resultados negativos frente a *A. fumigatus* y *R. rubra* no apoyan su implicación en el caso pero tampoco la descartan. También pudiera ser que por problemas técnicos como una mala solubilización de sus proteínas o poca concentración del extracto, no se haya podido demostrar que sean los causantes.

El diagnóstico etiológico se podría confirmar a través de la provocación inhalativa⁵ pero no se hizo de forma programada debido a la gravedad del cuadro clínico y por considerar que el paciente ya la había realizado involuntariamente en su domicilio, al exponerse al aparato tras ser dado de alta de su cuarto episodio. Otro hecho que confir-

ma definitivamente la implicación del humidificador en la enfermedad es que el paciente quedó totalmente asintomático tras retirar el aparato y reincorporarse al trabajo.

Se trata, pues, de un caso de alveolitis alérgica extrínseca por exposición a un humidificador ultrasónico en el domicilio, por contaminantes probablemente fúngicos de dicho aparato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1992; 13: 303-309.
2. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, et al. "Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the subcommittee of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 839-844.
3. Marcer G, Simioni L, Saia B, et al. Study of immunological parameters in farmer's lung. *Clin Allergy* 1983; 13: 443-449.
4. Baur X, Behr J, Dewair M, Ehret W, Fruhmant G, Vogelmeier C, et al. Humidifier lung and humidifier fever. *Lung* 1988; 166: 113-124.
5. Álvarez-Fernández JA, Quirce S, Calleja JL, Cuevas M, Losada E. Hypersensitivity pneumonitis due to an ultrasonic humidifier. *Allergy* 1998; 53: 210-212.
6. Pal TM, de Monchy JG, Groothoff JW, Post D. The clinical spectrum of humidifier disease in synthetic fiber plants. *Am J Industr Med* 1997; 682-692.
7. Patterson R, Fink JM, Mites WB, et al. Hypersensitivity lung disease presumptively due to Cephalosporium in homes contaminated by sewage flooding or by humidifier water. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 128-132.
8. Ando M, Yoshida K, Nakashima Y, Kashida Y. Role of *Candida albicans* in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1994; 105: 317-318.
9. Robertson AS, Burge PS, Wieland GA, Carmalt MH. Extrinsic allergic alveolitis caused by a cold water humidifier. *Thorax* 1987; 42: 32-37.
10. Shiu ST, Scherzer HH, De Graff AC, Cole SR. Hypersensitivity pneumonitis associated with the use of ultrasonic humidifiers. *N Y State J of Med* 1990; 90: 263-265.
11. Gemma H, Sato A, Chida K, et al. Two cases of hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an ultrasonic humidifier. *Imm Thorac Dis* 1991; 29: 710-717.
12. Patterson R, Mazur N, Roberts M, Scarpelli D, Semerdjian R, Harris KE. Hypersensitivity pneumonitis due to humidifier disease: seek and ye shall find. *Chest* 1998; 114: 931-933.
13. Tyndall RL, Lehman ES, Bowman EK, Milton DK, Barbaree JM. Home humidifier as a potential source of exposure to microbial pathogens, endotoxins and allergens. *Indoor Quality Climate* 1998; (4): 56-58. *Air-Int J Indoor* 1995; 5: 171-178.
14. Baur X, Behr J, Dewair M, Ehret W, Fruhmant G, Vogelmeier C, et al. Humidifier lung and humidifier fever. *Lung* 1988; 166: 113-124.
15. Moreno-Ancillo A, Vicente J, Gómez L, Martín Barroso JA, Barranco P, Cabañas R, et al. Hypersensitivity pneumonitis related to a covered an heated swimming pool environment. *Inter Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 205-206.